Pregunta 4. En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses o por 12 meses?

Introducción

Trastuzumab es un tipo de anticuerpo monoclonal que se une al receptor HER2 y es usado junto con quimioterapia para el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (31). La introducción de este fármaco ha convertido un tipo de cáncer bastante agresivo en uno con altas probabilidades de curación (32). Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre la duración del tratamiento adyuvante con este agente, la recomendación de prolongar el tratamiento adyuvante por 12 meses fue por consenso (31, 32); por ende, en esta sección evaluamos la eficacia y seguridad de un régimen de tratamiento de menor duración, seis meses.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
4	Personas con cáncer de mama HER-2 positivos estadíos tempranos no metastásico	6 meses de tratamiento con agente Anti-HER2	12 meses de tratamiento con agente Anti-HER2	• Mortalidad • Sobrevida General • Sobrevida libre de enfermedad • Recurrencia • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (Anexo N° 1) y de RS publicadas como artículos científicos (Anexo N° 2). Se encontraron seis RS publicadas como artículos científicos: Stewart 2020 (33), Deng 2020 (31), Eiger 2020 (32), y Golvaser 2019 (34), Chenn 2019 (35), e Inno 2019 (36) . A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Stewart 2020	7/16	Junio 2019	3 ECA	• Sobrevivencia libre de enfermedad
Deng 2020	10/16	Agosto 2019	3 ECA	• Mortalidad • Sobrevivencia general • Sobrevivencia libre de enfermedad • Recaída total • Cáncer de mama contralateral • Efectos adversos
Eiger 2020	10/16	Julio 2019	3 ECA	• Disfunción cardíaca • Falla cardíaca congestiva • Fracción de eyección ventricular
Goldvaser 2019	7/16	Diciembre 2018	3 ECA	• Sobrevivencia general • Sobrevivencia libre de enfermedad • Cardiotoxicidad • Disfunción cardíaca

				• Falla cardíaca congestiva
Chen 2019	7/16	Diciembre 2018	3 ECA	• Sobrevivencia general • Sobrevivencia libre de enfermedad • Cardiotoxicidad
Inno 2019	8/16	Junio 2018	3 ECA	• Sobrevivencia general • Sobrevivencia libre de enfermedad • Cardiotoxicidad

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
  - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7949). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
    - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
    - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
    - El desenlace fue definido como el número de muertes en cada grupo.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- Recaída total:
  - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
  - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7949). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
    - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
    - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
    - El desenlace fue definido como la recaída loco regional o distante.
  - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- Cardiotoxicidad
  - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
  - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7823). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
    - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.

        - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
        - El desenlace fue definido como el descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%, o disminución absoluta de FEVI de 15% o 10% de línea base, o la presencia de factores predictivos de daño cardíaco.
    - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- Descontinuación por eventos adversos
    - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
    - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7514). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
        - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
        - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
        - El desenlace fue definido como la descontinuación de la terapia con trastuzumab debido a efectos adversos.
    - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
- Sobrevivencia libre de enfermedad
    - Para este desenlace se contó con la RS de Deng 2020 (31).
    - Para mortalidad, la RS de Deng 2020 incluyó 3 ECA (n=7949). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La población fueron personas con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo estadíos tempranos con sobreexpresión de HER-2.
        - La intervención fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 6 meses. La quimioterapia consistió en antraciclinas solas, antraciclinas y taxanos o taxanos solos.
        - El comparador fue terapia adyuvante con quimioterapia más trastuzumab por 12 meses.
        - El desenlace fue definido como la descontinuación de la terapia con trastuzumab debido a efectos adversos.

          El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.
    - El GEG no consideró necesario actualizar la RS porque su búsqueda fue reciente.

Tabla de Resumen de Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Autores: Naysha Becerra-Chauca
Bibliografía por desenlace:
- ***Mortalidad:*** RS Deng 2020
- ***Recaída total:*** RS Deng 2020
- ***Cardiotoxicidad:*** RS Deng 2020
- ***Descontinuación por eventos adversos:*** RS Deng 2020

Beneficios:

Desenlaces (*outcomes*)	Número y Tipo de estudios	12 meses (control)	6 meses (intervención)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Recaída total (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	580/3976 (14,6%)	621/3973 (15,6%)	**RR 1,07** (0,97 a 1,19)	**10 más por 1,000** (4 menos a 28 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [a]	CRÍTICO
Mortalidad (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	190/3976 (4,8%)	205/3972 (5,2%)	**RR 1,08** (0,89 a 1,38)	**4 más por 1,000** (5 menos a 18 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADA [b]	CRÍTICO
Cardiotoxicidad (3.9 a 5.4 años)	3 ECA	338/3899 (8,7%)	224/3924 (5,7%)	**RR 0.66** (0,56 a 0,77)	**29 menos por 1,000** (38 menos a 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Descontinuación debido a efectos adversos (3.9 a 5.4 años)	3 ECA	285/3825 (7,5%)	101/3689 (2,67%)	**RR 0,36** (0,22 0,59)	**48 menos por 1,000** (58 menos a 31 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	3976	3973	**HR 1,10** (0,99 a 1,23)	**NA**	⊕⊕◯◯ BAJA [c,d]	SUBROGADO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

Explicaciones de riesgo de sesgo:
a. Se decide disminuir un nivel por impresición debido a que el límite superior del IC al 95% de la diferencia absoluta (+28 en 1000) es 7 veces mayor que el límite inferior (-4 en 1000), así mismo, de tomar como valor verdadero uno u otro límite del intervanlo de confianza, modificaría la dirección de la recomendación.
b. Se decide dismiuir un nivel por impresición debido a que el número de eventos reportados es menor al número de eventos necesarios para cumplir con el criterio del tamaño de información óptima.
c. Se decide disminuir un nivel por evidencia indirecta, debido a que es un desenlace subrogado.
d. Se decide disminuir un nivel por impresición debido a que el límite inferior del IC 95% es muy cercano al valor de no efecto y un cambio en la reducción de la razón de Hazard de tan solo +2% modificaría la dirección de la recomendación.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 4: En pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, ¿se debería dar tratamiento adyuvante con el agente anti-HER2 por seis meses o por 12 meses?	
Población:	Personas con cáncer de mama HER-2 positivos estadíos tempranos no metastásico
Intervención y comparador:	6 meses de tratamiento con agente Anti-HER2/ 12 meses de tratamiento con agente Anti-HER2
Desenlaces principales:	• Mortalidad • Recaída total • Cardiotoxicidad • Descontinuación por eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención (6 meses) frente a brindar el comparador (12 meses)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce		Si se observa de manera individual, la evidencia por cada ECA presenta diferentes conclusiones, debido a que pretendían probar la no inferioridad del régimen de 6 meses en comparación con el de 12 meses en base a diferentes puntos de corte de no inferioridad para el desenlace de sobrevida libre de enfermedad (SLE). El punto de corte del estudio de PHARE (37, 38) fue un HR de DFS de 1,15, del estudio de HORG (39) fue un HR de 1,53 y del estudio de PERSEPHONE (40) fue un HR de 1,32. Los estudios de PHARE y HORG, no lograron demostrar la no inferioridad del régimen de 6 meses en base a sus puntos de corte, mientras que el estudio de PERSEPHONE sí lo logró. Sin embargo, al meta-analizar los tres estudios (resultados mostrados en la tabla), se puede interpretar que con el desenlace SLE, se logra demostrar la no inferioridad del régimen de seis meses si se toma en cuenta los puntos de corte del estudio de HORG y de PERSEPHONE, pero no se logra determinar la no inferioridad con el punto de corte del estudio de PHARE. Así mismo, se toma en cuenta que el desenlace SLE es un desenlace subrrogado que, no cumple con los criterios validación para serlo (correlación media y fiabilidad baja), es decir no es posible establecer que la SLP sea un desenlace subrogado de la sobrevida gobal o calidad de vida (41).

Desenlaces (*outcomes*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**
Recaída total	3 ECA	**RR 1.07** (0.97 a 1.19)	**10 más por 1,000** (4 menos a 28 más)
Mortalidad	3 ECA	**RR 1.08** (0.89 a 1.38)	**4 más por 1,000** (5 menos a 18 más)
Cardiotoxicidad	3 ECA	**RR 0.66** (0.56 a 0.77)	**29 menos por 1,000** (38 menos a 20 menos)
Descontinuación debido a efectos adversos	3 ECA	**RR 0.36** (0.22 0.59)	**48 menos por 1,000** (58 menos a 31 menos)
Sobrevida libre de enfermedad (seguimiento de 4 a 7.5 años)	3 ECA	**HR 1,1** (0,99 a 1,23)	**NA**

		Dada la heterogeneidad de puntos de corte, y que el desenlace de SLE no está validado, el GEG, decide evaluar, además, otros desenlaces priorizados como mortalidad y recaída total, para los que no se plantearon dichos puntos de corte y sus resultados son interpretados bajo una hipótesis de superioridad, en la que el 1 es el valor de no efecto. De esta manera, la evidencia señala que el uso el tratamiento adyuvante con trastuzumab por 6 meses tendría similar riesgo de mortalidad y de recaída total (seguimiento de 4 a 7.5 años) que el tratamiento por 12 meses, pero menor riesgo de cardiotoxicidad y descontinuación debida a efectos adverso. Por ende, considerando la heterogeneidad de puntos de corte de no inferioridad, el GEG decide considerar la interpretación de superioridad y señala que los beneficios de la terapia adyuvante con trastuzumab por seis meses sobre la terapia de 12 meses serían pequeños, debido a que el régimen de seis meses ofrece menores daños, pero similares beneficios.
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención (6 meses) frente a brindar el comparador (12 meses)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	No se hallaron evidencias de daños del régimen de seis meses sobre el de 12 meses	El GEG considera que los daños de la terapia por 6 meses serían menores que la terapia por 12 meses.
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Muy baja ○ Baja ● Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	**Desenlaces (*outcomes*)** / **Certeza** / **Importancia** Mortalidad / ⊕⊕⊕◯ MODERADA [a] / CRÍTICO Recaída total / ⊕⊕⊕◯ MODERADA [a] / CRÍTICO Cardiotoxicidad / ⊕⊕⊕◯ MODERADA [a] / CRÍTICO Descontinuación debido a efectos adversos / ⊕⊕⊕◯ MODERADA [a] / CRÍTICO	Entre los desenlaces críticos, se consideró el que tuvo menor certeza de evidencia (moderado).
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que los desenlaces evaluados son importantes para los pacientes; sin embargo, no se evaluaron otros desenlaces que

<table>
<tr><td></td><td></td><td>también son valorados por los pacientes como calidad de vida, ansiedad, depresión, entre otros.
Por ende, el GEG considera que probablemente sí se han evaluado los desenlaces importantes para los pacientes.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Balance de los efectos:
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención (6 meses) o al comparador (12 meses)?
(tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Favorece al comparador
○ Probablemente favorece al comparador
○No favorece a la intervención ni al comparador
●Probablemente favorece a la intervención
○ Favorece a la intervención
○ Varía
○ Se desconoce</td><td>Según la evidencia, los beneficios de un tratamiento adyuvante con trastuzumab por seis meses sería similares a un tratamiento por 12 meses.

Por otro lado, la evidencia señala que el riesgo de cardiotoxicidad y eventos adversos es menor con el tratamiento por seis meses que con el tratamiento por 12 meses.</td><td>El GEG considera que la cantidad de la muestra y de eventos en los estudios evaluados aún son insuficientes para asegurar que el tratamiento adyuvante con trastuzumab por seis meses es equivalente a uno de 12 meses, aunque considera que el riesgo de efectos adversos es claramente menor.
Con todo, el GEG considera que el balance entre los beneficios y daños el probablemente favorece a la intervención, es decir, el tratamiento por seis meses.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uso de recursos:
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Costos extensos
○ Costos moderados
○ Costos y ahorros insignificantes
○ Ahorros moderados
● Ahorros extensos
○ Varía
○ Se desconoce</td><td>Gastos de la intervención (trastuzumab por seis meses) frente al comparador (trastuzumab por 12 meses):

Para el cálculo del costo de trastuzumab se usó la información señalada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 014-DETS-IETSI-2021.

El costo del tratamiento por 8 ciclos, es decir, seis meses es:

<table>
<tr><td>Marca</td><td>Precio/ unidad S/.</td><td>Costo por ciclo S/.</td><td>Costo por ocho ciclos (6 meses) por paciente S/.</td><td>Costo por 18 ciclos (6 meses) por paciente S/.</td></tr>
<tr><td>Trastuzumab (Herceptin ®) 440mg</td><td>4,212.29 a 4,680.32</td><td>8,424.58 a 9,360.64 en el ciclo 1 luego 4,212.29 a 4,680.32 en ciclos subsecuentes</td><td>37,910.61 a 42,122.88</td><td>80 033.51 a 88 926.08</td></tr>
<tr><td>Bisintex® 420mg</td><td>2,147.00 a 2,400.00</td><td>4,294.00 a 4,800.00 en el ciclo 1 luego 2,147.00 a 2,400.00 en ciclos subsecuentes</td><td>19,323.00 a 21,600.00</td><td>40 793.00 a 45 600.00</td></tr>
<tr><td>Kanjinti ® 420mg</td><td>2,360.00</td><td>4,720.00 en el ciclo 1 luego 2,360.00 en ciclos subsecuentes</td><td>21,240.00</td><td>44 840.00</td></tr>
</table>

Para el cálculo del costo total anual de trastuzumab en casos de Ca. Mama HER2 se usaron los siguientes datos:

• Población total del Perú: 32 626 000 habitantes (+)
• Tasa Anual Nacional de Ca Mama: 28 casos por cada cien mil habitantes (*), es decir, 9 135 casos totales anuales
• Casos de Ca Mama HER2: 20 a 30% (25% en promedio) del total de cánceres (*), es decir, 2283 casos de Ca mama HER2 totales al año
• Porcentaje de pacientes asegurados: 24.8% de la población total (***), es decir, 567 casos de Ca mama HER2 totales al año en EsSalud</td><td>Tomando en consideración que trastuzumab integra la lista de medicamentos de alto costo dentro de EsSalud, que un régimen de 12 meses, significaría un poco más del doble del costo del régimen de seis meses, además del gasto de bolsillo que los pacientes deberán invertir para acceder al tratamiento en términos de trasporte o la pérdida de ingresos por la imposibilidad de trabajar y producir ganancias, así como muchos otros gastos indirectos, el GEG considera que el tratamiento por seis meses produciría ahorros extensos en comparación el régimen de 12 meses.</td></tr>
</table>

El costo del tratamiento por la cantidad total de casos de Ca mama HER2 al año en EsSalud, según duración de tratamiento es:

Marca	Costo por ocho ciclos (6 meses) para total de casos anuales S/.	Costo por 18 ciclos (12 meses) para total de casos anuales S/.	Diferencia en S/. por total de casos anuales
Trastuzumab (Herceptin ®) 440mg	21 495 315.87 a 23 883 672.96	45 379 000.17 a 50 421 087.36	-23 883 684.3 a -26 537 414.4
Bisintex® 420mg	10 956 141 a 12 247 200	23 129 631.00 a 25 855 200.00	-12 173 490.00 a -13 608 000.00
Kanjinti ® 420mg	12 043 080	25 424 280.00	-13 381 200.00

(+) Instituto Nacional de Estadística e Informática. Estado de la población peruana 2020. 2020
(*) Ministerio de Salud del Perú. Plan Nacional para la prevención y control del cáncer de mama en el Perú 2017-2021. Lima, Perú: MINSA; 2017
(**) https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics
(***) Instituto Nacional de Estadística e Informática. Población Afiliada a algún seguro de Salud. Censo 2017

Equidad:
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador?
(Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente no tenga impacto ●Probablemente incremente la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		En base a los criterios evaluados, el GEG considera que, debido el probable menor riesgo de daños en los pacientes, beneficiaría a poblaciones vulnerables, especialmente aquellas con comorbilidades cardíacas o adultas mayores. Por otro lado, el menor régimen de duración beneficiaría a los pacientes de origen rural que deben viajar largas distancias para acceder al tratamiento, u hospedarse en lugares ajenos a su familia, asumiendo un costo extra al tratamiento. Por ende, el GEG considera que la equidad posiblemente se vea incrementada.

Aceptabilidad:
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce		El GEG considera que el personal de salud probablemente no aceptaría administrar una terapia menor a la de 12 meses debido a que ésta es considerada como estándar en las guías internacionales (42-44) ; mientras que el régimen de seis meses, aún no ha sido usada a gran escala fuera de contextos de ensayos clínicos, solo ha sido aprobado por el Comité Nacional de Listado de Medicinas Esenciales de Sudáfrica (NEMLC siglas en inglés) (45). Sin embargo, una encuesta realizada a 117 miembros de UK Breast Cancer Group (UKBCG) en enero de 2020, reveló que el 78% de ellos (91/117) estaba de acuerdo con que "las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que están recibiendo trastuzumab como agente único adyuvante con quimioterapia (simultánea o

		secuencial) deben ser consideradas para 6 meses de trastuzumab como estándar". Algunos de ellos (11/91) señalaron que estarían de acuerdo con indicarlo en pacientes con bajo riesgo de recaída, usualmente con nódulos negativos (46). Lamentablemente no se tienen datos para el contexto peruano, pero el GEG considera que la mayoría de profesionales no lo aceptaría. El GEG considera que, en el caso de los pacientes, se desconoce el nivel de aceptabilidad de una terapia de seis meses en comparación con una de 12 meses. Cabe señalar que algunos autores discuten sobre el costo emocional que implica el doble de todo lo relacionado al tratamiento (transporte, citas, cese de trabajo, entre otros) (47). Por ende, el GEG considera que la aceptabilidad de esta terapia Varía entre los involucrados.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		Debido a que la intervención implica el uso de fármacos que están disponibles en EsSalud y son de uso regular, la intervención sí sería factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS SOBRE LA INTERVENCIÓN (6 MESES) FRENTE AL COMPARADOR (12 MESES)						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

	JUICIOS SOBRE LA INTERVENCIÓN (6 MESES) FRENTE AL COMPARADOR (12 MESES)					
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación **fuerte en contra** de la intervención	Recomendación **condicional en contra** de la intervención		Recomendación **condicional a favor** de la intervención	Recomendación **fuerte a favor** de la intervención	No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: El GEG considera que, en términos de prevención de muerte y recaídas, ambos regímenes son, probablemente, similares; mientras que, en cuanto a daños, el régimen de 6 meses es mucho menos dañino, por ende, el balance de los beneficios y daños probablemente favorecería a un tratamiento de seis meses. Así mismo, se toma en cuenta los extensos recursos económicos ahorrados y el incremento de la equidad que potencialmente se traduzcan en beneficios para una población más amplia, por lo que decide emitir una recomendación a favor de optar por un régimen de seis meses. **Fuerza:** A pesar que la evidencia es moderada, el GEG consideró que, debido a que es un tratamiento que aún no se ha extendido en contextos fuera de ensayos clínicos, y no se ha evaluado su impacto en base a diferentes niveles de riesgo de recaída, debe ser reservado a pacientes con características que sugieran, a criterio médico, baja probabilidad de recaída. Así mismo; toma en cuenta la poca aceptabilidad del régimen entre los profesionales de salud, por lo que decide emitir una recomendación condicional.	En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y baja probabilidad de recaída, sugerimos brindar trastuzumab adyuvante por 6 meses. **Recomendación condicional a favor. Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)**

Observación: Esta recomendación no está basada en revisiones sistemáticas ni ha seguido la metodología GRADE para su desarrollo.

Justificación de recomendación basada en consenso de expertos clínicos	
El grupo de expertos clínicos, después de haber evaluado todos los criterios para formular una recomendación con metodología GRADE, entiende que la terapia de 6 meses con trastuzumab probablemente sea beneficiosa,	En personas con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica y alta probabilidad de recaída, brindar trastuzumab adyuvante por 12 meses (*).

más viable, factible, menos costosa y mejora la equidad. Sin embargo, debido a que el tratamiento con 12 meses ha sido el estándar y es recomendado por guías de práctica clínica internacionales como IETS 2017 (43), ASCO 2018 (48), NICE 2018 (44), ESMO 2019 (42), SEOM 2018 (49) (publicadas antes de las recientes RS (31-34)), el grupo de expertos clínicos considera que el tratamiento de 12 meses debería continuar siendo un régimen recomendado. Tomando esto en consideración, el grupo de expertos clínicos recomienda que un régimen de 12 meses para pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica la alta probabilidad de recaída y al estado cardiovascular.	**Recomendación por consenso de expertos clínicos** **Observación:** Esta recomendación por concenso de expertos clínicos, se redactó de manera excepcional, debido a que, a la fecha, continúa el debate a nivel internacional sobre el descalamiento del tratamiento con trastuzumab adyuvante.

(*) Esta recomendación se mantendrá bajo vigilancia de nueva evidencia.

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
Diferentes GPC y estudios señalan que la positividad ganglionar, la invasión linfovascular, los márgenes positivos, la ausencia de receptores hormonales (43, 50-54) y grado de enfermedad residual son factores pronósticos de recaída (26, 29). Así mismo se señala que a mayor tamaño tumoral, y menor edad, el riesgo de recaída aumenta (43, 52). El GEG señala que estos, así como la presencia de comorbilidad cardíaca previa o actual, deben ser tomados en cuenta para la evaluación de la alta probabilidad de recaída y, consecuentemente, justificar el uso de un régimen de 12 meses.	La alta probabilidad de recaída deberá basarse en, pero no limitarse, a los siguientes criterios: • Edad de la paciente (menor a 50 años) • La presencia de nódulos linfáticos positivos • La presencia de invasión linfovascular • La ausencia de receptores hormonales (para progesterona y estrógeno) • La presencia de márgenes positivos • Tamaño de tumor inicial • Grado de enfermedad residual medido con el Residual Cancer Burden
El GEG consideró importante señalar las dosis y la frecuencia del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo no metastásica, en base a los ensayos clínicos aleatorizados evaluados (37, 39, 40) y el esquema usual en nuestro contexto.	La dosis concomitante a quimioterapia semanal será 4 mg/kg de carga y 2 mg/kg semanal por 12 semanas. La dosis de 8 mg/kg será la dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento, cada 3 semanas.
Debido al alto riesgo de desarrollo de complicaciones cardíacas en pacientes en tratamiento con trastuzumab, el GEG señala que estas pacientes deben ser evaluadas periódicamente (42). Así mismo,	Previo al tratamiento se debe realizar un examen físico general, con precaución en la evaluación neurológica, y de ser necesario considerar la necesidad de exámenes

el tratamiento con trastuzumab debe suspenderse si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)se reduce un 10% o más de la basal o cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática y se podrá reiniciar el tratamiento cuando se recupere la FEVI (38, 40).	adicionales. Así mismo, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo. • Se debe suspender el trastuzumab si la FEVI se reduce un 10% o más de la basal, o si cae por debajo del 50%, aún si la paciente se encuentra asintomática. • Posterior a la recuperación de la FEVI, se puede reiniciar el uso del trastuzumab.
Debido a que la administración concurrente de trastuzumab y antraciclinas aumenta el riesgo de cardiotozicidad, el GEG consdira que estos componentes no deben administrase de manera concomitante, siguiendo los lineamientos de ASCO 2021 (55) y ESMO 2019 (42).	En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado no metastásico HER-2 positivo, se evitará administrar trastuzumab de manera concomitante a la administración de antraciclinas.
El GEG consideró importante remarcar que el retraso en el inicio de la terapia con trastuzumab podría tener impacto en el éxito del tratamiento según lo han reportado algunos estudios (56, 57).	En pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, se evitará retrasar el inicio de trastuzumab adyuvante después del diagnóstico debido a la potencial disminución de sus beneficios.