

Trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico

Ciudad de Lima / Perú / junio de 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnolog%C3%ADas-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 10-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	13
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS	15
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS.....	24

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- En Perú, el cáncer de mama constituye el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (19,5%) y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) ocurre en 20% a 30% de casos de cáncer de mama y se asocia con un tumor más agresivo, con mayor tasa de recurrencia y mayor mortalidad.
- Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que actúa inhibiendo la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Se indica una dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de dosis semanales de 2 mg/kg hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Trastuzumab cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1998. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes adultas con cáncer de mama HER2+ metastásico; **I:** Trastuzumab + quimioterapia; **C:** Quimioterapia sola o trastuzumab + pertuzumab + quimioterapia; **O:** Sobrevida global, libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), siete guías de práctica clínica (GPC) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS).
- Trastuzumab + quimioterapia basada en taxanos mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial o completa en mujeres con cáncer de mama HER2+ metastásico, en comparación con solo taxano.
- Trastuzumab + quimioterapia combinada (dupleta) mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en comparación con trastuzumab + quimioterapia de un solo agente, aunque incrementó el riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4.
- Trastuzumab + pertuzumab + taxano mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial o completa en comparación con trastuzumab más taxano, sin incrementar el riesgo de eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4, reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 10%, o eventos adversos cardíacos.
- Las cinco GPC de publicación más reciente coinciden en recomendar el bloqueo dual con trastuzumab + pertuzumab + taxano como régimen estándar o de preferencia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 57,1% y 82,1%.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes adultas con cáncer de mama HER2+ metastásico; **I:** Trastuzumab + quimioterapia; **C:** Quimioterapia sola o Trastuzumab + pertuzumab + quimioterapia; **O:** Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual se forman células malignas en los tejidos de la mama, las cuales pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo formando metástasis. En Perú, es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (19,5%) y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) ocurre en 20% a 30% de casos y se asocia con un tumor más agresivo, con mayor tasa de recurrencia y mayor mortalidad. Aunque el cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable, la terapia se dirige a la prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida.

b. Tecnología sanitaria

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Se indica una dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de dosis semanales de 2 mg/kg hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las reacciones adversas más comunes son fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, infección, insuficiencia cardíaca congestiva, insomnio, tos y erupción cutánea. Trastuzumab cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1998. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia

en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó tres RS, siete GPC y dos ETS que respondieron a la pregunta de interés.

Eficacia

a) Trastuzumab + taxano vs. Taxano

Trastuzumab + taxano disminuyó significativamente el riesgo de progresión o muerte al año (entre un 52% y 74%) y a los dos años (entre un 51% y 75%), y aumentó entre dos y cinco veces la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial o completa.

b) Trastuzumab en quimioterapia combinada vs. quimioterapia de agente único

Trastuzumab + quimioterapia combinada produjo una mejoría significativa en la supervivencia global (HR: 0,90; IC 95%: 0,88 a 0,92) y en la supervivencia libre de progresión (HR: 0,66; IC 95%: 0,63 a 0,75).

c) Trastuzumab + pertuzumab vs trastuzumab + pertuzumab + taxano

Trastuzumab + taxano + pertuzumab fue superior a trastuzumab + taxano en la mejoría de la supervivencia global al año (OR: 0,51; IC 95%: 0,30 a 0,85) y dos años (OR: 0,52; IC 95%: 0,33 a 0,80), supervivencia libre de progresión (HR: 0,63; IC 95%: 0,45 a 0,88) y en la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial o completa (OR: 1,79; IC 95%: 1,26 a 2,54).

Seguridad

- Trastuzumab + taxano, en comparación con taxano, incrementó el riesgo de eventos adversos cardíacos. El riesgo de desarrollar eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 fue inconsistente, siendo significativo solo en algunos esquemas.
- Trastuzumab + pertuzumab + taxano, en comparación con trastuzumab + taxano, no incrementó significativamente el número de pacientes con reducción de la FEVI de 10% o más, ni el riesgo de EA hematológicos grado 3 o 4, o EA cardíacos.

- Trastuzumab + quimioterapia combinada incrementó el riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4, en comparación con quimioterapia de agente único (HR: 4,08; IC 95%: 1,33 a 6,75).

Recomendaciones en GPC:

Las GPC de NCCN, ASCO, ESMO, Colombia y GEICAM consideran trastuzumab, pertuzumab y un taxano (docetaxel o paclitaxel) como régimen estándar o de preferencia para el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico. La GPC de Chile considera trastuzumab asociado o no a otros agentes anti-HER2, mientras que la GPC del NICE solo recomienda trastuzumab + paclitaxel.

Evaluación de la calidad metodológica:

Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras que la restante fue considerada como nivel de confianza alto. Las GPC de Colombia, GEICAM, Chile y NICE obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global (82,1%, 78,6% y 76,8% y 73,2%), mientras que las GPC de NCCN, ASCO y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (57,1%, 67,9% y 57,1%).

CONCLUSIONES

- Trastuzumab + quimioterapia basada en taxanos mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial o completa en mujeres con cáncer de mama HER2+ metastásico, en comparación con solo taxano.
- Trastuzumab + quimioterapia combinada (dupleta) mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en comparación con quimioterapia de un solo agente, aunque incrementó el riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4.
- Trastuzumab + pertuzumab + taxano mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta parcial o completa en comparación con trastuzumab más taxano, sin incrementar el riesgo de eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4, reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 10%, o eventos adversos cardiacos.
- Las cinco GPC de publicación más reciente coinciden en recomendar el bloqueo dual con trastuzumab + pertuzumab + taxano como régimen estándar o de preferencia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 57,1% y 82,1%.

PALABRAS CLAVES: Trastuzumab, neoplasias de la mama, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual se forman células malignas en los tejidos de la mama, las cuales pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis (1). El gen HER2 codifica un receptor del factor de crecimiento epidérmico humano que desempeña un papel en el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales. La sobreexpresión de HER2 ocurre en 20% a 30% de los cánceres de mama y se asocia con un tumor más agresivo, con mayor tasa de recurrencia y mayor mortalidad (2,3).

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más diagnosticado en mujeres, con cerca de 2,1 millones de casos nuevos (\approx 25% del total de casos nuevos) y constituye la principal causa de muerte por cáncer (\approx 15% del total de defunciones) (4). En Perú, según reporte del proyecto GLOBOCAN, durante el año 2018 se produjeron 6 985 casos nuevos de cáncer de mama y 1 858 muertes, siendo el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (19,5%) y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general (5).

El cáncer de mama se reconoce como una enfermedad de etiología multifactorial, en la que participan factores relacionados con el medioambiente (ej. exposición a radiación, pesticidas o contaminación del aire), los estilos de vida (ej. exceso de peso, dietas no saludables, consumo de alcohol, tabaquismo o sedentarismo), y factores hereditarios (ej. antecedentes familiares, raza caucásica o mutaciones autosómicas dominantes en los genes BRCA 1 y BRCA 2) (6).

El cáncer de mama temprano sin metástasis a distancia detectable es una enfermedad potencialmente curable (7), por lo que el diagnóstico temprano podría reducir significativamente las tasas de mortalidad a largo plazo (8), dado que la presencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico presenta un pobre pronóstico con apenas 23% de pacientes que sobreviven 5 años después del diagnóstico (9).

En el cáncer de mama metastásico, los objetivos terapéuticos se dirigen a la prolongación de la supervivencia y el mantenimiento de la calidad de vida. Aunque el cáncer de mama metastásico sigue siendo incurable, el desarrollo de terapias dirigidas a HER2 ha mejorado notablemente la sobrevida global en este subtipo de cáncer (10). Las terapias dirigidas a HER2 aprobadas por FDA, se presentan en la tabla 1:

Tabla 1. Terapias dirigidas aprobadas por FDA para el cáncer de mama HER2+ metastásico

Nombre genérico	Nombre comercial	Año de aprobación	Tipo de molécula	Vía de Administración	Registro sanitario en Perú
Trastuzumab	Herceptin	1998	Anticuerpo monoclonal	Intravenosa	Si
Lapatinib	Tykerb	2007	Pequeña molécula	Oral	Si
Pertuzumab	Perjeta	2012	Anticuerpo monoclonal	Intravenosa	Si
Ado-trastuzumab emtansine	Kadcyla	2013	Anticuerpo monoclonal (conjugado)	Intravenosa	Si
(Hyaluronidase + trastuzumab)	Herceptin Hylecta	2019	Anticuerpo monoclonal	Subcutánea	Si
fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Enhertu	2019	Anticuerpo monoclonal (conjugado)	Intravenosa	No

Fuente: Leo CP, Leo C, Szucs TD. Breast cancer drug approvals by the US FDA from 1949 to 2018. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(1):11.

b. Tecnología sanitaria

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de tipo IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico (11).

Su mecanismo de acción se basa en la unión con alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2, inhibiendo la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previniendo la división proteolítica de su dominio extracelular. Como resultado, trastuzumab inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2 y es además, un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células, ejercida preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 (11).

La dosis recomendada para el manejo del cáncer de mama HER2+ metastásico consiste en una dosis inicial de 4 mg/kg como infusión intravenosa de 90 minutos, seguida de dosis semanales de 2 mg/kg como infusión intravenosa de 30 minutos. La duración de la terapia se extiende hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (11).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, infección, insuficiencia cardíaca congestiva, insomnio, tos y erupción cutánea. Trastuzumab incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca, observándose mayor riesgo cuando se administra simultáneamente con antraciclinas, por lo cual se recomienda evaluar la función cardíaca antes y después del tratamiento. Asimismo, puede producir reacciones en el sitio de infusión, toxicidad pulmonar y embriofetal (11).

Trastuzumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico desde 1998, bajo la denominación comercial de Herceptin® (11). En Perú, trastuzumab cuenta con tres registros sanitarios vigentes bajo las denominaciones comerciales de Herceptin® (R.S. BE0091), Ogivri® (R.S. BE01119) y Bisintex® (R.S. BE01129), en dosis de 440 mg (12).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (13), el costo mensual de tratamiento con trastuzumab en una paciente adulta de 60 Kg asciende a S/. 7 898,04, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 2**).

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento en una paciente adulta de 60 Kg*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de viales al mes	Costo total (S/.)
Herceptin® 440 mg	5 265,36	Inicial: 4 mg/Kg=240 mg, posteriormente: 2 mg/Kg x 3 semanas= 360 mg Total: 600 mg	1.5	7 898,04

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público.

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico? (Tabla 3).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultas con cáncer de mama HER2+ metastásico
I	Trastuzumab + quimioterapia
C	<ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia• Trastuzumab + pertuzumab + quimioterapia
O	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 07 de febrero de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados, con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue

limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (14). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (15), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

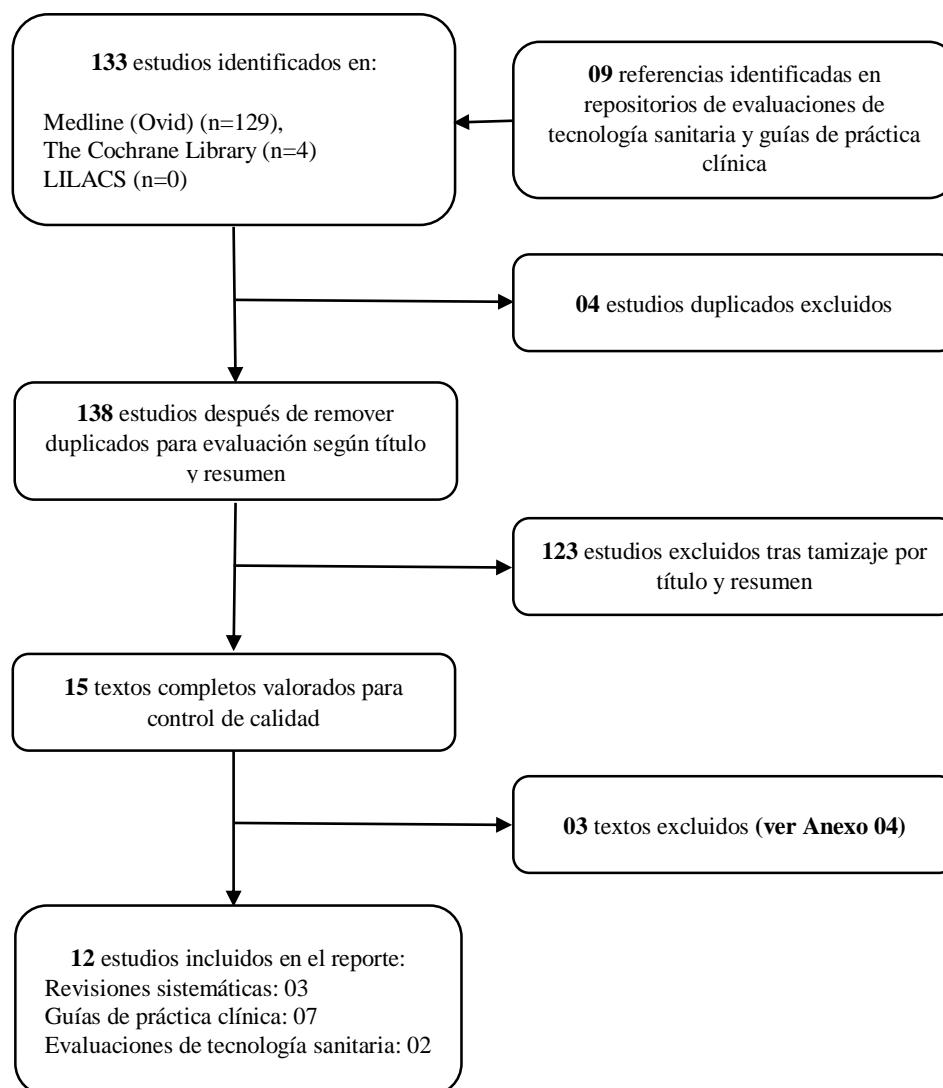
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (16), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó tres revisiones sistemáticas (17–19), siete guías de práctica clínica (20–26) y dos evaluaciones de tecnología sanitaria que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



Las revisiones sistemáticas incluidas fueron publicadas entre los años 2018 y 2019, y desarrollaron meta-análisis en red (17,18) o meta-análisis tradicional (19) para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico, en forma general (17) y como tratamiento de primera línea (18), combinadas con quimioterapia con agente único o dupleta (19). Las características detalladas de las revisiones sistemáticas incluidas se presentan en el **Anexo 05**.

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas fueron desarrolladas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en el año 2019 (20), por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (21) y la European Society for Medical Oncology (ESMO) (22) en el año 2018, por el

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS) (23) en el año 2017, por el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) (24) y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (25) en el año 2015, y por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (26) en el año 2009.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron desarrolladas por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en el año 2007 (27) y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (28) en el año 2002.

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Sobrevida global al año

Comparado con taxano, se observó una disminución significativa del riesgo de progresión o muerte al año con los siguientes esquemas: trastuzumab + taxano + carboplatino (odds ratio [OR]: 0,38; IC 95%: 0,19 a 0,76), trastuzumab + taxano + capecitabina (OR: 0,30; IC 95%: 0,12 a 0,75), trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada (OR: 0,48; IC 95%: 0,24 a 0,95) y trastuzumab + taxano + pertuzumab (OR: 0,26; IC 95%: 0,14 a 0,50). El esquema trastuzumab + taxano + pertuzumab fue superior a trastuzumab + taxano (OR: 0,51; IC 95%: 0,30 a 0,85) (17).

Sobrevida global a los dos años

Comparado con taxano, se observó una disminución significativa del riesgo de progresión o muerte a los dos años con los siguientes esquemas: trastuzumab + taxano (OR: 0,49; IC 95%: 0,33 a 0,71), trastuzumab + taxano + capecitabina (OR: 0,32; IC 95%: 0,15 a 0,68), trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada (OR: 0,47; IC 95%: 0,25 a 0,89) y trastuzumab + taxano + pertuzumab (OR: 0,25; IC 95%: 0,14 a 0,45). El esquema trastuzumab + taxano + pertuzumab fue superior a trastuzumab + taxano (OR: 0,52; IC 95%: 0,33 a 0,80) (17).

La administración de trastuzumab + quimioterapia combinada produjo una mejoría significativa en la supervivencia global en comparación con trastuzumab + quimioterapia de agente único (HR: 0,90; IC 95%: 0,88 a 0,92; $p < 0,0001$) (19).

Sobrevida libre de progresión

Comparado con taxano, se observó una disminución significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad con los siguientes esquemas: trastuzumab + taxano (HR: 0,46; IC 95%:0,37 a 0,56), trastuzumab + taxano + carboplatino (HR: 0,35; IC 95%:0,25 a 0,47), trastuzumab + taxano + capecitabina (HR: 0,33; IC 95%:0,21 a 0,52), trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada (HR: 0,55; IC 95%:0,36 a 0,83) y trastuzumab + taxano + pertuzumab (HR: 0,29; IC 95%:0,20 a 0,42). El esquema trastuzumab + taxano + pertuzumab fue superior a trastuzumab + taxano (HR: 0,63; IC 95%:0,45 a 0,88) (17).

La administración de trastuzumab + quimioterapia combinada produjo una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con trastuzumab + quimioterapia de agente único (HR: 0,66; IC 95%: 0,63 a 0,75; $p < 0,0001$) (19).

Tasa de respuesta parcial o completa

Comparado con taxano, se observó una mejora significativa de la tasa de respuesta parcial o completa con los siguientes esquemas: trastuzumab + taxano (OR: 2,85; IC 95%: 2,05 a 3,97), trastuzumab + taxano + carboplatino (OR: 3,79; IC 95%: 2,26 a 6,34), trastuzumab + taxano + capecitabina (OR: 2,56; IC 95%: 1,31 a 5,01), trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada (OR: 3,51; IC 95%: 2,04 a 6,05) y trastuzumab + taxano + pertuzumab (OR: 5,10; IC 95%: 3,14 a 8,27). El esquema trastuzumab + taxano + pertuzumab fue superior a trastuzumab + taxano (OR: 1,79; IC 95%: 1,26 a 2,54) (17).

No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta parcial o completa entre trastuzumab + quimioterapia combinada y trastuzumab + quimioterapia de agente único (HR: 1,07; IC 95%: 0,98 a 1,17; $p < 0,1568$) (19).

Resultados relacionados con la seguridad

Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

En comparación con trastuzumab + docetaxel, el esquema trastuzumab + docetaxel + pertuzumab no produjo un incremento significativo en el número de pacientes con reducción de la FEVI de 10% o más (RR: 0,70; IC 95%: 0,47 a 1,04; $p = 0,07$) (19).

Eventos adversos hematológicos (grado 3 o 4)

Comparado con taxano, se observó un incremento en el riesgo de desarrollar eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 con los siguientes esquemas: trastuzumab + taxano (OR: 2,45; IC 95%: 1,03 a 6,61) y trastuzumab + vinorelbina (OR: 2,86; IC 95%: 1,04 a 8,33), mientras que no se observaron diferencias significativas con trastuzumab + taxano + carboplatino y trastuzumab + taxano + pertuzumab. No se hallaron diferencias significativas entre trastuzumab + taxano + pertuzumab y trastuzumab + taxano (OR: 1,13; IC 95%: 0,86 a 1,49) (18).

La administración de trastuzumab + quimioterapia combinada produjo un incremento significativo del riesgo de trombocitopenia en comparación con trastuzumab + quimioterapia de agente único (HR: 4,08; IC 95%: 1,33 a 6,75; $p < 0,0001$) (19).

Eventos adversos cardíacos

Comparado con taxano, se observó un incremento en el riesgo de desarrollar eventos adversos cardíacos con los siguientes esquemas: trastuzumab + taxano (OR: 14,29; IC 95%: 3,13 a 100,00) y trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada (OR: 21,56; IC 95%: 4,15 a 143,20). No se hallaron diferencias significativas entre trastuzumab + taxano + pertuzumab y trastuzumab + taxano (OR: 5,96; IC 95%: 0,89 a 46,49) (18).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS del IECS (27), considerando información procedente de solo dos ensayos clínicos disponibles a la fecha de publicación de la ETS, concluye que trastuzumab asociado a taxanos presenta un beneficio marcado en la disminución de la tasa de mortalidad al año en pacientes con cáncer de mama metastásico; sin embargo, manifiestan que la cardiotoxicidad y la duración del tratamiento son puntos a dilucidar en estudios posteriores.

La ETS del NICE (28) recomienda trastuzumab con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que no han recibido quimioterapia o con contraindicación a antraciclinas; y trastuzumab en monoterapia en quienes hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia incluyendo al menos una antraciclina y un taxano.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Las GPC de NCCN (20), ASCO (21), ESMO (22), MSP (Colombia) (23) y GEICAM (24) consideran el bloqueo dual con trastuzumab, pertuzumab y un taxano (docetaxel o paclitaxel) como régimen estándar o de preferencia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico. La GPC de MINSAL (Chile) (25) considera el uso de trastuzumab asociado o no a otros agentes anti-HER2, mientras que la GPC del NICE (26) solo recomienda el uso de trastuzumab + paclitaxel. El detalle de las recomendaciones se describe en el **Anexo 07**.

Evaluaciones económicas

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Dos revisiones sistemáticas (17,18) fueron considerada como nivel de confianza bajo, mientras que la restante fue considerada como nivel de confianza alto (19) (**Anexo 08a**). Las GPC de MSPS, GEICAM, MINSAL y NICE obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (82,1%, 78,6% y 76,8% y 73,2%, respectivamente), mientras que las GPC de NCCN, ASCO y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (57,1%, 67,9% y 57,1%, respectivamente), principalmente por no contar con documentos metodológicos de acceso público. (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- Trastuzumab + quimioterapia basada en taxanos mejoró significativamente la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta parcial o completa en mujeres con cáncer de mama HER2+ metastásico, en comparación con solo taxano.
- Trastuzumab + quimioterapia combinada (dupleta) mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparación con trastuzumab + quimioterapia de un solo agente, aunque incrementó el riesgo de trombocitopenia de grado 3 o 4.
- Trastuzumab + pertuzumab + taxano mejoró significativamente la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta global en comparación con trastuzumab más taxano, sin incrementar el riesgo de eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4, reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 10%, o eventos adversos cardíacos

- Las cinco GPC de publicación más reciente coinciden en recomendar el bloqueo dual con trastuzumab + pertuzumab + taxano como régimen estándar o de preferencia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico.
- Una ETS recomienda el uso de trastuzumab en cáncer de mama HER2+ metastásico asociado a paclitaxel en quienes no hayan recibido quimioterapia, y en monoterapia para quienes hayan recibido al menos dos quimioterapias incluyendo al menos una antraciclina y un taxano. Adicionalmente, otra ETS concluye que trastuzumab produce una disminución de la tasa de mortalidad al año, pero que la cardiotoxicidad y la duración del tratamiento deben ser cuestiones a dilucidar en estudios posteriores.
- Dos revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 57,1% y 82,1%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Alkabban FM, Ferguson T. Cancer, Breast. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 8 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
2. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* 2012;2012:743193.
3. Spigel DR, Burstein HJ. HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(2):163-74.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
5. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 8 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
6. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:9-29.
7. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10074):1134-50.
8. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors.* 2017;17(7).
9. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:51-64.
10. O'Sullivan CC, Smith KL. Therapeutic Considerations in Treating HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2014;6(3):169-82.
11. Genentech. Herceptin®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 14 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103792>
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
16. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 14 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>

17. Xie B-J, Zhu L-N, Ma C, Li J-B, Dong L, Zhu Z-N, et al. A network meta-analysis on the efficacy of HER2-targeted agents in combination with taxane-containing regimens for treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2019;(100888201, due).
18. Feng F, Zhang T, Yin F, Liu C, Zhuang J, Qi L, et al. Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2019;12(101514322):959-74.
19. Yu YF, Wang Y, Fu TP, Chen K, Liu JQ, Yao HR. Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(2):337-48.
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, versión 2.2020. Pennsylvania. Estados Unidos: NCCN;
21. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(26):2736-40.
22. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
23. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Bogotá, Colombia: MSPS; 2017.
24. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid, España: GEICAM; 2015.
25. Chile. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica AUGÉ: Cáncer de Mama. Santiago de Chile: MINSAL; 2015.
26. The National Institute for Health and Care Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81). Londres: NICE; 2009.
27. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2007.
28. The National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer (TA34). Londres, UK: NICE; 2002.
29. Liu Y-C, Ma Y, An N, Sun P, Wang Y, Sun C. Clinical efficacy of combination of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17262.
30. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):973.
31. Han Y, Wang J, Liu W, Yuan P, Li Q, Zhang P, et al. Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11(101512700):4699-706.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Trastuzumab/	6628
2	Herceptin.ti,ab.	1830
3	Trazimera.ti,ab.	1
4	Trastuzumab.ti,ab.	9289
5	1 or 2 or 3 or 4	11337
6	exp Breast Neoplasms/	286354
7	(breast and cancer).ti. and metasta*.ti,ab.	39680
8	6 or 7	293110
9	5 and 8	6714
10	(Case Reports or Comment or Letter or Editorial or News or Published Erratum or Congress or Clinical Trial, Phase I).pt. or (Case or Report or Comment or Letter or Editorial or News or cohort* or Cost-effectiveness or Protocol).ti.	4628546
11	9 not 10	5374
12	(spa or spanish or eng or english).lg.	26290897
13	11 and 12	4989
14	(systematic review or meta-analysis).ti. or (systematic review or meta-analysis).pt.	229869
15	13 and 14	129

Fecha de búsqueda: 07 de febrero de 2020

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	657
#2	(Herceptin):ti,ab,kw	467
#3	(Trazimera):ti,ab,kw	0
#4	(Trastuzumab):ti,ab,kw	2623
#5	#1 or #2 or #3 or #4	2693
#6	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12708
#7	(breast and cancer):ti	25119
#8	#6 or #7	28452
#9	#5 and #8 in Cochrane Reviews	4

Fecha de búsqueda: 07 de febrero de 2020

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	trastuzumab [Palabras del título] and breast cancer [Palabras del título]	0

Fecha de búsqueda: 07 de febrero de 2020

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Breast cancer	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Breast cancer” Nice Guidelines	4	1	No metastásico (1), prevención (1), organización de servicios (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Breast cáncer	1	0	No metastásico (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Breast cancer Filter by product line, methods and guideline	6	0	Distinto tipo de publicación (6)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Cáncer de mama	1	1	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Cáncer de mama	2	1	Distinto tópico (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Cáncer de mama	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Cáncer de mama	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS), Perú	Cáncer de mama	1	0	No metastásico (1)
Ministerio de Salud, Perú	Cáncer de mama	1	0	GPCC adoptada de NCCN (1)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Breast cáncer	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Breast cáncer	1	1	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Breast cáncer	1	1	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Trastuzumab	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Trastuzumab	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Trastuzumab	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Trastuzumab Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Trastuzumab	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Trastuzumab	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Trastuzumab	2	0	Presentación subcutánea (1), adyuvancia en Ca mama estadio III (1)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Trastuzumab Filter: Technology appraisal guidance, published	1	1	

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Liu <i>et al.</i> (29)	Protocolo de revisión sistemática
2	Chen <i>et al.</i> (30)	No distingue pacientes con cáncer metastásico
3	Han <i>et al.</i> (31)	Re-tratamiento con trastuzumab, no es objetivo de la ETS

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Xie <i>et al.</i> (2019) (17)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov Periodo de búsqueda: Hasta abril, 2018	Ensayos controlados aleatorios de fase II o III en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ tratados con taxanos (paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel) más agentes dirigidos a HER2	13 estudios (4941 pacientes)	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> • Taxano • Taxano+trastuzumab • Taxano+lapatinib • Taxano+neratinib • Trastuzumab emtansine • Taxano+trastuzumab+carboplatino • Taxano+trastuzumab+capecitabina • Taxano+trastuzumab+bevacizumab • Taxano+trastuzumab+doxorubicina liposomal no pegilada • Taxano+trastuzumab+pertuzumab 	Desenlaces primarios <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global Desenlaces secundarios <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta global 	Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales)
Feng <i>et al.</i> (2019) (18)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library, Periodo de búsqueda: hasta diciembre 2017	Ensayos controlados aleatorios de fase II o III en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con tratamiento de primera línea	13 estudios (5177 pacientes)	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> • Taxano • Taxano+trastuzumab • Taxano+lapatinib • Taxano+neratinib • Trastuzumab emtansine • Trastuzumab+vinorelbina • Taxano+trastuzumab+carboplatino • Taxano+trastuzumab+everolimus • Taxano+trastuzumab+doxorubicina liposomal no pegilada • Taxano+trastuzumab+pertuzumab 	Desenlaces primarios <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión Desenlaces secundarios <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Tasa de respuesta objetiva 	Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales)
Yu <i>et al.</i> (2018) (19)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library, Periodo de búsqueda: hasta julio 2016	Ensayos controlados aleatorios que compararon la eficacia de trastuzumab combinado con quimioterapia estándar (agente único o dupleta) para pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico	4 estudios (1044 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab combinado con quimioterapia estándar (agente único o dupleta) 	Desenlaces primarios <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Eventos adversos 	Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales)

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Anexo 6.1. Resumen de eficacia

Desenlace	Intervención	Control	Estimador de efecto	Tamaño del efecto (IC 95%)*
Sobrevida global al año	Trastuzumab + taxano	Taxano	OR	1,93 (0,32 a 2,84)
	Trastuzumab + taxano + carboplatino	Taxano	OR	0,38 (0,19 a 0,76)
	Trastuzumab + taxano + capecitabina	Taxano	OR	0,30 (0,12 a 0,75)
	Trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada	Taxano	OR	0,48 (0,24 a 0,95)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano	OR	0,26 (0,14 a 0,50)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano + pertuzumab	OR	0,51 (0,30 a 0,85)
Sobrevida global a los 2 años	Trastuzumab + taxano	Taxano	OR	0,49 (0,33 a 0,71)
	Trastuzumab + taxano + carboplatino	Taxano	OR	1,77 (0,99 a 3,18)
	Trastuzumab + taxano + capecitabina	Taxano	OR	0,32 (0,15 a 0,68)
	Trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada	Taxano	OR	0,47 (0,25 a 0,89)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano	OR	0,25 (0,14 a 0,45)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano + pertuzumab	OR	0,52 (0,33 a 0,80)
	Trastuzumab + quimioterapia combinada	Trastuzumab + quimioterapia de agente único	HR	0,90 (0,88 a 0,92)
Tasa de respuesta global	Trastuzumab + taxano	Taxano	OR	2,85 (2,05 a 3,97)
	Trastuzumab + taxano + carboplatino	Taxano	OR	3,79 (2,26 a 6,34)
	Trastuzumab + taxano + capecitabina	Taxano	OR	2,56 (1,31 a 5,01)
	Trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada	Taxano	OR	3,51 (2,04 a 6,05)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano	OR	5,10 (3,14 a 8,27)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano + Pertuzumab	OR	1,79 (1,26 a 2,54)
	Trastuzumab + quimioterapia combinada	Trastuzumab + quimioterapia de agente único	HR	1,07 (0,98 a 1,17)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; OR: odds ratio; HR: hazard ratio

* Los resultados remarcados en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

Anexo 6.2. Resumen de seguridad

Desenlace	Intervención	Control	Estimador de efecto	Tamaño del efecto (IC 95%)*
Reducción de FEVI ($\geq 10\%$)	Trastuzumab + taxano	Trastuzumab + docetaxel + pertuzumab	RR	0,70 (0,47 a 1,04)
Eventos adversos hematológicos (grado 3 o 4)	Trastuzumab + taxano	Taxano	OR	2,45 (1,03 a 6,61)
	Trastuzumab + vinorelbina	Taxano	OR	2,86 (1,04 a 8,33)
	Trastuzumab + taxano + carboplatino	Taxano	OR	1,42 (0,45 a 4,13)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano	OR	0,46 (0,17 a 1,15)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano + Pertuzumab	OR	1,13 (0,86 a 1,49)
Trombocitopenia	Trastuzumab + quimioterapia combinada	Trastuzumab + quimioterapia de agente único	HR	4,08 (1,33 a 6,75)
Eventos adversos cardiacos	Trastuzumab + taxano	Taxano	OR	14,29 (3,13 a 100,18)
	Trastuzumab + taxano + doxorubicina liposomal no pegilada	Taxano	OR	21,56 (4,15 a 143,20)
	Trastuzumab + taxano + pertuzumab	Taxano + Pertuzumab	OR	5,96 (0,89 a 46,49)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; OR: odds ratio; HR: hazard ratio

* Los resultados remarcados en negritas indican diferencias estadísticamente significativas.

ANEXO 07

RESUMEN DE RECOMENDACIONES SOBRE USO DE TRASTUZUMAB EN CÁNCER DE MAMA HER2+ METASTÁSICO

National Comprehensive Cancer Network, 2020 (NCCN) (20)

- Los regímenes preferidos de terapia sistémica para el cáncer de mama HER2+ en estadio IV (M1) consideran el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab, en combinación con docetaxel o paclitaxel. Otros regímenes recomendados consideran el uso de trastuzumab en combinación con quimioterapia de un solo agente (docetaxel o vinorelbina o capecitabina o paclitaxel) o con quimioterapia combinada (con paclitaxel y carboplatino)

American Society of Clinical Oncology, 2018 (ASCO) (21)

- Los médicos deben recomendar la combinación de trastuzumab, pertuzumab y un taxano para el tratamiento de primera línea, a menos que el paciente tenga una contraindicación para los taxanos.
- Si el cáncer de mama avanzado HER2+ ha progresado durante o después de la terapia de primera línea dirigida a HER2, los médicos deben recomendar trastuzumab emtansina (T-DM1) como tratamiento de segunda línea.

European Society for Medical Oncology, 2018 (ESMO) (22)

- La terapia estándar de primera línea para pacientes no tratados previamente con terapia anti-HER2 es la combinación de quimioterapia + trastuzumab y pertuzumab.
- Para pacientes tratados previamente con terapia anti-HER2 [en el entorno (neo) adyuvante], la combinación de quimioterapia + trastuzumab y pertuzumab es una opción importante para terapia de primera línea.

Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia, 2017 (MSPS) (23)

- Se recomienda pertuzumab + trastuzumab + docetaxel* como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que no hayan recibido terapia dirigida anti-HER2 o que la recibieron en el contexto adyuvante, luego de 12 meses de la última dosis. Se recomienda el uso combinado con quimioterapia citotóxica (docetaxel o paclitaxel en caso de no poder usar docetaxel) al menos por 6 ciclos, continuando con pertuzumab + trastuzumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad limitante (**Recomendación fuerte a favor**).
- Se sugiere que el beneficio de pertuzumab + trastuzumab sea discutido por una junta de oncología médica, en pacientes que presenten enfermedad metastásica entre los 6 y 12 meses luego de terminar el manejo adyuvante o en quienes la enfermedad metastásica pueda ser controlada de manera quirúrgica o con radiocirugía (**Recomendación débil a favor**).

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama, 2015 (GEICAM) (24)

- En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo se recomienda utilizar un esquema de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab asociado a quimioterapia con docetaxel (Recomendación fuerte).
- En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, que hayan sido tratadas previamente con trastuzumab y un taxano, se recomienda el uso de T-DM1 (Recomendación fuerte).
- En caso de no disponer de T-DM1, se sugiere considerar el uso de una combinación de lapatinib o trastuzumab con capecitabina, o el mantenimiento del bloqueo anti-HER2.

Ministerio de Salud, Chile, 2015 (MINSAL) (25)

- En cáncer de mama metastásico HER2 positivo, sin terapia anti HER2 previa, se recomienda el uso de trastuzumab, asociado o no a otro agente anti HER2, quimioterapia o terapia hormonal.

National Institute for Health and Care Excellence, 2009 (NICE) (26)

- Se recomienda trastuzumab en combinación con paclitaxel como opción para personas con tumores que expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con nivel de 3+ que no han recibido quimioterapia y en quienes el tratamiento con antraciclina es inapropiado.
- Se recomienda monoterapia con trastuzumab como opción para personas con tumores que expresan HER2 con niveles de 3+ que hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano.

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (14)

Descripción del ítem	Xie et al. (2019) (17)	Feng et al. (2019) (18)	Yu et al. (2018) (19)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No	Si
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	Si	No
Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si
Debilidades críticas	1	1	0
Debilidades no críticas	1	0	1
Nivel de confianza	Baja	Baja	Alta

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (16)

Dominio	Ítems	NCCN (20)	ASCO (21)	ESMO (22)	MSPS (23)	GEICAM (24)	MINSAL (25)	NICE (26)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5	4	5	5	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	5	6	5	5	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	6	5	6	4	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2	81,0	66,7	81,0	66,7	81,0	81,0
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	6	5	6	5	5	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	5	3	5	5	5	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	5	4	6	5	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	76,2	57,1	81,0	71,4	71,4	81,0
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5	5	6	6	6	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	5	4	6	5	5	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	5	4	6	5	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	6	4	5	5	5	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	5	4	6	6	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4	6	5	6	6	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	3	3	6	6	5	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	3	3	5	5	5	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	67,9	57,1	82,1	78,6	76,8	73,2

Dominio	Ítems	NCCN (20)	ASCO (21)	ESMO (22)	MSPS (23)	GEICAM (24)	MINSAL (25)	NICE (26)
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	5	5	6	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	5	4	5	6	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	4	5	5	5	6	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	71,4	66,7	76,2	85,7	76,2	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3	3	5	5	5	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	4	4	6	5	6	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	4	3	6	5	5	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	3	3	5	5	4	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	46,4	50,0	46,4	78,6	71,4	71,4	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	5	5	6	6	5	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	4	5	5	6	6	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	71,4	71,4	85,7	85,7	71,4	85,7
Valoración global de la GPC		4	5	4	6	6	6	6
Promedio global (%)		60,1	69,6	60,9	80,8	76,6	74,7	79,7