



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 022-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH
POSITIVO, HER2 NEGATIVO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
DESPUÉS DEL USO DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Setiembre, 2021



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Sally Corrales Sequeiros – Médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivo, HER2 negativo y progresión de la enfermedad después del uso de un inhibidor de aromatasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CMM	Cáncer de mama metastásico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Hazard ratio
IA	Inhibidor de la aromatasa
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RH	Receptor hormonal
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	11
III.	METODOLOGÍA	14
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV.	RESULTADOS.....	16
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
	i. Guías de práctica clínica	20
	ii. Revisiones sistemáticas con meta-análisis.....	26
	iii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados.....	31
	iv. Estudios observacionales.....	35
V.	DISCUSIÓN	38
VI.	CONCLUSIONES.....	43
VII.	RECOMENDACIONES	44
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	49



I. RESUMEN EJECUTIVO



- El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo. En el 2019, en Perú se detectaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres; causando cerca de 1,840 muertes en el mismo año. El cáncer de mama metastásico (CMM) es una condición incurable. Se estima que la mediana de supervivencia global (SG) en pacientes con CMM es de aproximadamente tres años y que la tasa de SG hasta los 5 años es de aproximadamente 27 %.

- En EsSalud, las pacientes posmenopáusicas con CMM, receptor hormonal (RH) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo y cuya enfermedad progresa después del uso de terapia endocrina con un inhibidor de aromatasa (IA) son generalmente tratadas con otro IA. Sin embargo, algunos especialistas han señalado que el uso de fulvestrant ofrece un mejor perfil de eficacia y seguridad. Por este motivo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de fulvestrant como una alternativa de tratamiento al uso de un IA.



- El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en monoterapia, en comparación con los IA (anastrozol o exemestano), en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA. Los desenlaces de interés fueron la SG, la supervivencia libre de progresión (SLP), los eventos adversos (EA) y la calidad de vida.

- Cabe mencionar que para fines del presente dictamen la dosis de fulvestrant evaluada es la autorizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (500 mg/mes más 500 mg el día 14 del primer mes). Asimismo, se realizó una diferenciación según la línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. Así, en las pacientes que presentaron metástasis durante o después de la terapia endocrina adyuvante, el fulvestrant se evaluó en un contexto de primera línea. Por otro lado, en las pacientes que progresaron después de la terapia endocrina para la enfermedad metastásica, el fulvestrant se evaluó en un contexto de segunda línea.

- La búsqueda de literatura permitió identificar dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la European Society for Medical Oncology (ESMO 2020) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021); dos revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis en red que compararon indirectamente fulvestrant 500 mg versus los IA de interés (anastrozol, exemestano) en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo y progresión a terapia endocrina (Lee et





al. 2020; Telford et al. 2016); y un estudio observacional que comparó fulvestrant 500 mg versus exemestano en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, HER2 negativo y progresión durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideos (Xie et al. 2019). Además, se incluyó el estudio CONFIRM (Di Leo et al. 2010; Di Leo et al. 2014) porque, si bien no responde a la pregunta PICO del presente dictamen, por comparar dos dosis de fulvestrant, fue el estudio clave que condujo a la aprobación de uso de fulvestrant en la dosis actualmente autorizada de 500 mg en la población objetivo del presente dictamen.



- En el contexto de primera línea para la enfermedad avanzada, la ESMO recomendó indistintamente el uso de monoterapia con fulvestrant o los IA. En contraste, en la GPC de la NCCN, el grado de recomendación de la monoterapia con fulvestrant (categoría 1) es mayor que la recomendación de IA (categoría 2A). En el contexto de segunda línea para la enfermedad avanzada, ambas GPC recomendaron el uso de fulvestrant o los IA sin preferencias entre uno u otro. No hay recomendaciones específicas para pacientes que progresaron a un IA. Al respecto, la evidencia que sustentó la recomendación de primera línea para enfermedad avanzada de la NCCN provino de dos estudios dónde el 75 % - 100 % de pacientes no había recibido terapia endocrina previa. Por lo tanto, esta evidencia no es extrapolable al contexto de interés de presente dictamen.

- En cuanto a las RS con meta-análisis en red, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg versus los IA (anastrozol, exemestano) en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, cuya enfermedad progresa a la terapia endocrina. Para la población de pacientes que progresan a IA, las comparaciones indirectas incluyeron los datos de los estudios EFECT y SoFEA¹, que evaluaron fulvestrant 500 mg/250 mg (500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y luego, mensualmente) versus exemestano, y del estudio CONFIRM, que evaluó fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 250 mg (250 mg cada 28 días).

- La principal limitación de ambas RS fue la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios incluidos. Así, en los estudios EFECT y SoFEA, la mayoría de pacientes (88 % y 81 %, respectivamente) fue tratado en un contexto de segunda línea para la enfermedad avanzada, y en el estudio CONFIRM, la mayoría de pacientes (65 %) fue tratado en un contexto de primera línea para la enfermedad avanzada. Otras

¹ Si bien los estudios EFECT y SoFEA no fueron evaluados en el presente dictamen, por evaluar el uso de fulvestrant en una dosis no autorizada (fulvestrant 500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces), sus resultados fueron evaluados al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).

limitaciones incluyen la ausencia de una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, y el limitado número de estudios en los cuáles se basan los análisis.



- El estudio CONFIRM es un ensayo clínico aleatorizado (ECA), controlado por placebo, de fase 3, doble ciego, que evaluó dos dosis diferentes de fulvestrant: la dosis autorizada hasta el 2010, esto es, 250 mg cada 28 días versus fulvestrant 500 mg, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, previamente tratadas con terapia endocrina (n=736). Luego de un seguimiento mínimo de 18 meses, la SLP fue superior con el régimen fulvestrant 500 mg (hazard ratio [HR] = 0.80; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0.68 a 0.94; p=0.006). En el análisis del subgrupo de pacientes que progresaron después de la terapia con IA (n=313), no hubo diferencia estadísticamente significativa en la mediana de SLP entre los grupos de tratamiento. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida y los EA serios.

- Si bien los resultados de CONFIRM sugieren que una dosis más alta de fulvestrant (500 mg versus 250 mg) conllevaría a una mayor SLP o SG, no es posible realizar comparaciones indirectas entre EFECT y SoFEA y CONFIRM para evaluar la comparación de interés (fulvestrant 500 mg versus los IA), por tratarse de estudios con poblaciones heterogéneas.

- El estudio observacional de Xie et al. evaluó la efectividad y seguridad de fulvestrant 500 mg versus exemestano en 120 pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo, cuya enfermedad progresó durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideos, es decir, evaluó un contexto de primera línea para la enfermedad avanzada. Los resultados mostraron una mayor SLP con fulvestrant respecto a exemestano (HR ajustado = 0.63; IC 95 %: 0.43 a 0.94; p=0.023). Este estudio no evaluó la SG y los datos de seguridad mostraron ausencia de diferencias estadísticas entre ambos grupos de tratamiento.

- Las limitaciones del estudio de Xie et al. radican en la naturaleza observacional del mismo, lo que aumenta el riesgo de sesgo. Además, considerando el efecto mínimo necesario en la SLP para predecir un efecto significativo en la SG en la población de interés, esto es, un límite superior del IC del 95 % del HR inferior a 0.60 (Lux et al. 2019), el efecto en la SLP reportado en el estudio de Xie et al. no fue clínicamente relevante.

- Dada la incertidumbre en la relación de riesgo-beneficio con fulvestrant 500 mg, en comparación con anastrozol o exemestano, la aprobación de uso de fulvestrant en





EsSalud no sería una decisión costo-oportuna, considerando la disponibilidad de tratamientos eficaces, con perfiles de seguridad aceptables y menos costosos en la institución (i.e. anastrozol y exemestano). Estos medicamentos se recomiendan en las GPC internacionales más recientes para la población objetivo del presente dictamen.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia) en comparación con anastrozol o exemestano en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA. Así, el médico especialista en Oncología, Efraín Ashley Alarcón Rozas, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico fulvestrant no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace):

Tabla 1. Pregunta PICO de la Red Prestacional Almenara

P	Paciente mujer postmenopáusicas, con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, metástasis ósea, sin enfermedad visceral, ECOG 0
I	Fulvestrant 500 mg IM D1, D15 y D28, luego cada 28 días, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
C	Anastrozol 1 TAB VO cada 24 horas
O	Sobrevida libre de progresión Seguridad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica remota con el médico especialista en Oncología, Efraín Ashley Alarcón Rozas, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, que progresa luego del uso de un inhibidor de aromatasa
I	Fulvestrant (monoterapia)*†
C	Inhibidor de aromatasa (anastrozol, exemestano)‡

O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida
---	--

HER2= receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

* Fulvestrant 500 mg, esto es, 500 mg/mes más 500 mg el día 14 del mes 1, dosis autorizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

† En los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica durante o después de la terapia endocrina adyuvante (posoperatoria), fulvestrant se evalúa en un contexto de primera línea para la enfermedad avanzada. En los pacientes que progresan después de la terapia endocrina para la enfermedad metastásica, fulvestrant se evalúa en un contexto de segunda línea para la enfermedad avanzada.

‡ Cambio de un IA a otro tras la progresión.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del cáncer de mama se han descrito previamente en los dictámenes preliminares N° 008-DETS-IETSI-2021 y N° 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).

Brevemente, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020). En el 2019, en Perú se detectaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres; causando cerca de 1,840 muertes en el mismo año (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020). El cáncer de mama con RH positivo es el tipo más común de cáncer de mama, y representa el 75 % de todos los cánceres de mama (Pritchard 2021). El tratamiento de elección del cáncer de mama con RH positivo es la terapia endocrina (Pritchard 2021; National Cancer Institute 2021). Específicamente, en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, RH positivo, HER2 negativo, la terapia endocrina más utilizada se realiza con IA, como el agente no esteroideo anastrozol y el agente esteroideo exemestano, ya sea como terapia adyuvante (posoperatoria) o como terapia de primera línea para la enfermedad metastásica (National Cancer Institute 2021). Muchos de estos pacientes eventualmente presentan enfermedad progresiva después de la terapia endocrina. En este contexto, las opciones de tratamiento incluyen el uso de agentes no utilizados anteriormente, como otros IA o el fulvestrant (National Cancer Institute 2021; Ma and Sparano 2021).

En EsSalud, las pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, cuya enfermedad progresa después del uso de un IA son generalmente tratadas con otro IA. Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de fulvestrant como una alternativa de tratamiento al uso de anastrozol o exemestano. Esto considerando que existe la

necesidad de evaluar terapias alternativas que proporcionen mejoras en la SG y calidad de vida de estos pacientes, y que a su vez tengan perfiles de toxicidad más favorables.

El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia), en comparación con anastrozol o exemestano, en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FULVESTRANT

La información detallada sobre esta tecnología sanitaria se encuentra disponible en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).

Brevemente, el fulvestrant, vendido bajo la marca Faslodex[®], entre otros, es un antagonista competitivo del receptor del estrógeno que bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin poseer actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del receptor de estrógeno (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021).

En Europa, el fulvestrant como monoterapia ha sido autorizado por la European Medicines Agency (EMA), para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH positivo, no tratadas previamente con terapia endocrina, o cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante antiestrogénico, o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico (European Medicines Agency 2021). En Estados Unidos, el fulvestrant como monoterapia ha sido autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en monoterapia para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina; y para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo, y progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina (U.S. Food and Drug Administration 2021). En Perú, el fulvestrant tiene las mismas indicaciones que las autorizadas por la EMA y la FDA (DIGEMID - MINSA 2021a).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) con fulvestrant son: dolor en el lugar de la inyección, náuseas, dolor óseo, artralgia, dolor de cabeza, dolor de espalda, fatiga, dolor en las extremidades, sofocos, vómitos, anorexia, astenia, dolor musculoesquelético, tos, disnea y estreñimiento (U.S. Food and Drug Administration 2021).

El fulvestrant debe administrarse por vía intramuscular, como dos inyecciones de 5 ml (500 mg), una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021). Al respecto, debe mencionarse que hasta antes del 2010 la dosis de fulvestrant autorizada tanto por la FDA como la EMA era de 250 mg cada 28 días. Sin embargo, tras la evidencia del ECA de fase 3, CONFIRM, se realizaron modificaciones en la etiqueta del producto para reemplazar el régimen de 250 mg por el de 500 mg (la dosis autorizada en la actualidad). El ECA CONFIRM se evalúa al detalle en la sección de resultados del presente dictamen.

En la Tabla 3 se muestran los registros sanitarios vigentes de fulvestrant en Perú (DIGEMID - MINSA 2021b).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de fulvestrant en Perú

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	EE02256	Olvestran 250 mg/5ml	Solución inyectable	Biotoscana Farma de Perú S.A.C.	4/1/2020 (*)
2	EE03563	Faslodex 250 mg/5ml	Solución inyectable	Astrazeneca Perú S.A.	30/7/2023
3	EE06106	Seletiv 250 mg/5ml	Solución inyectable	Eurofarma Perú S.A.C.	25/6/2023
4	EE08719	Fulvestrant 250 mg/5ml	Solución inyectable	Novartis Biosciences Peru S.A.	3/7/2025
5	EE09242	Fuvescord 250 mg/5ml	Solución inyectable	Accord Healthcare S.A.C	6/12/2025
6	EE09546	Favesan 250 mg/5ml	Solución inyectable	Sarmiento Ccoscco Agripino	4/3/2026

(*) La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)

Costos de medicamentos

En la Tabla 4 se muestran los costos estimados del tratamiento con fulvestrant, anastrozol y exemestano, solo contemplando los costos de los medicamentos. Para el análisis se consideraron las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y EMA.

Tabla 4. Cuadro comparativo de costos de tratamiento

Tratamiento	Precio/unidad S/	Posología de terapia de mantenimiento	Costo mensual S/	Costo anual S/
Fulvestrant 250 mg	790.00 – 980.00 ^{a,b}	500 mg los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes	Primer mes: 4,740.00 – 5,880.00 Segundo mes en adelante: 1,580.00 – 1,960.00	22,120.00 – 27,440.00
Anastrozol 1 mg	10.80 ^a	1 mg una vez al día	302.40	3,942.00
Exemestano 25 mg	2.77 – 4.00 ^{a,b}	25 mg una vez al día	77.56 – 112.00	1,011.05 – 1,460.00

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020). ^b Menor precio – mayor precio.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia) en comparación con anastrozol o exemestano en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan ETS y GPC, incluyendo el Healthcare Improvement Scotland, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer de mama como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH² y términos en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

² Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, RS con meta-análisis, ECA y estudios observacionales que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Se incluyeron estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

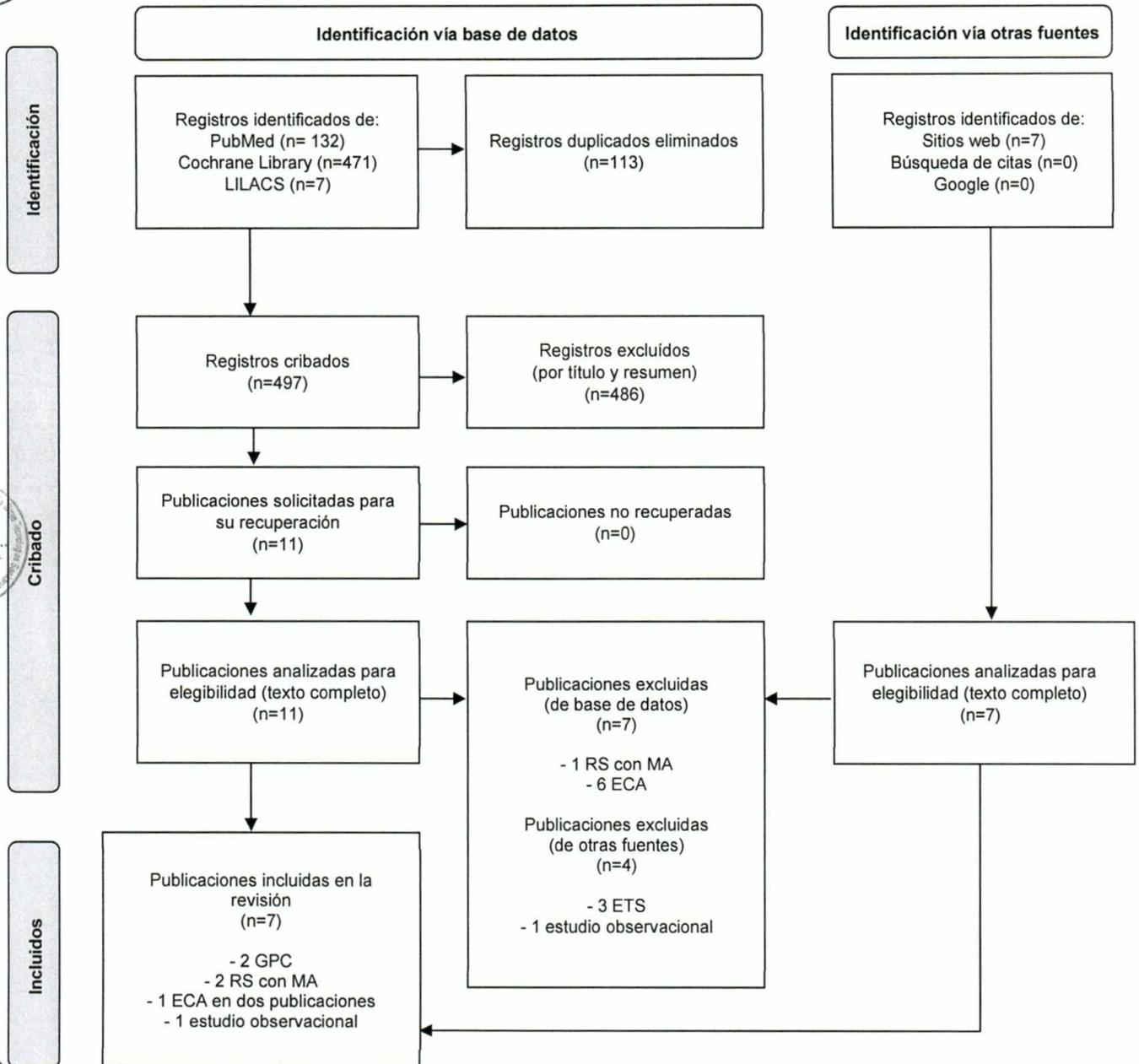
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos dos años y aquellas que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; MA, meta-análisis; ECA, ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S³, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Cardoso et al., 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) (Cardoso et al. 2020).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 5.2021 - June 28, 2021 (NCCN 2021).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente ETS se excluyó por evaluar el uso de fulvestrant en pacientes nunca antes tratados con terapia endocrina.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Recommendation Fulvestrant (Faslodex) for Metastatic Breast cancer (CADTH 2018).

Las siguientes ETS se excluyeron por evaluar el uso de fulvestrant en pacientes con CMM, RH positivo, que progresan durante o después del uso de un antiestrogénico (tamoxifeno):

- Scottish Medicines Consortium (SMC). Fulvestrant, 250 mg, solution for injection (Faslodex®). SMC No. (114/04) (SMC 2016).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer (NICE 2011).

³ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) Sistemas, 2) Sumarios como guías de práctica clínica, 3) Sinopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) Síntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) Sinopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Lee et al., 2020. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer (Lee et al. 2020).
- Telford et al., 2016. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy (Telford et al. 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Esta RS con meta-análisis en red se excluyó porque evaluó el uso de fulvestrant 250 mg o 500 mg/250 mg, y no la dosis autorizada por DIGEMID (500 mg).

- Ayyagari et al., 2018. Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis (Ayyagari et al. 2018).

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

Dos publicaciones del estudio CONFIRM:

- Di Leo et al., 2010. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer (Di Leo et al. 2010).
- Di Leo et al., 2014. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial (Di Leo et al. 2014).

Si bien este ECA no responde a la pregunta PICO de interés, por evaluar el uso de fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 250 mg, y no frente a los comparadores de interés, se lo incluyó en la presente evaluación por ser el estudio clave que llevó a la aprobación de fulvestrant a dosis de 500 mg.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Los siguientes ECA se excluyeron por evaluar el uso de fulvestrant 500 mg/250 mg, y no la dosis autorizada (500 mg):



- Chia et al., 2008. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results from EFECT (Chia et al. 2008).
- Johnston et al., 2013. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentre, phase 3 randomised trial (Johnston et al. 2013).

Los siguientes ECA se excluyeron por evaluar el uso de fulvestrant en pacientes con CMM, RH positivo, que progresan durante o después del uso de un antiestrogénico (tamoxifeno):



- Osborne et al., 2002. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial (Osborne et al. 2002).
- Howell et al., 2002. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing After Prior Endocrine Treatment (Howell et al. 2002).

Los siguientes ECA se excluyeron porque evaluaron el uso de fulvestrant en pacientes nunca antes tratados con terapia endocrina (FALCON) o mayoritariamente nunca antes tratados con terapia endocrina, sin reporte de resultados para el subgrupo previamente tratado (FIRST):

- Robertson et al., 2016. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial (Robertson et al. 2016).
- Roberson et al., 2009. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: Results from the FIRST study (Robertson et al. 2009).



Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Xie et al., 2019. Fulvestrant 500 mg versus Exemestane in Postmenopausal Women With Metastatic Breast Cancer Resistant to Adjuvant Nonsteroidal Aromatase Inhibitors in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study (Xie et al. 2019).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Este estudio se excluyó por no evaluar el uso de fulvestrant versus exemestano en un contexto de segunda línea para ambos medicamentos. En ese sentido, no brinda resultados comparativos para la población objetivo del presente dictamen.

- Maass et al., 2019. ACT-FASTER, a Prospective Cohort Study Exploring Treatment Patterns with Fulvestrant and Exemestane in Postmenopausal Patients with Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer under Real-Life Conditions in Germany (Maass et al. 2019).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Cardoso et al., 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) (Cardoso et al. 2020)

Es una GPC europea para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama avanzado elaborado por la ESMO y la European School of Oncology (ESO). La guía utilizó un instrumento de gradación para sus recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia fue medida como del I al V (Tabla 5) y la fuerza de las recomendaciones como A, B, C, D o E (Tabla 6). Además, aplicó el instrumento Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) utilizado para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, en donde los grados oscilan entre A-C para los entornos curativos y 1-5 para los entornos no curativos.

Tabla 5. Niveles de evidencia

I	Evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad.
II	ECA pequeños o grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohorte prospectivos.
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo control, reportes de casos, opiniones de expertos.

Tabla 6. Grados de recomendación

A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (EA, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o el resultado adverso, generalmente no se recomienda.
E	Fuerte evidencia contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendaciones de la ESMO para el cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo en mujeres posmenopáusicas (primera y segunda línea)

- La secuencia óptima de la terapia endocrina en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo y HER2 negativo, es incierta. Depende de los agentes que se utilizaron previamente, la duración de la respuesta a esos agentes, la carga de la enfermedad, la preferencia de los pacientes y disponibilidad de las tecnologías sanitarias. Las opciones disponibles para la primera o segunda línea incluyen fulvestrant o un IA (exemestano o anastrozol). Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 100 %.

Evidencia que respalda las recomendaciones:

No se describe evidencia para sustentar las recomendaciones del uso de fulvestrant o AI en la población de interés.

Análisis crítico

Con respecto a las recomendaciones asociadas a la PICO de interés, la ESMO recomienda tanto fulvestrant como los IA en un contexto de primera o segunda línea de tratamiento para las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo y HER2 negativo (fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable). Si bien esta recomendación se cataloga con un grado de evidencia I; es decir, el nivel de evidencia más alto por proceder de ECA bien diseñados, los autores no citan la evidencia utilizada para realizar dichas recomendaciones. En ese sentido, esta recomendación carece de una asociación entre las recomendaciones brindadas y la evidencia que la sustenta. Con respecto a los conflictos de interés, 16 de 45 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con AstraZeneca, la compañía farmacéutica que produce fulvestrant de marca.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 5.2021 - June 28, 2021 (NCCN 2021).

Es una guía americana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama elaborado por la NCCN. Esta organización basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, siendo 1 la recomendación con más alto nivel de evidencia y consenso (Tabla 7).

Tabla 7. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN

Categoría 1	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 2A	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 2B	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 3	Basado en cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo en la NCCN de que la intervención es apropiada.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendaciones de la NCCN para el cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo en mujeres posmenopáusicas (primera línea)

Para las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, las opciones preferidas incluyen fulvestrant (**categoría 1**), o un IA no esteroideo (anastrozol) (**categoría 2A**) o esteroideo (exemestano) (**categoría 2A**).

Evidencia que respalda las recomendaciones para la primera línea:

Monoterapia con fulvestrant:

- Se describen los resultados de un ECA de fase 2 (estudio FIRST) que encontró que el fulvestrant 500 mg era tan eficaz como el anastrozol en términos de tasa de respuesta objetiva (36.0 % frente a 35.5 %; odds ratio [OR], 1.02; IC del 95 %, 0.56 a 1.87; p=0.947) (Robertson et al. 2009). Además, se observó una mejora en el tiempo de progresión con fulvestrant en comparación con anastrozol (la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 23.4 meses para fulvestrant versus 13.1 meses para anastrozol; HR, 0.63; IC del 95 %, 0.39 a 1.00; p=0.0496) (Robertson et al. 2012). Asimismo, se observó que la mediana de SG era más prolongada en el grupo de fulvestrant que en el grupo de anastrozol (54.1 frente a 48.4 meses; HR, 0.70; p=0.041) (Ellis et al. 2015).
- También se describen los resultados de un ensayo de fase III (estudio FALCON) en el que se evalúa el tratamiento de primera línea con fulvestrant 500 mg en comparación con anastrozol en pacientes que no habían recibido tratamiento endocrino previo. Los resultados demostraron una mejora de la SLP con fulvestrant sobre anastrozol en una mediana de seguimiento de 25.0 meses (16.6 frente a 13.8 meses, HR de progresión o muerte 0.80, IC del 95 % 0.64 a 1.00, p=0.0486). Los resultados de la calidad de vida fueron similares entre los dos grupos, siendo los efectos adversos más frecuentes la artralgia (17 % vs 10 %) y los sofocos (11 % vs 10 %) para fulvestrant y anastrozol, respectivamente.

Inhibidores de aromatasa

- Se describen los resultados de un ECA que comparó exemestano versus anastrozol en pacientes posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, que recurrieron durante o después de la terapia adyuvante con antiestrogénico o progresaron durante la terapia antiestrogénica para la enfermedad avanzada (Campos et al. 2009). Al respecto, se menciona que ambas medicaciones son similares en términos de eficacia y seguridad.

Recomendaciones de la NCCN para el cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo en mujeres posmenopáusicas (segunda línea)

Para las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, las opciones preferidas incluyen fulvestrant (**categoría 2A**), o un IA no esteroideo (anastrozol) (**categoría 2A**) o esteroideo (exemestano) (**categoría 2A**).

Evidencia que respalda las recomendaciones para la segunda línea:

Monoterapia con fulvestrant:

- Los autores mencionan que la evidencia de dos ECA (Osborne et al. 2002; Howell et al. 2002) sugiere que la monoterapia con fulvestrant es al menos tan eficaz como el anastrozol en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, cuya enfermedad progresó con el tamoxifeno.
- Además, se reportan los resultados del estudio FIRST, previamente descritos en la evidencia que sustenta las recomendaciones para la primera línea de tratamiento.
- De manera adicional, se describe un estudio de fase II (Ingle et al. 2006) de fulvestrant, sin grupo de comparación, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo y progresión de la enfermedad después de la terapia con IA. Se refiere que el estudio documentó una tasa de respuesta parcial del 14.3 % y una tasa de enfermedad estable durante al menos 6 meses del 20.8 %.
- Finalmente, se describe un ensayo de fase III (estudio EFECT) de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivo que experimentaron progresión de la enfermedad con una terapia previa con IA no esteroideos. Al respecto, se informa que las tasas de beneficio clínico de exemestano versus fulvestrant fueron comparables (32.2 % frente a 31.5 %; $p=0.853$). Los autores resaltan que en el estudio se administró fulvestrant como una dosis de carga de 500 mg seguida de dosis de 250 mg el día 14, el día 28 y luego mensualmente (es decir, no correspondió a la dosis autorizada en la actualidad).

Inhibidores de la aromatasa:

- Se menciona que tanto anastrozol como exemestano han mostrado una eficacia similar en el entorno de segunda línea (Campos et al. 2009). Además, se refiere que la monoterapia con un IA puede ser útil en pacientes que desean un tratamiento con un solo agente, si no han recibido un IA como tratamiento de primera línea o en pacientes que pueden no ser adecuados para la terapia combinada. También se señala que los pacientes que han recibido un IA no esteroideo previo pueden beneficiarse de un IA esteroideo como línea de terapia posterior o viceversa.

Análisis crítico

Sobre las recomendaciones para la primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica. La guía de la NCCN recomienda el uso de fulvestrant o los IA como tratamiento de primera línea para las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo. En ese contexto, se manifiesta una preferencia por fulvestrant sobre los IA, según la clasificación de la recomendación brindada. Es importante mencionar que, para fines del presente dictamen, la población de interés que recibiría fulvestrant en primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada serían los pacientes cuya enfermedad recurre durante o después de la terapia adyuvante con IA. En ese sentido, es claro, que mucha de la evidencia citada por la NCCN para apoyar las recomendaciones de primera línea incluyen pacientes nunca antes tratados con terapia endocrina. En el caso del estudio FIRST, debe notarse que la mayoría de los pacientes no habían recibido terapia endocrina previa (75 %), mientras que en el estudio FALCON ningún paciente había recibido terapia endocrina previa. Aún, considerando la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios que soportan las recomendaciones de primera línea, los autores sugieren que el uso de fulvestrant brindaría un beneficio adicional en términos de eficacia en la población de interés. Sin embargo, debe mencionarse que se observó una gran incertidumbre en las estimaciones de los efectos reportados, ya que los IC se acercaron al valor de la no significancia estadística (valor de 1), evidenciándose además valores de p muy cercanos a 0.05.

Sobre las recomendaciones para la segunda línea de tratamiento en la enfermedad metastásica. La guía de la NCCN recomienda el uso de fulvestrant o los IA, sin preferencias entre uno u otro, como tratamiento de segunda línea para las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo. Al respecto, cabe mencionar que esta recomendación evalúa la progresión de la enfermedad después del uso de la terapia endocrina, en general, lo que incluye la progresión a la terapia antiestrogénica y los IA esteroideos y no esteroideos. Con respecto a la población específica de interés para el presente dictamen, es decir, aquellas pacientes que progresan después del uso de IA, se cita el estudio EFECT, un ECA de fase 3, que mostró que el uso de fulvestrant versus exemestano conllevaba a tasas comparables de beneficio clínico. Sin embargo, dicho estudio tuvo la limitación de no evaluar la dosis de fulvestrant actualmente autorizada para la indicación de interés. Otros estudios citados para recomendar fulvestrant en un contexto de segunda línea en poblaciones que progresaron a terapia endocrina (antiestrogénica) también mostraron similar eficacia y seguridad entre fulvestrant y el IA, anastrozol. Por otro lado, cabe mencionar que, si bien se cita un estudio de fase 2 en un contexto de primera línea que muestra aparentemente mejores resultados con fulvestrant que con anastrozol, en términos de SLP y SG, estos resultados difícilmente podrían extrapolarse a un contexto de segunda línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. De hecho, a pesar de estos

resultados favorables para fulvestrant, los autores brindan una recomendación que no favorece ninguna de las dos clases en este contexto.



Con respecto a los conflictos de interés, siete de 45 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con AstraZeneca, la compañía farmacéutica que produce fulvestrant de marca.

ii. Revisiones sistemáticas con meta-análisis

Lee et al., 2020. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer (Lee et al. 2020)

El objetivo de esta RS con meta-análisis en red (network meta-analysis) fue sintetizar la evidencia disponible para comparar todos los tratamientos endocrinos actuales para mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, cuya enfermedad ha progresado después de una terapia endocrina previa. El estudio no recibió ninguna subvención específica. Los autores declararon no tener conflictos de intereses.



Se realizaron búsquedas de ECA en las bases de datos Embase, MEDLINE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Clínicos Controlados. La última búsqueda de literatura se realizó el 19 de octubre de 2018. La RS tuvo en cuenta la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses). El protocolo del estudio se registró en PROSPERO (CRD42017058429). La selección de los estudios y la extracción de datos se realizaron de manera independiente por dos investigadores.

Los desenlaces de interés de esta revisión incluyeron la SLP, los EA de grado 3/4 y la tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA. En este estudio no se evaluó la SG.

Resultados

Los estudios utilizados para realizar las comparaciones indirectas entre fulvestrant 500 mg y los IA (anastrozol 1 mg o exemestano 25 mg) fueron los siguientes:



Tabla 8. Estudios incluidos en la revisión sistemática de Lee et al.

Estudio/ año	Diseño del estudio	Tratamientos (dosis/mes)	Población	Criterio de inclusión
(Howell et al. 2002)	AB, ECA, fase 3	FUL250 ANA1	451	Progresión después de terapia antiestrogénica
(Osborne et al. 2002)	DC, ECA, fase 3	FUL250 ANA1	400	Progresión después de terapia antiestrogénica
(Xu et al. 2011) NCT00327769	DC, ECA fase 3	FUL250 ANA1	234	Progresión después de terapia antiestrogénica
(Chia et al. 2008) EFFECT	DC, ECA fase 3	FUL500/250 ^a EXE25	693	Progresión después de IA no esteroideo
(Johnston et al. 2013) SoFEA	DC, ECA fase 3	FUL500/250 ^a + ANA1 FUL500/250 ^a + Placebo EXE25	723	Progresión después de IA no esteroideo
(Di Leo et al. 2010) CONFIRM	DC, ECA fase 3	FUL250 FUL500 ^b	736	Progresión después de terapia endocrina
(Zhang et al. 2016) NCT01300351	DC, ECA fase 3	FUL250 FUL500 ^b	221	Progresión después de terapia endocrina
(Pritchard et al. 2010) FINDER2	DC, ECA fase 2	FUL250 FUL500/250 ^a FUL500 ^b	144	Progresión después de terapia endocrina
(Ohno et al. 2010) FINDER1	DC, ECA fase 2	FUL250 FUL500/250 ^a FUL500 ^b	143	Progresión después de terapia endocrina

AB, estudio abierto; DC, doble ciego; ECA, ensayo clínico controlado aleatorizado; FUL250, fulvestrant 250 mg; FUL500, fulvestrant 500 mg; ANA1, anastrozol 1 mg; EXE25, exemestano 25 mg.

^a FUL500/250: 500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces.

^b FUL500: 500 mg/mes más 500 mg el día 14 del mes 1 (dosis autorizada).

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad para la comparación de interés: fulvestrant 500 mg frente a IA (anastrozol o exemestano).



Sobrevida libre de progresión

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant 500 mg y los IA en la SLP: fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg: HR, 1.09; IC del 95 %, 0.97 a 1.23; p=0.15; fulvestrant 500 mg versus exemestano 25 mg: HR, 0.91; IC del 95 %, 0.77 a 1.08; p=0.26.

Eventos adversos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant 500 mg y los IA en los EA de grado 3/4: fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg: RR, 1.05; IC del 95 %, 0.26 a 4.34; p=0.68; fulvestrant 500 mg versus exemestano 25 mg: RR, 0.88; IC del 95 %, 0.14 a 5.59; p=0.75.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant 500 mg y los IA en la tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA: fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg: RR, 0.72; IC del 95 %, 0.24 a 2.15; p=0.85; fulvestrant 500 mg versus exemestano 25 mg: RR, 1.96; IC del 95 %, 0.61 a 6.36; p=0.38.

Análisis crítico

Los resultados de esta RS con meta-análisis en red para la comparación fulvestrant 500 mg versus los IA (anastrozol, exemestano) en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, previamente tratadas, sugieren que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos evaluados, en términos de SLP, EA de grado 3 o 4 y discontinuación debido a EA. Esta RS tiene la limitación de basarse en una comparación indirecta y evaluar una población más amplia a la de interés. Esto último debido a que se evaluaron pacientes que progresaron a la terapia endocrina en general y no específicamente pacientes que progresaron a terapia con IA; además, no todos los estudios incluidos en la RS evaluaron el estado de HER2. Considerando que hay más confianza en los resultados cuando se tiene evidencia directa, los resultados de esta RS no representan evidencia de alta calidad para los propósitos del presente dictamen. Otras limitaciones de esta RS incluyen la ausencia de una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios, la heterogeneidad de las poblaciones incluidas y el limitado número de estudios. Así, en ausencia de una adecuada evaluación de la calidad de los estudios incluidos, los resultados de la RS podrían reflejar las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos y conducir a estimaciones sesgadas. De modo similar, la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en el meta-análisis afecta potencialmente la validez interna de los resultados, y el limitado número de estudios incluidos en la RS podría llevar a imprecisiones en las estimaciones.



Telford et al., 2016. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy (Telford et al. 2016)

El objetivo de este estudio fue realizar un meta-análisis en red para evaluar la eficacia relativa, en términos de SG, de fulvestrant 500 mg frente a terapias alternativas como tratamiento del CMM, RH positivo, en mujeres posmenopáusicas, tras el fracaso de una terapia endocrina previa. El estudio fue financiado por AstraZeneca y dos de los cuatro autores declararon tener conflicto de intereses con esta compañía farmacéutica.

En la búsqueda bibliográfica se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE y la biblioteca Cochrane. Se incluyeron ECA. La búsqueda se realizó en noviembre del 2014. La selección de los estudios se realizó por dos investigadores. No se describe cómo se realizó el proceso de extracción de datos.

En el análisis, se evaluaron tres escenarios de población de pacientes con base en el tratamiento previo: *i*) población general (caso base), que incluyó pacientes tratados previamente con terapia con antiestrogénico o IA, *ii*) subgrupo post-antiestrogénico, que incluyó pacientes tratados previamente con antiestrogénico, *iii*) subgrupo post-IA, que incluyó pacientes tratados previamente con terapia con IA. En el análisis se asumió que la eficacia de fulvestrant 250 mg (mensual) fue similar a fulvestrant 500 mg/250 mg (500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces).

Resultados

Los estudios utilizados para realizar las comparaciones indirectas entre fulvestrant 500 mg y los IA (anastrozol 1 mg o exemestano 25 mg) fueron los siguientes:

Tabla 9. Estudios incluidos en la revisión sistemática de Telford et al.

Estudio/ año	Diseño del estudio	Tratamientos (dosis/mes)	Población	Criterio de inclusión
(Howell et al. 2002)	AB, ECA, fase 3	FUL250 ANA1	451	Progresión después de terapia antiestrogénica
(Osborne et al. 2002)	DC, ECA, fase 3	FUL250 ANA1	400	Progresión después de terapia antiestrogénica



(Johnston et al. 2013) SoFEA	DC, ECA fase 3	FUL500/250 ^a + ANA1 FUL500/250 ^a + Placebo EXE25	723	Progresión después de IA no esteroideo
(Di Leo et al. 2010) (Di Leo et al. 2014) CONFIRM	DC, ECA fase 3	FUL250 FUL500 ^b	736	Progresión después de terapia endocrina

AB, estudio abierto; DC, doble ciego; ECA, ensayo clínico controlado aleatorizado; FUL250, fulvestrant 250 mg; FUL500, fulvestrant 500 mg; ANA1, anastrozol 1 mg; EXE25, exemestano 25 mg.

^a FUL500/250: 500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces.

^b FUL500: 500 mg/mes más 500 mg el día 14 del mes 1 (dosis autorizada).

A continuación, se describen los resultados de eficacia para la comparación de interés: fulvestrant 500 mg frente a IA (anastrozol o exemestano), tanto en la población general como en el subgrupo post-IA.

Sobrevida global

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant 500 mg y los IA (anastrozol, exemestano) en la SG en la población general del estudio: fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg: HR, 1.28; IC del 95 %, 0.96 a 1.73; p>0.05; fulvestrant 500 mg versus exemestano 25 mg: HR, 1.21; IC del 95 %, 0.88 a 1.67; p>0.05.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant 500 mg y los IA (anastrozol, exemestano) en la SG en el subgrupo que progresó después del uso de IA: fulvestrant 500 mg versus exemestano 25 mg: HR, 1.08; IC del 95 %, 0.68 a 1.72; p>0.05.

Análisis crítico

Este meta-análisis en red sugiere que no hay diferencia estadísticamente significativa en la SG entre fulvestrant 500 mg y los IA (anastrozol, exemestano) en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, cuya enfermedad progresa después del uso de la terapia endocrina. Específicamente, en la población de interés, es decir, pacientes que progresan a los IA, se reportan los resultados de la comparación fulvestrant 500 mg versus exemestano, la que muestra ausencia de diferencia estadísticamente significativa en la SG. Sobre la población de interés, es importante resaltar que los estudios incluidos en los análisis no se realizaron específicamente en pacientes con HER2 negativo, sino que incluyeron dicha población mayoritariamente o no diagnosticaron el estado HER2. Las limitaciones de esta RS incluyeron la falta de una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios, el



limitado número de estudios y el financiamiento por parte de la industria farmacéutica que produce fulvestrant de marca.

iii. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

ECA de fase III CONFIRM, ClinicalTrials.gov ID: NCT00099437

El estudio CONFIRM no responde a la pregunta PICO del presente dictamen, pero se le incluyó por ser el estudio clave que llevó al cambio del régimen de dosis de fulvestrant para la indicación de interés, de 250 mg a 500 mg. Las modificaciones en las etiquetas del producto realizadas por la EMA y la FDA se realizaron en marzo y setiembre de 2010, respectivamente.

El estudio CONFIRM (Comparison of Faslodex in Recurrent or Metastatic Breast Cancer) es un ECA, controlado por placebo, de fase 3, doble ciego, que evaluó dos dosis diferentes de fulvestrant: la dosis autorizada hasta el 2010, esto es, 250 mg cada 28 días, y la dosis actualmente aprobada, esto es, 500 mg en los días 0, 14 y 28, y cada 28 días a partir de entonces. El estudio fue patrocinado por AstraZeneca.

Las pacientes elegibles fueron mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH positivo. Fueron elegibles las pacientes que experimentaron una recaída con la terapia endocrina adyuvante o dentro de 1 año desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante. Para los pacientes que experimentaron una recaída después de más de 1 año desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante o para los pacientes que presentaban una enfermedad avanzada de novo, la elegibilidad requería un tratamiento previo con un antiestrógeno o un IA como terapia de primera línea.

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente 1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento. La asignación aleatoria se estratificó por centro institucional. El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad, a menos que se cumpliera primero alguno de los criterios para la interrupción temprana del tratamiento, como la retirada del consentimiento del paciente o la toxicidad grave. Las siguientes líneas de tratamiento quedaron a discreción del investigador. No se permitió ningún cruce de 250 mg a 500 mg en el momento de la progresión de la enfermedad.

El desenlace principal del estudio fue la SLP, que se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de la asignación aleatoria y la fecha de la evidencia más temprana de progresión objetiva de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los desenlaces secundarios incluyeron la SG, los EA y la calidad de vida. La calidad de vida se evaluó con el instrumento FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast). El análisis final



de la SG se planificó para cuando el 75 % de los pacientes había fallecido. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la variable principal de SLP. Para detectar un HR ≤ 0.8 , a un nivel de significancia bilateral del 5 %, con una potencia del 80 %, se requirió que ocurrieran aproximadamente 632 eventos en el estudio. Los EA se evaluaron en los pacientes que recibieron la medicación, mientras que los análisis de eficacia y calidad de vida se llevaron a cabo en la población aleatorizada (población de intención a tratar). Después del análisis inicial de SLP, a los pacientes que tomaban fulvestrant 250 mg se les permitió cambiar a 500 mg antes de entrar en la fase de seguimiento de SG.

Resultados

Se reclutó un total de 736 pacientes de 128 centros en 17 países, 362 pacientes en el grupo fulvestrant 500 mg y 374 en el grupo fulvestrant 250 mg. La asignación al azar se realizó en el periodo febrero de 2005 a agosto de 2007. La fecha de corte de los datos para el análisis primario (SLP) fue el 28 de febrero de 2009. Un paciente en el grupo de fulvestrant 500 mg no recibió el tratamiento asignado.

En cuanto a las principales características de los pacientes, no se observaron desequilibrios relevantes entre los dos brazos del estudio. Vale la pena señalar que los subgrupos más representados fueron los pacientes que experimentaron recaída durante la terapia endocrina adyuvante, y los pacientes que presentaron enfermedad avanzada de novo y progresión a terapia endocrina de primera línea. En general, la última terapia endocrina antes de fulvestrant fue un IA para el 42.5 % de los pacientes y un antiestrógeno para el 57.5 % restante de los pacientes.

Di Leo et al., 2010. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer (Di Leo et al. 2010)

A continuación, se describen los resultados de CONFIRM después de una duración mínima de seguimiento de 18 meses. Esta publicación tuvo como objetivo reportar los resultados finales del análisis primario del estudio, es decir, el análisis de SLP.

Sobrevida libre de progresión

El fulvestrant 500 mg prolongó significativamente la SLP con respecto a fulvestrant 250 mg (HR=0.80; IC del 95 %, 0.68 a 0.94; p=0.006). Esta observación se basa en un total de 618 eventos de progresión, de los cuales 297 (82.0 %) se observaron en el grupo de 500 mg y 321 (85.8 %) en el grupo de 250 mg. La mediana de la SLP fue de 6.5 y 5.5 meses en los grupos de 500 y 250 mg, respectivamente. En el análisis de subgrupos preespecificado según la última terapia endocrina previa no hubo una diferencia estadísticamente

significativa entre los grupos de tratamiento en la mediana de SLP en el subgrupo de pacientes que progresaron después de la terapia con IA (n=313).

Sobrevida global

En este punto de corte de datos, 378 de 736 pacientes (51.4 %) habían fallecido, 175 (48.3 %) en el grupo de fulvestrant 500 mg y 203 (54.3 %) en el grupo de fulvestrant 250 mg. La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 25.1 y 22.8 meses para fulvestrant 500 mg y 250 mg, respectivamente (HR=0.84; IC del 95 %, 0.69 a 1.03; p=0.091). En ese sentido, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los dos grupos de tratamiento.

Calidad de vida

Un total de 145 pacientes completaron el cuestionario de calidad de vida. Al respecto, no se detectaron diferencias significativas entre los dos brazos del estudio.

Eventos adversos

No se observaron diferencias sustanciales en la incidencia y la gravedad de los EA entre los dos grupos de tratamiento. Los EA serios notificados en ≥ 2 pacientes fueron los siguientes: bronquitis (n=2; 0.6 %), disnea (n=2; 0.6 %) y vómitos (n=3; 0.8 %) en el grupo de 500 mg. Los EA serios relacionados casualmente incluyeron un paciente con enfermedad pulmonar intersticial en el paciente de 500 mg y un paciente con hipertensión arterial en el grupo de 250 mg. Este último fue el único caso de un EA relacionado casualmente que condujo a la muerte por insuficiencia cardíaca.

Di Leo et al., 2014. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial (Di Leo et al. 2014)

A continuación, se describen los resultados de CONFIRM después de una duración mínima de seguimiento de 50 meses. Esta publicación corresponde al análisis final de SG. En el momento de este análisis, 63 pacientes (8.6 %) se perdieron durante el seguimiento y 16 pacientes (2.2 %) habían retirado el consentimiento. Para 34 de los 736 pacientes (4.6 %), la dosis de fulvestrant no fue cegada después de la progresión al fármaco del estudio. Ocho pacientes (2.1 %) pasaron de fulvestrant 250 mg a fulvestrant 500 mg.

Sobrevida global

En el análisis final de SG, 554 de 736 (75.3 %) pacientes habían fallecido, 261 (72.1 %) en el grupo fulvestrant 500 mg y 293 (78.3 %) en el grupo fulvestrant 250 mg. La mediana de SG fue de 26.4 meses para fulvestrant 500 mg y 22.3 meses para 250 mg (HR=0.81; IC del 95 % = 0.69 a 0.96; p=0.02).

Eventos adversos

Un total de 35 (9.7 %) y 27 (7.2 %) pacientes tuvieron al menos un EA serio en los grupos de fulvestrant 500 mg y fulvestrant 250 mg, respectivamente. Se notificaron EA serios que estaban causalmente relacionados con el tratamiento del estudio en ocho (2.2 %) y cuatro (1.1 %) pacientes, y se notificaron EA serios con resultado de muerte en cinco (1.4 %) y siete (1.9 %) pacientes, respectivamente. Se refiere que no hubo diferencias clínicamente importantes en la tasa de EA serios entre los grupos de tratamiento.

Análisis crítico

El estudio CONFIRM fue el sustento para que las agencias regulatorias de medicamentos internacionales realizaran cambios con respecto al régimen de dosis de fulvestrant, de 250 mg mensual a 500 mg los días 0, 14, 28, y cada 28 días a partir de entonces. Los resultados de este estudio sugieren que fulvestrant 500 mg en comparación con 250 mg prolonga la SLP en aproximadamente un mes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EA serios y la calidad de vida. En el momento del análisis principal de SLP, no se observaron diferencias entre ambas dosis con respecto a la SG, sin embargo, en el momento del análisis final de la SG, se reportó una prolongación de la SG de aproximadamente cuatro meses con fulvestrant 500 mg.

Con respecto a la población de interés, es de notar que en CONFIRM el 42.5 % de los pacientes había progresado a los IA, mientras que la mayoría de ellos (57.5 %) había progresado a la terapia antiestrogénica, grupo que no está siendo evaluado en el presente dictamen. Para el grupo de interés, los resultados de CONFIRM sugieren ausencia de una diferencia estadísticamente significativa en la SLP entre los grupos fulvestrant 500 mg y 250 mg. Considerando que la evidencia sugiere que los efectos de fulvestrant varían según la terapia endocrina previa (o probablemente el estadio de la enfermedad), se resalta que una de las limitaciones de CONFIRM fue la heterogeneidad de la población. Esto impide identificar con certeza el beneficio adicional otorgado por fulvestrant 500 mg en la SG de los pacientes que progresan al uso de IA, pues los resultados de SG no se reportaron por subgrupos.

A modo de antecedente, es importante mencionar que los estudios EFECT y SoFEA, que evaluaron el uso de fulvestrant 500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces, versus exemestano 25 mg, mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en eficacia y seguridad entre ambos medicamentos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo y progresión a IA no esteroides. En ese sentido, para realizar una comparación indirecta entre estos estudios y el estudio CONFIRM, se deben tener en cuenta varios supuestos que conllevan a una gran incertidumbre en los resultados estimados. En primer lugar, se asume que las dosis de fulvestrant de los estudios EFECT y SoFEA son equivalentes con la dosis utilizada en



CONFIRM (250 mg mensuales). Además, se asume que las poblaciones de los estudios son similares, sin embargo, debe recalcar que en CONFIRM, la mayoría de pacientes había progresado a terapia antiestrogénica, mientras que en EFECT y SoFEA solo se incluyeron pacientes que progresaron a IA no esteroideos. En línea con ello, en CONFIRM aproximadamente el 35 % había progresado durante la terapia endocrina para la enfermedad avanzada, mientras que en EFECT y SoFEA, el 88 % y 81 %, respectivamente, había progresado en la enfermedad avanzada. En ese sentido, se desestiman las conclusiones que pueden proceder de comparaciones indirectas, principalmente debido a la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios incluidos.

iv. Estudios observacionales

Xie et al., 2019. Fulvestrant 500 mg versus Exemestane in Postmenopausal Women With Metastatic Breast Cancer Resistant to Adjuvant Nonsteroidal Aromatase Inhibitors in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study (Xie et al. 2019)



Este estudio tuvo como objetivo determinar la efectividad de fulvestrant 500 mg versus exemestano 25 mg en pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo, cuya enfermedad progresó durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideos (letrozol o anastrozol). El estudio se realizó entre el 2014 y el 2017 en cuatro instituciones en China. Todos los datos se recopilaron retrospectivamente de los registros médicos de instituciones individuales. Este trabajo fue apoyado por el Chinese Society of Clinical Oncology Youth Committee. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

El desenlace primario de esta investigación fue la SLP, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Los desenlaces secundarios incluyeron la SG y la seguridad. La evaluación del tumor se evaluó de acuerdo con los criterios de RECIST 1.1. La resistencia endocrina se definió de acuerdo con la tercera Guía de consenso internacional de la ESMO para el cáncer de mama avanzado. La resistencia primaria se definió como una recaída durante los primeros 2 años de la terapia endocrina adyuvante y la resistencia secundaria se definió como una recaída durante la terapia endocrina adyuvante pero después de los primeros 2 años.

Resultados



Se incluyeron un total de 120 pacientes. Entre ellos, 60 (50 %) pacientes habían recibido fulvestrant 500 mg y 60 (50 %) exemestano 25 mg. Según lo descrito en el estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las principales características basales de los pacientes entre ambos grupos. Sin embargo, se describe que los pacientes con resistencia

endocrina primaria tuvieron una tendencia a recibir más fulvestrant que exemestano ($p=0.13$).

La mediana de edad fue de 58 años para el grupo fulvestrant y de 61 años para el grupo exemestano. La mayoría de los pacientes se encontraban en buen estado (ECOG de 0-1). Las metástasis viscerales representaron 28 (46.7 %) y 33 (55 %) de los pacientes en el grupo fulvestrant y exemestano, respectivamente. La terapia endocrina adyuvante previa fue letrozol en 39 (65 %) de los pacientes y anastrozol en 21 (35 %) de los pacientes, en ambos grupos, respectivamente.

Efectividad

Con una mediana de seguimiento de 28 meses, 57 de 60 pacientes en ambos grupos experimentaron enfermedad progresiva. La mediana de SLP del grupo fulvestrant fue significativamente más larga que la del grupo exemestano (6.2 meses [IC del 95 %, 5.0-7.4] frente a 4.8 meses [IC del 95 %, 3.0 a 6.7]; $p=0.024$).

En términos de análisis multivariante, la terapia con fulvestrant se asoció con un menor riesgo de progresión incluso después de equilibrar los factores conocidos (edad, intervalo libre de enfermedad, número de sitios metastásicos, metástasis visceral, metástasis hepática, metástasis pulmonar, terapia adyuvante y sensibilidad endocrina) (HR ajustado, 0.63; IC del 95 %, 0.43 a 0.94; $p=0.023$).

No se alcanzó la mediana de SG en el momento del análisis.

Seguridad

Se menciona que ambos medicamentos fueron bien tolerados, solo el 5 % de los pacientes tratados con fulvestrant y el 3.3 % de los pacientes tratados con exemestano experimentaron EA de grado 3 o 4. Ningún paciente falleció como consecuencia de un EA relacionado con el medicamento. En el grupo de fulvestrant se observó un evento de artralgia, un evento de náuseas o vómitos y un evento de sofocos. En el grupo de exemestano se observó un evento de dolor de pecho y un evento de fractura. De este modo, no se observaron diferencias significativas de EA de grado 3 o 4 entre ambos grupos (3 pacientes, 5 % frente a 2 pacientes, 3.3 %; $p=0.648$).

Análisis crítico

Este estudio observacional evalúa un grupo de la población evaluada en el presente dictamen, esto es, pacientes que recurrieron durante la terapia adyuvante con IA (no esteroideos). En ese sentido, se evalúa el uso de fulvestrant en un contexto de primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica.

La principal limitación de este estudio es la carencia de un proceso de aleatorización que permita crear un balance entre las características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento del estudio. Si bien los autores reportan ausencia de diferencias estadísticas entre las principales características basales del estudio, esto no es suficiente para asegurar el balance de otras características basales no medidas. En consecuencia, las estimaciones de los efectos reportados podrían estar influenciadas por los factores de confusión no medidos en el estudio. Otra limitación importante es el pequeño tamaño de muestra del estudio y la ausencia de un cálculo de tamaño de muestra para evaluar el efecto de fulvestrant en la SLP. Esto podría llevar a la sobreestimación o subestimación de los efectos y, en consecuencia, a una mayor incertidumbre en los resultados reportados.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia), en comparación con anastrozol o exemestano, en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA. Los desenlaces de interés fueron la SG, la SLP, los EA y la calidad de vida.

Cabe mencionar que la dosis de fulvestrant de interés para fines del presente dictamen es la dosis autorizada por la DIGEMID: 500 mg/mes más 500 mg el día 14 del mes 1 (fulvestrant 500 mg). Asimismo, se realizó una diferenciación según la línea de tratamiento en la que se esté utilizando el fulvestrant. Así, en los pacientes que presentaron metástasis durante o después de la terapia endocrina adyuvante, el fulvestrant se evaluó en un contexto de primera línea para la enfermedad avanzada, mientras que en los pacientes que progresaron después de la terapia endocrina para la enfermedad metastásica, el fulvestrant se evaluó en un contexto de segunda línea para la enfermedad avanzada.

Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica que respondiera directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés. También se revisaron GPC y ETS que brindaran información relevante con respecto a la pregunta PICO.

La búsqueda de literatura permitió identificar dos GPC elaboradas por la ESMO (Cardoso et al. 2020) y la NCCN (NCCN 2021); dos RS con meta-análisis en red que compararon indirectamente fulvestrant 500 mg versus los IA de interés (anastrozol, exemestano) en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo y progresión a terapia endocrina (Lee et al. 2020; Telford et al. 2016); y un estudio observacional que comparó fulvestrant 500 mg versus exemestano en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, HER2 negativo y progresión durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideos (Xie et al. 2019). Además, se incluyó el estudio CONFIRM (Di Leo et al. 2010; Di Leo et al. 2014), porque, si bien no responde a la pregunta PICO de interés, por comparar dos dosis de fulvestrant, fue el estudio clave que condujo a la aprobación de uso de fulvestrant en la dosis actualmente autorizada de 500 mg en la población objetivo del presente dictamen.

En mujeres posmenopáusicas, las recomendaciones de las GPC se dividieron en primera y segunda línea de tratamiento para el CMM, RH positivo, HER2 negativo. En un contexto de primera línea, ESMO recomendó indistintamente el uso de monoterapia con fulvestrant o los IA (nivel de evidencia: I; grado de recomendación: A; consenso: 100 %); mientras que NCCN realizó una recomendación más fuerte para el tratamiento con monoterapia con fulvestrant (categoría 1) respecto a los IA (categoría 2A). Sobre la evidencia que respaldó



las recomendaciones en un contexto de primera línea, ESMO no listó referencias para sustentar su recomendación, mientras que la evidencia descrita por NCCN se basó en ECA realizados mayoritariamente en pacientes nunca antes tratados (75 % en el estudio de fase 2 FIRST, 100 % en el estudio de fase 3 FALCON). La evidencia en este contexto sugiere mejores resultados en términos de SLP y SG con fulvestrant 500 mg en comparación con anastrozol, sin embargo, hubo incertidumbre en las estimaciones ya que todos los valores de p se aproximaron al nivel de significancia estadística ($p \approx 0.05$). Considerando la gran proporción de pacientes sin tratamiento previo en los estudios que apoyan las recomendaciones de fulvestrant 500 mg en un contexto de primera línea, es difícil extrapolar las recomendaciones al grupo específico de pacientes de nuestra pregunta PICO que recibiría fulvestrant como terapia de primera línea para la enfermedad metastásica, es decir, cuya enfermedad recurrió durante o después del tratamiento adyuvante.



Con respecto a las recomendaciones para un contexto de segunda línea, ambas GPC identificadas recomendaron el uso de fulvestrant o los IA, sin preferencias entre uno u otro (ESMO: nivel de evidencia: I; grado de recomendación: A; consenso: 100 %; NCCN: categoría 2A). Nuevamente, la guía de la ESMO tuvo la limitación de no referenciar la evidencia utilizada para elaborar su recomendación, mientras que la GPC de la NCCN referenció varios ECA para sustentar la recomendación de fulvestrant, anastrozol y exemestano. Específicamente, en pacientes que progresan a los IA, se cita el estudio EFECT, el que muestra tasas similares de beneficio clínico entre fulvestrant y exemestano. Sin embargo, debe recalarse que el estudio no evaluó la dosis autorizada para la indicación de interés, es decir, fulvestrant 500 mg, sino fulvestrant 500 mg/250 mg (fulvestrant 500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces). De manera similar, los estudios citados no se realizaron específicamente en pacientes con HER2 negativo, sino en pacientes con RH positivo, independientemente del estado de HER2. Sin embargo, en este punto es importante mencionar que la mayoría de pacientes con RH positivo, presenta un estado de HER2 negativo (aproximadamente el 75 %), por lo que la evidencia disponible en pacientes con RH positivo estaría representando a la población de interés (HER2 negativo) (Yamauchi and Bleiweiss 2021).



En cuanto a las RS con meta-análisis en red, Lee et al. reportaron resultados para los desenlaces SLP, EA de grado 3 o 4 y discontinuación debido a EA, mientras que Telford et al. reportaron resultados para la SG. Los resultados mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg versus los IA (anastrozol, exemestano) en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, cuya enfermedad progresa a la terapia endocrina. Para la población específica de interés, es decir, pacientes que progresan a los IA (anastrozol), se muestran resultados para la comparación fulvestrant 500 mg versus exemestano, cuya evidencia provino de los ECA de fase 3, EFECT y SoFEA. Ambos estudios evaluaron fulvestrant a una dosis no autorizada



en la actualidad que es, 500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y mensualmente a partir de entonces. En ese sentido, en ambos meta-análisis se utilizó al estudio CONFIRM para realizar la comparación indirecta entre fulvestrant 500 mg y exemestano. Precisamente el estudio CONFIRM es un ECA de fase 3 que evaluó el uso de fulvestrant 500 mg versus fulvestrant 250 mg. Además, como se mencionó previamente, aunque la población evaluada en los estudios incluidos en los análisis no fue precisamente una población con HER2 negativo, sino una población con RH positivo, independiente del estado de HER2, se considera que los pacientes con RH positivo representan mayoritariamente a la población con HER2 negativo (Pritchard 2021).



La principal limitación de ambas RS con comparaciones indirectas fue la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios incluidos. Uno de los aspectos más relevantes y que podrían influenciar los efectos del tratamiento con fulvestrant es el estadio de la enfermedad o línea de tratamiento en el momento en que los pacientes reciben fulvestrant (NICE 2011), y precisamente se observaron diferencias en esta característica en los estudios incluidos en las comparaciones indirectas. Por ejemplo, en EFECT y SoFEA la mayoría de pacientes, (88 % y 81 %, respectivamente) había progresado durante la terapia endocrina con IA no esteroideos para la enfermedad avanzada; lo que quiere decir, que esta población es representativa para un contexto de segunda línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. En contraste, el estudio CONFIRM, utilizado para realizar las comparaciones indirectas que, entre las intervenciones de interés del presente dictamen, se realizó en su mayoría (65 %) en pacientes que recurrieron durante o después de la terapia endocrina adyuvante, es decir, representaba en su mayoría un contexto de primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. Solo teniendo en cuenta esta característica de la enfermedad y la heterogeneidad de la misma en los estudios utilizados, es posible desestimar las estimaciones reportadas en ambas RS con meta-análisis. Esto debido a que la heterogeneidad clínica de ambas RS afecta la validez de la evidencia y limita la confianza en los resultados. Otras limitaciones identificadas incluyen la ausencia de una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, que puede conllevar al reporte de resultados sesgados, el limitado número de estudios en los cuáles se basan los análisis, que puede conllevar a imprecisiones en las estimaciones y, en el caso específico del estudio de Telford et al., el financiamiento de la industria farmacéutica, que puede conllevar al reporte de resultados favorables para fulvestrant (Lundh et al. 2017). De este modo, con base en la evidencia de ambas RS, no es posible elaborar conclusiones sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant versus los IA en la población objetivo del presente dictamen.



En cuanto al estudio CONFIRM, este es un ECA, controlado por placebo, de fase 3, doble ciego, que evaluó dos dosis diferentes de fulvestrant. Como se mencionó previamente, la población de este ECA fue representativa para un contexto de primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. Los resultados de este estudio, con un seguimiento mínimo

de 18 meses, mostraron que la SLP fue superior con el régimen de 500 mg de fulvestrant (HR, 0.80; IC del 95 %, 0.68 a 0.94; $p=0.006$). Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida y los EA serios. De manera adicional, los análisis finales de CONFIRM, con un seguimiento mínimo de 50 meses, mostraron un aumento en la mediana de SG (4.1 meses adicionales) y una reducción del riesgo de muerte (19 %) con una dosis de 500 mg en comparación con 250 mg. La mediana de SG fue de 26.4 frente a 22.3 meses (HR, 0.81; IC del 95 %, 0.69 a 0.96; $p=0.02$).

La principal limitación de CONFIRM es la heterogeneidad de la población analizada en el estudio. Tal como se mencionó previamente, este estudio no solo incluyó pacientes tratados con fulvestrant en un contexto de primera línea para la enfermedad avanzada, sino también pacientes tratados con fulvestrant en un contexto de segunda línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. Además, la terapia endocrina previa incluyó dos clases de medicamentos, la terapia antiestrogénica y los IA. Considerando la ausencia de estudios que evalúen los comparadores de interés del presente dictamen en una población similar a la de CONFIRM, con la evidencia disponible no es posible realizar estimaciones certeras basadas en comparaciones indirectas sobre la eficacia de fulvestrant 500 mg versus los IA en la población objetivo del presente dictamen. Otras limitaciones incluyen el patrocinio del estudio por AstraZeneca, la compañía farmacéutica que produce fulvestrant de marca, lo que aumenta el riesgo de reporte de resultados favorables para el medicamento bajo evaluación. Al respecto, la evidencia de una revisión sistemática con meta-análisis indica que los estudios patrocinados por la industria farmacéutica tienden a favorecer los medicamentos de los patrocinadores más que los estudios con cualquier otra fuente de patrocinio. Esto sugiere que los estudios patrocinados por la industria, como el estudio CONFIRM, tienen un mayor riesgo de estar sesgados a favor de los productos del patrocinador (Lundh et al. 2017).

Es importante resaltar que, si bien los estudios EFECT y SoFEA no fueron evaluados en el presente dictamen, por evaluar el uso de fulvestrant en una dosis no autorizada (fulvestrant 500 mg/250 mg), sus resultados fueron evaluados al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Brevemente, los resultados de ambos estudios mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant y exemestano en términos de SLP, SG, calidad de vida y EA en mujeres posmenopáusicas, con RH positivo, que progresaron al uso de IA no esteroideos. Teniendo en cuenta esta evidencia, el IETSI optó por no aprobar el uso de fulvestrant. En estos estudios la mayoría de pacientes se trataron con fulvestrant en un contexto de segunda línea para la enfermedad metastásica. Si bien los resultados de CONFIRM sugieren que una dosis más alta de fulvestrant conllevaría a una mejor SLP o SG, tal como se mencionó previamente, no es posible realizar comparaciones indirectas entre EFECT y SoFEA y CONFIRM para evaluar la comparación

de interés (fulvestrant 500 mg versus los IA), por tratarse de estudios con poblaciones heterogéneas.



Finalmente, el estudio observacional de Xie et al. evaluó la efectividad y seguridad de fulvestrant 500 mg versus exemestano en 120 pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo, cuya enfermedad progresó durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideos. Los resultados mostraron una mayor SLP con fulvestrant respecto a exemestano (HR ajustado, 0.63; IC del 95 %, 0.43 a 0.94; $p=0.023$). Este estudio no evaluó la SG y los datos de seguridad mostraron ausencia de diferencias estadísticas entre ambos grupos de tratamiento.

Además de las limitaciones propias del diseño observacional que aumentan la incertidumbre en los hallazgos del estudio; debe mencionarse que los resultados en SLP muestran diferencias estadísticamente significativas, pero no necesariamente clínicamente relevantes. Esto quiere decir que, considerando que la SLP es un desenlace subrogado, este debe demostrar que predice un efecto en la SG. Al respecto, Lux et al. evaluaron la capacidad predictiva de la SLP en la SG en estudios que evaluaron terapias endocrinas en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, utilizando la metodología propuesta por el IQWiG para validar desenlaces subrogados. Lux et al. encontraron que para que la SLP prediga un efecto estadísticamente significativo en la SG, el límite superior del IC del 95 % del HR debía ser inferior a 0.60 (Lux et al. 2019). Este hallazgo sugiere que el efecto en la SLP reportado en el estudio de Xie et al. no fue clínicamente relevante.



De manera adicional, se observó que el costo de tratamiento anual con fulvestrant es aproximadamente seis a siete veces el costo del tratamiento anual con anastrozol y 15 a 27 veces el costo del tratamiento anual con exemestano. En este sentido, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que las alternativas actualmente utilizadas sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.



VI. CONCLUSIONES

- 
- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg (monoterapia) en comparación con anastrozol o exemestano en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA.
 - En el contexto de primera línea para la enfermedad avanzada, la GPC de ESMO recomendó indistintamente el uso de monoterapia con fulvestrant o los IA; mientras que NCCN realizó una recomendación más fuerte para el tratamiento con monoterapia con fulvestrant respecto a los IA.
 - En el contexto de segunda línea para la enfermedad avanzada, las GPC de ESMO y NCCN recomendaron el uso de fulvestrant o IA, sin preferencias entre uno u otro. No hubo recomendaciones específicas para la población con progresión a un IA.
 - La evidencia disponible respecto a la pregunta PICO del presente dictamen no permite determinar un beneficio adicional con fulvestrant 500 mg en comparación con los IA. Los resultados de dos meta-análisis en red que compararon fulvestrant 500 mg versus los IA en mujeres posmenopáusicas, con CMM, RH positivo y tratamiento endocrino previo mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la SLP, la SG, los EA de grado 3 o 4 y la discontinuación debido a EA; sin embargo, la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios incluidos afecta la validez de estos resultados.
 - Aunque un estudio observacional reportó una mejor SLP con fulvestrant 500 mg (respecto a exemestano) en pacientes posmenopáusicas, con CMM, RH positivo, HER2 negativo, que progresaron durante la terapia adyuvante con IA no esteroideos, la calidad de la evidencia fue baja y los efectos reportados en la SLP no fueron clínicamente relevantes en términos de capacidad predictiva sobre la SG.
 - Dado que la evidencia disponible no ha mostrado que la relación riesgo-beneficio sea favorable a fulvestrant 500 mg, en comparación con anastrozol o exemestano, la aprobación de uso de fulvestrant en EsSalud no sería una decisión costo-oportuna; considerando la disponibilidad de tratamientos eficaces, con perfiles de seguridad aceptables y menos costosos en la institución (i.e. anastrozol y exemestano). Estos medicamentos se recomiendan en las GPC internacionales más recientes para la población de interés del presente dictamen.
 - Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de un IA.
- 
- 

VII. RECOMENDACIONES



Se insta a la comunidad científica a realizar estudios que permitan evaluar de manera confiable y directa la eficacia y seguridad de fulvestrant 500 mg en comparación a los IA en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, y progresión de la enfermedad después del uso de IA. Los diseños de estudio deben considerar las principales variables que pueden influenciar los efectos del tratamiento, incluyendo el estadio de la enfermedad o la terapia endocrina previa.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Ayyagari, Rajeev, Derek Tang, Oscar Patterson-Lomba, Zhou Zhou, Jipan Xie, David Chandiwana, Anand A. Dalal, and Polly Ann Niravath. 2018. "Progression-Free Survival with Endocrine-Based Therapies Following Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitor among Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Negative Metastatic Breast Cancer: A Ne." *Current Medical Research and Opinion* 34 (9). Taylor & Francis: 1645–52. doi:10.1080/03007995.2018.1479246.

CADTH. 2018. "Final Recommendation Fulvestrant (Faslodex) for Metastatic Breast Cancer." <https://www.cadth.ca/>.



Campos, Susana M., Jean Paul Guastalla, Milayna Subar, Paula Abreu, Eric P. Winer, and David A. Cameron. 2009. "A Comparative Study of Exemestane Versus Anastrozole in Patients with Postmenopausal Breast Cancer with Visceral Metastases." *Clinical Breast Cancer* 9 (1): 39–44. doi:10.3816/CBC.2009.n.007.

Cardoso, F., S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M.S. Aapro, F. André, C.H. Barrios, et al. 2020. "5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)." *Annals of Oncology* 31 (12). doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010.

Chia, Stephen, William Gradishar, Louis Mauriac, Jose Bines, Frederic Amant, Miriam Federico, Luis Fein, et al. 2008. "Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared with Exemestane after Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results from EFECT." *Journal of Clinical Oncology* 26 (10): 1664–70. doi:10.1200/JCO.2007.13.5822.

Di Leo, Angelo, Guy Jerusalem, Lubos Petruzalka, Roberto Torres, Igor N. Bondarenko, Rustem Khasanov, Didier Verhoeven, et al. 2010. "Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28 (30): 4594–4600. doi:10.1200/JCO.2010.28.8415.



———. 2014. "Final Overall Survival: Fulvestrant 500 Mg vs 250 Mg in the Randomized CONFIRM Trial." *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 106 (1): djt337-djt337. doi:10.1093/jnci/djt337.

DIGEMID - MINSA. 2021a. "Consulta de Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas." Accessed June 25. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>.

DIGEMID - MINSA. 2021b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed June 21. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Ellis, Matthew J., Antonio Llombart-Cussac, David Feltl, John A. Dewar, Marek Jasiówka, Nicola Hewson, Yuri Rukazenzov, and John F.R. Robertson. 2015. "Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall

Survival Analysis from the Phase II First Study.” *Journal of Clinical Oncology* 33 (32): 3781–86. doi:10.1200/JCO.2015.61.5831.

European Medicines Agency. 2021. “Find Medicines.” Accessed June 25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Howell, A., J. F.R. Robertson, J. Quaresma Albano, A. Aschermannova, L. Mauriac, U. R. Kleeberg, I. Vergote, B. Erikstein, A. Webster, and C. Morris. 2002. “Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer Progressing after Prior Endocrine Treatment.” *Journal of Clinical Oncology* 20 (16): 3396–3403. doi:10.1200/JCO.2002.10.057.

IETSI-EsSalud. 2016. “Eficacia y Seguridad de Fulvestrant En Pacientes Con Cáncer de Mama Metastásico Con Receptores Hormonales Positivos, No Tributarios a Quimioterapia, Que Ha Progresado a Inhibidores de Aromatasa No Esteroides.” *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016*. Lima, Perú.

Ingle, James N., Vera J. Suman, Kendrith M. Rowland, Deepu Mirchandani, Albert M. Bernath, John K. Camoriano, Paul A.S. Fishkin, Daniel A. Nikcevich, and Edith A. Perez. 2006. “Fulvestrant in Women With Advanced Breast Cancer After Progression on Prior Aromatase Inhibitor Therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032.” *Journal of Clinical Oncology* 24 (7): 1052–56. doi:10.1200/JCO.2005.04.1053.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020. “Global Burden of Disease. Data Visualizations.” *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Johnston, Stephen R.D., Lucy S. Kilburn, Paul Ellis, David Dodwell, David Cameron, Larry Hayward, Young Hyuck Im, et al. 2013. “Fulvestrant plus Anastrozole or Placebo versus Exemestane Alone after Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Patients with Hormone-Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (SoFEA): A Composite, Multicentr.” *The Lancet Oncology* 14 (10). Johnston et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY-NC-SA: 989–98. doi:10.1016/S1470-2045(13)70322-X.

Lee, Cho-Hao, Yi-No Kang, Ching-Liang Ho, Chin Lin, Po-Huang Chen, Yi-Ying Wu, and Tzu-Chuan Huang. 2020. “Endocrine Therapies in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Pretreated, Advanced Breast Cancer.” *Medicine* 99 (13): e19618. doi:10.1097/MD.000000000019618.

Lux, Michael Patrick, Sarah Böhme, Stephanie Hücherig, Ulli Jeratsch, Niclas Kürschner, and Diana Lüftner. 2019. “Surrogate Threshold Effect Based on a Meta-Analysis for the Predictive Value of Progression-Free Survival for Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer.” *Breast Cancer Research and Treatment* 176 (3). Springer US: 495–506. doi:10.1007/s10549-019-05262-4.

Ma, Cynthia X, and Joseph A Sparano. 2021. “Treatment Approach to Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer: Endocrine Therapy and Targeted Agents.” Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.



Maass, Nicolai, Helmut Ostermann, Kurt Possinger, Peter Klein, Hans Tesch, Lars Mühlhoff, and Dirk Bauerschlag. 2019. "ACT-FASTER, a Prospective Cohort Study Exploring Treatment Patterns with Fulvestrant and Exemestane in Postmenopausal Patients with Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer under Real-Life Conditions in Germany." *Breast Care* 14 (6): 401–8. doi:10.1159/000493882.

National Cancer Institute. 2021. "Hormone Therapy for Breast Cancer." *Cancer.Gov*. <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet>.

NCCN. 2021. "NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 5.2021 - June 28, 2021." https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

NICE. 2011. "Fulvestrant for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Technology Appraisal Guidance 239." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239>.

Ohno, S., Y. Rai, H. Iwata, N. Yamamoto, M. Yoshida, H. Iwase, N. Masuda, et al. 2010. "Three Dose Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Japanese Women with Advanced Breast Cancer: Results from a Double-Blind, Phase II Comparative Study (FINDER1)." *Annals of Oncology* 21 (12). Elsevier Masson SAS: 2342–47. doi:10.1093/annonc/mdq249.

Osborne, C.K., J. Pippin, S.E. Jones, L.M. Parker, M. Ellis, S. Come, S.Z. Gertler, et al. 2002. "Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial." *Journal of Clinical Oncology* 20 (16): 3386–95. doi:10.1200/JCO.2002.10.058.

Pritchard, Kathleen I., Janusz Rolski, Zsuzsanna Papai, Louis Mauriac, Fatima Cardoso, Jose Chang, Lawrence Panasci, et al. 2010. "Results of a Phase II Study Comparing Three Dosing Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer (FINDER2)." *Breast Cancer Research and Treatment* 123 (2): 453–61. doi:10.1007/s10549-010-1022-9.

Pritchard, Kathleen I. 2021. "Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer." Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.

Robertson, John F. R., Justin P. O. Lindemann, Antonio Llombart-Cussac, Janusz Rolski, David Feltl, John Dewar, Laura Emerson, Andrew Dean, and Matthew J. Ellis. 2012. "Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Follow-up Analysis from the Randomized 'FIRST' Study." *Breast Cancer Research and Treatment* 136 (2): 503–11. doi:10.1007/s10549-012-2192-4.

Robertson, John F.R., Igor M. Bondarenko, Ekaterina Trishkina, Mikhail Dvorkin, Lawrence Panasci, Alexey Manikhas, Yaroslav Shparyk, et al. 2016. "Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON): An International, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial." *The Lancet* 388 (10063). Elsevier Ltd: 2997–3005. doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3.

Robertson, John F.R., Antonio Llombart-Cussac, Janusz Rolski, David Feltl, John Dewar, Euan Macpherson, Justin Lindemann, and Matthew J. Ellis. 2009. "Activity of Fulvestrant



500 Mg versus Anastrozole 1 Mg as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results from the FIRST Study.” *Journal of Clinical Oncology* 27 (27): 4530–35. doi:10.1200/JCO.2008.21.1136.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

SMC. 2016. “Fulvestrant, 250mg, Solution for Injection (Faslodex®). SMC No. (114/04).” <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Telford, Claire, Nick Jones, Christopher Livings, and Sarah Batson. 2016. “Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 Mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy.” *Clinical Breast Cancer* 16 (3). Elsevier Inc.: 188–95. doi:10.1016/j.clbc.2016.02.007.

U.S. Food and Drug Administration. 2021. “FDA Approved Drug Products.” Accessed June 25. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.



Xie, Yizhao, Yi Li, Yinbin Zhang, Shuqun Zhang, Wei Li, Xiaoxiang Guan, Yannan Zhao, et al. 2019. “Fulvestrant 500 Mg Versus Exemestane in Postmenopausal Women With Metastatic Breast Cancer Resistant to Adjuvant Nonsteroidal Aromatase Inhibitors in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study.” *Clinical Breast Cancer* 19 (3): e452–58. doi:10.1016/j.clbc.2019.01.015.

Xu, Binghe, Zefei Jiang, Zhimin Shao, Jiayu Wang, Jifeng Feng, Shuping Song, Zhendong Chen, et al. 2011. “Fulvestrant 250 Mg versus Anastrozole for Chinese Patients with Advanced Breast Cancer: Results of a Multicentre, Double-Blind, Randomised Phase III Trial.” *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 67 (1): 223–30. doi:10.1007/s00280-010-1483-x.

Yamauchi, Hideko, and Ira J Bleiweiss. 2021. “HER2 and Predicting Response to Therapy in Breast Cancer.” Edited by Harold J Burstein, Daniel F Hayes, and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>.

Zhang, Qingyuan, Zhimin Shao, Kunwei Shen, Li Li, Jifeng Feng, Zhongsheng Tong, Kangsheng Gu, et al. 2016. “Fulvestrant 500 Mg vs 250 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Registrational Trial in China.” *Oncotarget* 7 (35): 57301–9. doi:10.18632/oncotarget.10254.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 6 de julio de 2021	
Estrategia	#1 (Fulvestrant[Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab])	3388
	#2 (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab])	413702
	#3 (Postmenopause[Mesh] OR Postmenopaus*[tiab] OR Post-Menopaus*[tiab])	67836
	#4 (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	1483470
	#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	132

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 6 de julio de 2021	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Fulvestrant] explode all trees	258
	#2 Fulvestrant:ti,ab,kw	801
	#3 Faslodex:ti,ab,kw	126
	#4 #1 OR #2 OR #3	813
	#5 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13574
	#6 (Mammary NEAR/2 Neoplas*):ti,ab,kw	12
	#7 (Mammary NEAR/2 Cancer):ti,ab,kw	57
	#8 (Mammary NEAR/2 Tumor*):ti,ab,kw	42
	#9 (Mammary NEAR/2 Carcinom*):ti,ab,kw	96

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 022-DETS-IETSI-2021
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH POSITIVO,
 HER2 NEGATIVO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DEL USO DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA

#10	(Breast NEAR/2 Tumor*):ti,ab,kw	1779
#11	(Breast NEAR/2 Cancer):ti,ab,kw	35833
#12	(Breast NEAR/2 Carcinom*):ti,ab,kw	1979
#13	(Breast NEAR/2 Neoplas*):ti,ab,kw	14630
#14	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	38350
#15	MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees	4757
#16	Postmenopaus*:ti,ab,kw	21772
#17	Post-menopaus*:ti,ab,kw	3488
#18	#16 OR #17	22060
#19	#14 AND #18	5080
#20	#4 AND #19	471

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 6 de julio de 2021		
Estrategia	#1	MH Fulvestrant OR Fulvestrant OR Faslodex [Words]	7

