



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 031-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN PACIENTES
POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO,
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO, NO
TRIBUTARIO DE QUIMIOTERAPIA NI RADIOTERAPIA, SIN
ENFERMEDAD VISCERAL Y SIN TRATAMIENTO ENDOCRINO
PREVIO



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

Diciembre, 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. Karen Estefany Neira Cruzado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Revisor, 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

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes post menopáusicas con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia ni radioterapia, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCO	The American Society of Clinical Oncology.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group.
EMA	European Medicines Agency.
ESMO	European Society for Medical Oncology.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de Práctica Clínica.
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Hazard ratio.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
ICER	Relación de costo-efectividad incremental
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care.
MA	Metaanálisis.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence.
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado.
QALY	Año de vida ajustado por calidad
SG	Sobrevida global.
SLP	Sobrevida libre de progresión.
RE	receptor de estrógeno
RH	Receptores hormonales
RP	Receptor de progesterona
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática.



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FULVESTRANT.....	10
III. METODOLOGÍA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B. TÉRMINOS DE BUSQUEDA.....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	18
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	24
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	27
V. DISCUSIÓN.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES.....	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	46



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El subtipo de cáncer de mama más frecuente es aquel que expresa receptores hormonales (RH), y no expresa el oncogen receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés). En Perú, dos estudios (uno realizado en Lima entre el 2015 y el 2017 y otro en Arequipa entre el 2009 y el 2012) reportaron prevalencias del 40.2 % y 37.5 % de este subtipo de cáncer.
- El cáncer de mama metastásico sigue considerándose como una enfermedad incurable; sin embargo, se han desarrollado tratamientos que permiten mejorar la sobrevida del paciente, aliviar los síntomas y mejorar o mantener la calidad de vida, como la terapia endocrina. Las terapias endocrinas pueden actuar reduciendo el estrógeno, como la terapia con anastrozol o exemestano, o afectando directamente al receptor de estrógeno, como la terapia con fulvestrant.
- En EsSalud se cuenta con alternativas de terapia endocrina, como anastrozol y exemestano, para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo. No obstante, algunos especialistas consideran que fulvestrant podría ser de mayor beneficio para los pacientes. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivo, HER2 negativo, sin enfermedad visceral, sin tratamiento endocrino previo y no tributario de quimioterapia y radioterapia, por toxicidad.
- Luego de realizar la búsqueda de la literatura científica, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO); dos ETS elaboradas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y el ensayo clínico aleatorizado (ECA) FALCON de fase III (estudio pivotal de fulvestrant).
- Las guías de la NCCN y la ASCO difieren en sus recomendaciones sobre el uso de fulvestrant; pero coinciden en recomendar el uso de anastrozol o exemestano. La NCCN recomienda, entre varias opciones de tratamiento, el uso de fulvestrant, anastrozol o exemestano en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o en estadio IV (M1), RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral y sin terapia endocrina previa. Por otro lado, la ASCO recomienda ofrecer inhibidores de aromatasa, como anastrozol o exemestano (sin mencionar a fulvestrant como una opción de tratamiento) a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivo.



- Ambas guías basaron sus recomendaciones en los resultados del ECA FIRST de fase II y, en el caso de la NCCN, también del ECA FALCON de fase III. Ambos ECA evaluaron el uso de fulvestrant versus anastrozol. Ambas guías tomaron en cuenta la mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP). Por su parte, la NCCN también tomó en cuenta la mejora en la supervivencia global (SG), a favor de fulvestrant, observada en el ECA FIRST. No obstante, el equipo técnico del IETSI observó que esta mejora en la SG no se mantuvo en el ECA FALCON (continuación del ECA FIRST). Por su parte, aunque la ASCO realizó la búsqueda bibliográfica después de la publicación de los resultados de los ECA FIRST y FALCON, señaló que la evidencia disponible sobre el uso de fulvestrant como tratamiento de primera línea era insuficiente para recomendar su uso.
- Las ETS de CADTH y NICE coincidieron en señalar que el efecto de fulvestrant en la SG, en comparación con anastrozol, era incierto; pero difirieron en sus recomendaciones. Tanto CADTH, como NICE, sostuvieron que, debido a las limitaciones relacionadas con el diseño del ECA FIRST y la inmadurez de los datos del ECA FALCON, el efecto de fulvestrant en la SG era incierto. Debido a esta incertidumbre, ambas entidades concluyeron que la terapia con fulvestrant no sería costo-efectiva. Por esta razón, CADTH decidió aprobar el uso de fulvestrant; pero condicionado a un descuento confidencial en el precio de fulvestrant. Por su parte, NICE optó por no recomendar el uso de fulvestrant.
- El ECA FALCON es un estudio de fase III, doble ciego y pivotal de fulvestrant, que evaluó el uso de fulvestrant, en comparación con anastrozol, en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo, que no habían recibido terapia endocrina previa. Del total de pacientes, cerca del 80 % no había recibido ni quimioterapia ni radioterapia y el 45 % de los participantes no tuvieron enfermedad visceral. No observaron diferencias entre fulvestrant y anastrozol en la calidad de vida (FACT-B: HR=0.90; IC95 %: 0.70 a 1.15; p=0.401; *Trial outcome index*: HR= 0.84; IC95 %: 0.66 a 1.07; p=0.159), el reporte de eventos adversos serios (13.2 % versus 13.4 %; RR=0.98; IC95 %: 0.62 a 1.57; p=0.95) o la SG (HR=0.88; IC95 %: 0.63 a 1.22; p=0.43). Una de las principales limitaciones de estos resultados es que corresponden a un análisis preliminar (se realizó solo con el 31.0 % de madurez de los datos); lo que generan incertidumbre sobre la validez de estos resultados.
- La evidencia disponible, hasta la elaboración del presente dictamen, no sugiere que la mejora en la SLP se traduzca en un efecto clínicamente relevante en la SG. La evidencia proveniente de la RS de Lux et al., el cual analizó estudios que evaluaron terapias endocrinas en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo, mostró que la SLP predice un efecto estadísticamente significativo en la SG solo si el



límite superior del IC95 % del HR de la SLP es inferior a 0.60. Así, los resultados de la SLP del ECA FALCON en pacientes con o sin crisis visceral (HR=0.79; IC95 %: 0.64 a 0.99; p=0.0486) y en el subgrupo de pacientes sin crisis visceral (HR=0.59; IC95 %: 0.42 a 0.84; no se reporta valor p) no se traducirían en un efecto en la SG. Esto gana mayor relevancia dado que en este análisis interino no se observó diferencia en la SG.



- Para la toma de decisión, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) el ECA FALCON de fase III (pivotal de fulvestrant) representa la mejor evidencia disponible sobre el uso de fulvestrant, en comparación con anastrozol, en una población que incluye a la población objetivo del presente dictamen; ii) el ECA FALCON no reportó el efecto de fulvestrant sobre la SG, calidad de vida o seguridad para el subgrupo de pacientes sin enfermedad visceral (población objetivo del presente dictamen); iii) los resultados del ECA FALCON muestran que fulvestrant no genera beneficio adicional en términos de la SG, calidad de vida o sea más seguro que anastrozol; iv) las ETS coinciden en señalar que existe incertidumbre sobre el efecto en la SG de fulvestrant, debido a las limitaciones de la evidencia disponible (proveniente de los ECA FIRST y FALCON); v) la evidencia sugiere que el beneficio observado en la SLP a favor de fulvestrant en comparación con anastrozol, reportado en el ECA FALCON, no se traduce en un efecto clínicamente relevante en la SG, desenlace de relevancia clínica para el paciente, vi) en un contexto donde no se ha demostrado que fulvestrant genere un beneficio adicional, el perfil de costo-oportunidad de fulvestrant no sería favorable, debido a su elevado costo en comparación con anastrozol; vii) en EsSalud se cuenta con anastrozol o exemestano, que pueden ser usadas en la población de interés del presente dictamen; viii) las GPC coinciden en recomendar el uso de anastrozol y exemestano, medicamentos disponibles en EsSalud.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de fulvestrant en pacientes post menopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo. De esta manera, la Dra. Rebeca Serra Jaramillo la médica especialista en oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio farmacológico de fulvestrant, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Paciente mujer postmenopáusica con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo. Con metástasis ósea, sin enfermedad visceral, ECOG 0 – 1.
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 llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en oncología médica Sally Corrales Sequeiros, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados y facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes postmenopáusicas, con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, no tributario ^s de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo.
I	Fulvestrant *
C	Terapia endocrina (anastrozol o exemestano).

O	Sobrevida global. Calidad de vida. Eventos adversos.
---	--

* 500 mg IM en el día 1, día 15 y día 29, y una vez al mes en lo sucesivo.

§ Es decir el paciente no puede recibir quimioterapia y radioterapia por toxicidad.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales sobre el cáncer de mama metastásico con RH positivo y HER2 negativo se detallan a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-DETS-IETSI-2021. A continuación, se describirán los aspectos más relevantes que permitirán entender las características de la enfermedad.

El subtipo de cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo es el más frecuente a nivel mundial y se denomina así porque el tumor expresa RH, como el receptor de estrógeno (RE) y/o el receptor de progesterona (RP); y no expresa el oncogen HER2. En Estados Unidos, en el 2018, este subtipo representó el 68.0 % de los casos de cáncer de mama en mujeres (SEER 2021). En Perú, un estudio realizado entre los años 2015 y 2017 en pacientes con cáncer de mama del Hospital Nacional Arzobispo Loayza ubicado en Lima, reportó que la prevalencia del subtipo HR positivo y HER2 negativo fue del 40.1 % (Chachaima-Mar et al. 2020). Adicionalmente, en otro estudio realizado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo ubicado en Arequipa, entre los años 2009 y 2012, se reportó que el subtipo HR positivo y HER2 negativo representó el 37.5 % de los casos de cáncer de mama (Medina Bueno 2017).

El estado menopáusico¹, así como la edad, la obesidad, los factores genéticos y antecedentes familiares de cáncer de mama, entre otros; son considerados factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (American Cancer Society 2019; Surakasula, Nagarjunapu, y Raghavaiah 2014; Chen 2021). Las mujeres postmenopáusicas con altos niveles de hormonas sexuales endógenas tienen aproximadamente tres veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con aquellas con niveles hormonales menores (Sampson et al. 2017; Brown y Hankinson 2015). Además, el estado menopáusico es un factor de relevancia para la selección del tratamiento del paciente (Chen 2021).

Luego del diagnóstico de cáncer de mama, es necesaria la caracterización del tumor de acuerdo con la expresión de RH, la expresión del oncogen HER2, y el lugar y grado de metástasis (American Cancer Society 2019). Estas características del tumor también son determinantes para la selección del tratamiento del paciente y, junto con la edad, son consideradas factores pronósticos del curso clínico del paciente (Barrios et al. 2009;

¹ Época en la vida de una mujer cuando los ovarios dejan de producir hormonas y se detienen los períodos menstruales.

Yardley 2010). De esta manera, en el grupo de pacientes con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo la supervivencia a los 5 años es del 94.3 %, siendo la más alta en comparación con los otros subtipos de cáncer de mama (SEER 2021). Por otro lado, los pacientes sin metástasis en órganos internos blandos del cuerpo (pulmones, corazón, órganos del aparato digestivo, sistemas excretor, reproductivo, y aparato circulatorio), denominada enfermedad visceral o metástasis visceral, tienen mejor pronóstico a comparación de aquellos con metástasis visceral en el hígado y/o pulmones (Pentheroudakis et al. 2005; Mano, Cassidy, y Canney 2005).



El cáncer de mama metastásico es una enfermedad que no se cura en la mayoría de pacientes afectados (González et al. 2017). No obstante, se han desarrollado opciones de tratamiento que permiten mejorar la supervivencia del paciente, aliviar los síntomas y mejorar o mantener la calidad de vida (Dafni et al. 2010; Stockler et al. 2000; Geels et al. 2000; Ma y Sparano 2020). Así, los pacientes con cáncer de mama metastásico pueden recibir radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina, inmunoterapia o terapia dirigida (Schott 2020; American Cancer Society 2019; Taghian 2020). Sin embargo, existen pacientes que no pueden ser tratados con radioterapia o quimioterapia debido a su alta toxicidad (SEOM 2019; Verdú Rotellar et al. 2002). En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo se recomienda el uso de terapias endocrinas (Ma y Sparano 2020), que pueden actuar reduciendo el estrógeno, como la terapia con inhibidores de aromatasa (anastrozol o exemestano); o afectando directamente al RE, como la terapia con fulvestrant (Ma y Sparano 2020).



En EsSalud, los pacientes diagnosticados con cáncer de mama metastásico disponen, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, de opciones terapéuticas como anastrozol, exemestano y quimioterapia (IETSI-EsSalud 2021). No obstante, algunos especialistas consideran que fulvestrant, un antagonista competitivo del receptor de estrógeno podría ser de mayor beneficio. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FULVESTRANT

Fulvestrant (Faslodex©, AstraZeneca) es un antagonista competitivo del RE, que se une a este receptor con una afinidad comparable al estradiol, y lo regula negativamente en las células de cáncer de mama (FDA 2021; DIGEMID 2020). A nivel internacional, la European Medicines Agency (EMA) indica el uso de fulvestrant para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RE positivos, en mujeres postmenopáusicas que no han recibido previamente una terapia endocrina (EMA 2020). Asimismo, la Food and Drug Administration (FDA) y la Dirección General de



Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) lo indican en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo que no han recibido terapia endocrina previamente (FDA 2021; DIGEMID 2020).



La dosis recomendada de fulvestrant es 500 mg administrada por vía intramuscular en el área glútea, lentamente (1 - 2 minutos por inyección), como dos inyecciones de 250 mg/5 ml, una en cada nalga, en los días 1, 15, 29, y una vez al mes en lo sucesivo (DIGEMID 2020). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis de 250 mg (DIGEMID 2020). Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos realizados en pacientes que fueron tratados con fulvestrant fueron: dolor en el lugar de la inyección, cefalea, fatiga, dolor de extremidad, astenia, náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, dolor óseo, artralgia, tos, disnea, aumento de enzimas hepáticas, fenómenos tromboembólicos, mialgia, vértigo, leucopenia, y reacciones de hipersensibilidad (angioedema y urticaria) (DIGEMID 2020).

En Perú, el fulvestrant 250 mg/5 ml cuenta con autorización de comercialización de la DIGEMID, bajo siete marcas comerciales (Tabla 3). Adicionalmente, fulvestrant no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME), ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (MINSa 2018; IETSI-EsSalud 2021).

Tabla 3. Registro sanitario de fulvestrant en el Perú

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre Comercial	Presentación	Titular
EE02256	18/11/2020	Olvestran	Solución inyectable de 250mg/5ml	Biotoscana Farma de Perú S.A.C.
EE03563	30/07/2023	Faslodex	Solución inyectable de 250mg/5ml	AstraZeneca Perú S.A.
EE06106	25/06/2023	Seletiv	Solución inyectable de 250mg/5ml	Eurofarma Perú S.A.C.
EE08719	3/07/2025	Fulvestrant	Solución inyectable de 250mg/5ml	Novartis Biosciences Perú S.A.
EE09242	6/12/2025	Fulvescord	Solución inyectable de 250mg/5ml	Accord Healthcare S.A.C.
EE09546	4/3/2026	Favesan	Solución inyectable de 250mg/5ml	Sarmiento Coscco Agripino
EE09890	28/6/2026	Fulvestrant	Solución inyectable de 250mg/5ml	GP Pharm S.A.

Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

En el sistema informático SAP R/3-EsSalud se reporta, al 10 de octubre del 2020, que el precio unitario de una inyección de fulvestrant 250 mg/5 ml fue de S/ 790.0. De esta manera, el costo de la terapia con fulvestrant para un paciente por 12 meses (28 inyecciones), siguiendo el esquema indicado en la ficha técnica de DIGEMID, sería de S/ 22 120.0 por paciente. Por otro lado, al 7 de diciembre del 2020, se reporta que el

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 031-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO,
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO, NO TRIBUTARIO DE QUIMIOTERAPIA NI RADIOTERAPIA, SIN
ENFERMEDAD VISCERAL Y SIN TRATAMIENTO ENDOCRINO PREVIO

precio de una tableta de anastrozol 1 mg fue de S/ 10.80. De esta manera, el costo del tratamiento con anastrozol por 12 meses, considerando el esquema indicado por la FDA de una tableta diaria (FDA 2018a), sería de S/ 3 942.0 por paciente. En el caso de exemestano, el costo de una tableta de 25 mg, al 22 diciembre 2020, fue de S/ 3.30. En ese sentido, el costo del tratamiento con exemestano por 12 meses, de acuerdo con el esquema indicado en la ficha técnica de la FDA de una tableta diaria (FDA 2018b), el costo sería de S/ 1 204.5 por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo.



Para ello se revisaron las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The European Society for Medical Oncology (ESMO), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y National Committee for Health Technology Incorporation (CONITEC por sus siglas en portugués). También se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Asimismo, se colectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la EMA, y FDA. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.



B. TÉRMINOS DE BUSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tablas 1 - 3 del material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 20 de setiembre del 2021 (fecha de realización de la búsqueda bibliográfica).



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).



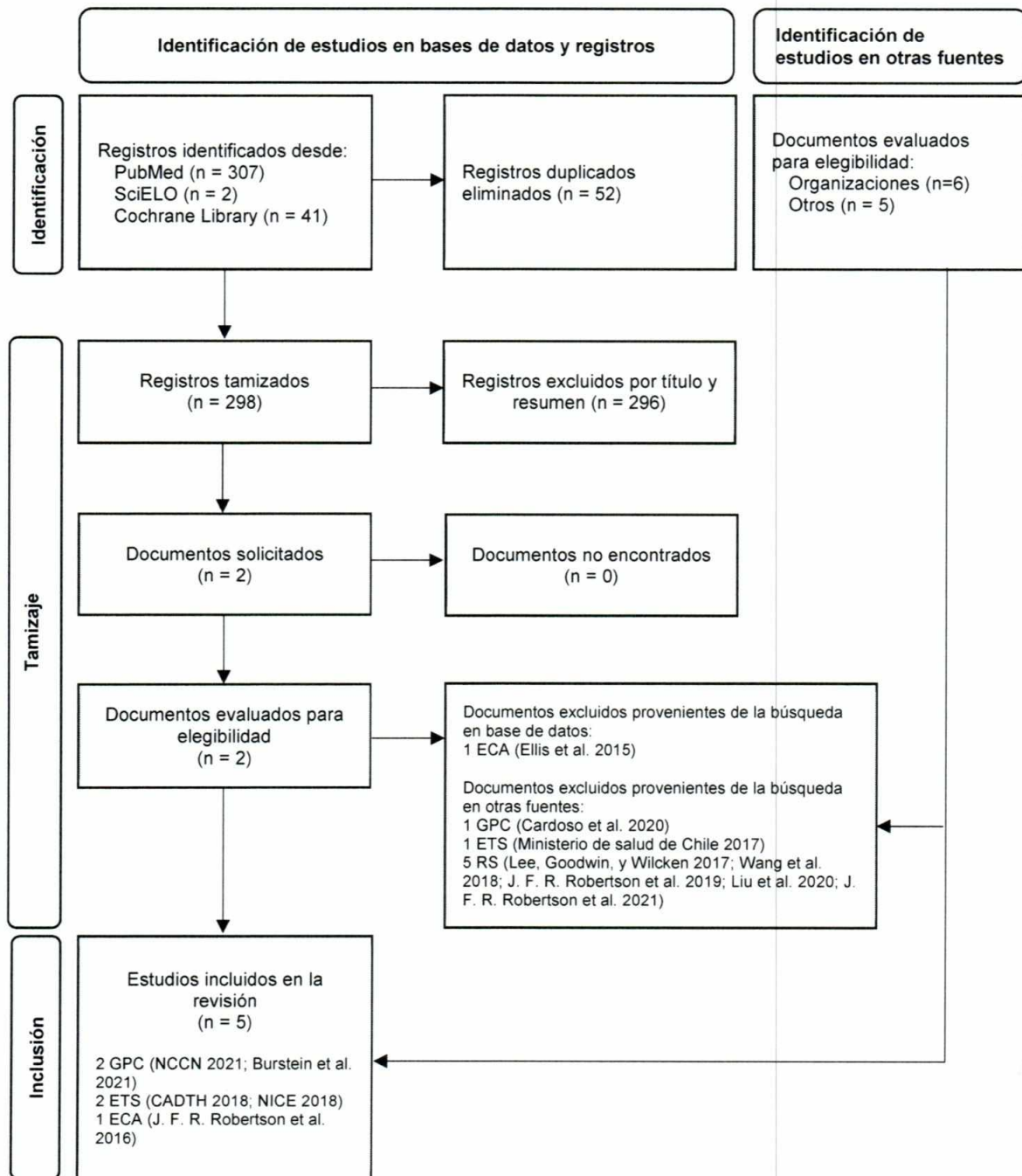
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, revisó el texto completo de los estudios preseleccionados, y realizó la selección final de los estudios según los criterios de elegibilidad previamente descritos.

La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). "Breast Cancer Version 8.2021 – September 13, 2021" (NCCN 2021).
- Burstein et al., 2021. "Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update" (Burstein et al. 2021).



Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque la población objetivo de las recomendaciones consiste en pacientes con tratamiento endocrino previo, la cual difiere de la población objetivo del presente dictamen.

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

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "Final Recommendation for Fulvestrant (Faslodex): February 1, 2018" (CADTH 2018).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer (TA503)" (NICE 2018).



Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente ETS no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque la población objetivo de la evaluación consistió en pacientes con tratamiento endocrino previo, población que difiere de la población objetivo del presente dictamen.

- Ministerio de Salud de Chile, 2017. "Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Cáncer de Mama. Tecnología Sanitaria Evaluada:

Ixabepilona, Pertuzumab, fulvestrant y palbociclib”, (Ministerio de salud de Chile 2017).

Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

No se encontraron RS con o sin MA que ayuden a responder a la pregunta PICO de este dictamen.

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes RS con MA no fueron incluidas dentro de la evidencia del presente dictamen porque del total de los estudios que analizaron, sólo el estudio FALCON comparó el uso de fulvestrant versus anastrozol en pacientes sin tratamiento endocrino previo. El estudio FALCON fue analizado en la sección de ECA del presente dictamen.

- Robertson et al., 2021. “Meta-analyses of visceral versus non-visceral metastatic hormone receptor-positive breast cancer treated by endocrine monotherapies” (J. F. R. Robertson et al. 2021).
- Liu et al., 2020. “Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis” (Liu et al. 2020).
- Robertson et al., 2019. “A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg versus alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer” (J. F. R. Robertson et al. 2019).
- Wang et al., 2018. “Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis” (Wang et al. 2018).
- Lee et al., 2017. “Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer (Review)” (Lee, Goodwin, y Wilcken 2017).

Ensayos Clínicos Aleatorizados

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- 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” (J. F. R. Robertson et al. 2016).



Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente ECA de fase II de etiqueta abierta, denominado FIRST, no fue incluida dentro la evidencia del presente dictamen porque es una fase previa del ECA FALCON de fase III (incluido en la evidencia del presente dictamen). Además, en el ECA FIRST de fase II se analizaron pacientes que recibieron terapia endocrina previa (más del 20.0 %) y pacientes en los que no se conocía el estado HER2 (más del 30.0 %), grupos que difieren de la población objetivo del presente dictamen. Finalmente, el equipo de IETSI consideró que el ECA FALCON de fase III brinda evidencia de mayor relevancia sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en comparación con anastrozol, debido a que se trata de un estudio de fase III y que fue doble ciego.

- Ellis et al., 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" (Ellis et al. 2015).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). "Breast Cancer Version 8.2021 – September 13, 2021" (NCCN 2021)

La presente guía elaborada por la NCCN en Estados Unidos brinda recomendaciones para el manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico. La guía fue desarrollada por un panel multidisciplinario de expertos en cáncer de mama que, basados en la evidencia y en un consenso, emitieron recomendaciones sobre los enfoques de tratamiento aceptados.

En la guía se empleó un sistema de gradación de la evidencia y de las recomendaciones. Los niveles de la evidencia y su significado fueron:

- Categoría 1: Evidencia de alto nivel, consenso uniforme de que la intervención es apropiada.
- Categoría 2A: Evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de que la intervención es apropiada.
- Categoría 2B: Evidencia de bajo nivel, consenso de que la intervención es apropiada.

- Categoría 3: Evidencia de cualquier nivel, desacuerdos mayores de que la intervención es apropiada.

Los niveles de preferencia de las recomendaciones y su significado fueron:

- Intervenciones preferentes: Cuando la intervención se basa en una superior eficacia, seguridad y evidencia; y, cuando es apropiado, asequibilidad.
- Otras intervenciones recomendadas: Cuando las intervenciones pueden ser menos eficaces, más tóxicas, o basadas en data inmadura, o significativamente menos asequible para desenlaces similares.
- Intervenciones útiles en algunas circunstancias: Cuando las intervenciones pueden ser usadas en poblaciones de pacientes seleccionadas (definidas en la recomendación).

Recomendaciones

Dentro de las recomendaciones de tratamientos para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o en estado IV² (M1), con RE positivo y/o RP positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral y sin terapia endocrina previa, se establece que:

- Se recomienda el tratamiento sistémico de primera línea con reguladores negativos selectivos del RE (fulvestrant) con o sin inhibidores de aromatasa no esteroideos (anastrozol) (categoría de evidencia: 1, categoría de preferencia: régimen preferente), inhibidores de aromatasa no esteroideos (anastrozol) o inactivadores de aromatasa esteroideos (exemestano) (categoría de la evidencia: 2A, categoría de preferencia: apropiada), entre otras opciones.

Adicionalmente, se debe mencionar que la NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer, en general, es la participación en un ensayo clínico.

La recomendación de fulvestrant en monoterapia, se basó en los resultados de dos ECA que evaluaron el uso de fulvestrant 500 mg versus anastrozol 1 mg. El primero de ellos, fue el ECA FIRST de fase II que evaluó mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RH positivo, considerando a pacientes con tratamiento endocrino previo y con estado HER2 desconocido (población que difiere a la población del presente dictamen) (J. F. R. Robertson et al. 2009; 2012; Ellis et al. 2015). El segundo estudio fue el ECA FALCON de fase III que evaluó mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado RH positivos, HER2 negativo y sin tratamiento endocrino previo (J. F. R. Robertson et al. 2016); y que es la continuación del ECA FIRST de fase II. Además, la NCCN consideró los resultados del ECA CONFIRM de fase III que evaluó dos dosis diferentes de fulvestrant (500 mg versus 250 mg) en pacientes con progresión a una terapia endocrina

² Cáncer con tumor primario de cualquier tamaño (cualquier T), con metástasis en nódulos linfáticos regionales (cualquier N), y metástasis detectada por radiografía o histología (M1).

previa (Di Leo et al. 2010; 2014), población que difiere con la población objetivo del presente dictamen.



La NCCN consideró de relevancia los resultados del ECA FIRST (fase II) que no mostraron diferencias entre fulvestrant y anastrozol en términos de la tasa de respuesta objetiva (TRO); pero sí mejoras en la SLP y la SG a favor de fulvestrant en comparación con anastrozol. Además, tomaron en consideración los resultados del ECA FALCON (fase III) que mostraron una mejora en la SLP, también a favor del grupo de fulvestrant, en comparación con anastrozol, y similares resultados en desenlaces de calidad de vida entre estos grupos de tratamiento.

Análisis

La recomendación de la guía de la NCCN se sustentó en la mejora de la SLP observada en el grupo que recibió fulvestrant en comparación con anastrozol reportada en el ECA FIRST de fase II y FALCON de fase III. Además, la NCCN también tomó en cuenta la mejora en la SG observada en el ECA FIRST de fase II, que no fue observada en el ECA FALCON de fase III. En otras palabras, la mejora en la SG reportada en el ECA FIRST de fase II no se mantuvo en el ECA FALCON de fase III que es su continuación, y brinda evidencia de mayor calidad sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant. Adicionalmente, se observó que se desconoce el significado de la categoría “apropiada” de preferencia de la recomendación de inhibidores de aromataasa no esteroideos y esteroideos; porque esta categoría no coincide con ninguna de las categorías presentadas en el sistema de preferencia de las recomendaciones descrito por los autores.



En la evaluación del rigor metodológico se observó que, a pesar de que los autores realizaron la RS de la evidencia únicamente en la base de datos PubMed, lo que pudo incrementar el riesgo de sesgo de selección de la evidencia, la evidencia encontrada coincide con la evidencia identificada para la elaboración de este dictamen, en el que se emplearon tres bases de datos. Los criterios de selección de la evidencia empleados permitieron que las recomendaciones se sustentaran en estudios de alta calidad metodológica (i.e. ECA y MA). Asimismo, se observa que la evidencia justifica la recomendación y analiza pacientes con las características de la población que se recomienda tratar, es decir existe una relación explícita entre la recomendación y la evidencia analizada. Además, la guía fue revisada por expertos externos antes de ser publicada, lo que genera más confianza sobre las recomendaciones brindadas, porque quiere decir que, además de los autores, otros especialistas verificaron, entre otros aspectos, la pertinencia de las recomendaciones y de la evidencia analizada. En relación con el reporte de conflictos de interés, 10 de los 38 autores de la guía reportaron haber trabajado como consultor o asesor científico y/o haber participado en juntas de supervisión de datos de seguridad de las empresas farmacéuticas Novartis y AstraZeneca, fabricantes de fulvestrant.



Burstein et al., 2021. “Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update” (Burstein et al. 2021)

La presente GPC fue elaborada por The American Society of Clinical Oncology (ASCO), con el objetivo de actualizar las recomendaciones de la guía de la ASCO publicada en el 2016, sobre la terapia sistémica para el cáncer de mama metastásico RH positivo. Para ello, la ASCO reunió a un grupo de expertos que realizó una búsqueda de estudios tipo RS con MA y ECA de fase III publicados en PubMed desde enero del 2016 hasta el diciembre del 2020, y, además, revisaron las referencias de los estudios incluidos.

La presente guía se enfoca en la actualización de las recomendaciones relacionadas con el uso de los medicamentos de tipo inhibidores de PI3 e inhibidores de CDK4/6, y con el rol de biomarcadores para la selección del tratamiento de los pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo. Además, en esta publicación se señala que hubo un grupo de recomendaciones de la guía de la ASCO del 2016 que no se modificaron. Entre ellas, se encontró una recomendación dirigida a pacientes sin tratamiento endocrino previo, de interés para el presente dictamen. La ASCO menciona que la no modificación de las recomendaciones (de la guía del 2016) se debió a que no se encontraron nuevos datos que respalden una nueva revisión.

En la guía, se gradaron las recomendaciones de acuerdo con el tipo de recomendación, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. En ese sentido, la clasificación del tipo de recomendación se realizó en los siguientes niveles:

- Basado en la evidencia: Cuando hay evidencia suficiente de estudios publicados.
- Consenso formal: Cuando la evidencia disponible es considerada insuficiente, por lo que el grupo de expertos empleó un proceso de consenso formal para llegar a una conclusión que fue considerada como la mejor guía de práctica actual.
- Consenso informal: Cuando la evidencia es insuficiente, y el grupo de expertos estableció que un acuerdo formal no era necesario por razones que son descritas en la RS y discusión del documento.
- No recomendación: Cuando la evidencia, la confianza, y el acuerdo no son suficientes.

La calidad de la evidencia se clasificó en cuatro niveles:

- Alto: Cuando se tiene alta confianza en que la evidencia disponible refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto; y cuando es muy poco probable que, esta magnitud y dirección cambien en futuras investigaciones.
- Intermedio: Cuando se tiene moderada confianza en que la evidencia disponible refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto; y cuando es poco probable que, esta magnitud y dirección cambien en futuras investigaciones.





- Bajo: Cuando se tiene baja confianza en que la evidencia disponible refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto; y cuando es probable que, esta magnitud y dirección cambien en futuras investigaciones.
- Insuficiente: Cuando la evidencia es insuficiente para determinar la verdadera magnitud y dirección del efecto; cuando futuras investigaciones pueden ofrecer mejor información; y cuando el uso de un consenso de la opinión de expertos fue razonable para informar sobre los desenlaces relacionados con el tema.

Los niveles de gradación de la fuerza de las recomendaciones fueron:



- Fuerte: Cuando se tiene una alta confianza en que la recomendación refleje la mejor guía de práctica. Esto se basa en: a) evidencia fuerte sobre un efecto verdadero; b) resultados consistentes con o sin excepciones menores; c) con o sin preocupaciones menores sobre la calidad del estudio; y/o d) un acuerdo general de los expertos. Otras consideraciones pueden también sustentar una recomendación fuerte.
- Moderada: Cuando se tiene moderada confianza en que la recomendación refleje la mejor guía de práctica. Esto se basa en: a) evidencia buena sobre un efecto verdadero; b) resultados consistentes con o sin excepciones menores; c) algunas y/o menores preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/o d) un acuerdo general de los expertos. Otras consideraciones pueden también sustentar una recomendación moderada.
- Débil: Cuando se tiene algo de confianza en que la recomendación ofrece la mejor guía de práctica. Esto se basó en: a) evidencia limitada sobre un efecto verdadero; b) resultados consistentes, pero con excepciones importantes; c) preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/o d) un acuerdo general de los expertos. Otras consideraciones pueden también sustentar una recomendación débil.

Recomendaciones

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento de primera línea, se establece que:



- En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivo se deben ofrecer los inhibidores de aromatasa como parte de la primera línea de tratamiento endocrino (Tipo: basada en la evidencia, los beneficios superan los daños; calidad de la evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte).

En esta guía no se menciona el uso de fulvestrant como posible alternativa terapéutica. La evidencia que sustentó esta recomendación se presenta en la guía del 2016 (Rugo et al. 2016). Así, para emitir esta recomendación, la ASCO, además de analizar estudios que evaluaron el uso de inhibidores de aromatasa (como anastrozol o exemestano) versus otros medicamentos, analizó los resultados preliminares del ECA FIRST de fase II, presentados en dos publicaciones, la más reciente en formato tipo resumen (J. F. R. Robertson et al. 2012; J. F. Robertson et al. 2015). La ASCO menciona los resultados

del ECA FIRST de fase II, que mostraron una mejora en el tiempo de progresión, sin incrementar la toxicidad, y una mejora en la SG a favor de fulvestrant, en comparación con anastrozol, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH positivo. A pesar de esto, en la versión del 2016 de la guía, la ASCO consideró necesario conocer los resultados del ECA FALCON de fase III, que fueron publicados después del periodo de búsqueda de la evidencia (del 2008 hasta junio del 2015). Por esta razón, en la versión del 2016, la ASCO sostuvo que, hasta el momento de la emisión de esta recomendación, no existía evidencia suficiente para recomendar el uso de fulvestrant como primera línea de tratamiento.

Análisis crítico


La presente GPC de la ASCO (del año 2021) mantiene la recomendación de la versión del 2016; en la cual se recomienda el uso de anastrozol o exemestano, alternativas disponibles en EsSalud. La GPC no menciona el uso de fulvestrant como tratamiento de primera línea. Los autores de la guía del 2016 consideraron que los resultados preliminares del ECA FIRST de fase II no brindaban suficiente evidencia para recomendar el uso de fulvestrant. Es importante mencionar que, a pesar de que los resultados del ECA FALCON de fase III fueron publicados luego del periodo de búsqueda para la guía del 2016 (del 2008 hasta junio del 2015), en la versión del 2021 los autores, luego de la búsqueda de la evidencia publicada entre enero del 2016 hasta diciembre del 2020, señalaron que no se encontró nueva evidencia que haga necesaria la actualización de esta recomendación.

En la evaluación de rigor metodológico de la GPC elaborada por la ASCO, se observó que, los autores emplearon métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, y los criterios de selección de la evidencia estuvieron orientados a estudios de alta calidad (i.e ECA). Además, se observa que hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia, porque la evidencia justifica la recomendación y analiza pacientes con las características de la población que se recomienda tratar. Asimismo, los autores mencionaron que la guía pasó por una revisión de expertos externos; es decir, la guía fue validada por otros especialistas que revisaron la validez de las recomendaciones y la evidencia presentada; así como la viabilidad de las recomendaciones, entre otros aspectos.

En relación con el conflicto de interés, en la publicación solo se presenta información sobre siete de los 14 autores de la guía, y todos ellos reportaron haber recibido retribuciones económicas o dar asesoramiento científico a diversas empresas farmacéuticas, incluidas aquellas fabricantes de fulvestrant.


ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “Final Recommendation for Fulvestrant (Faslodex): February 1, 2018” (CADTH 2018)




La presente ETS elaborada por la CADTH, bajo el proceso de evaluación de la *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCORD), fue realizada para evaluar terapias de medicamentos oncológicos y emitir recomendaciones que guíen las decisiones de inversión de medicamentos en Canadá. Para ello, los autores consideraron los resultados de los ECA FIRST de fase II y FALCON de fase III, un análisis económico realizado por el fabricante, y aportes de los pacientes.

Luego del análisis, la CADTH decidió aprobar el reembolso de fulvestrant para el tratamiento hormonal de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH positivo, HER2 negativo, no visceral, sin importar la edad, que no han recibido previamente tratamiento con terapia endocrina y con buen estado funcional. La recomendación se condicionó a una mejora en la costo-efectividad, hasta un nivel aceptable, de fulvestrant. Además, detallan que el tratamiento debe continuar hasta que se observe una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.



La CADTH señaló que los resultados de los ECA FIRST de fase II y FALCON de fase III mostraron que el uso de fulvestrant, en comparación con anastrozol, generaba un modesto, pero clínicamente significativo retraso en la progresión de la enfermedad (FIRST: SLP 23.4 versus 13.1 meses; HR=0.58; IC 95%: 0.34 a 0.99; p=0.05. FALCON: SLP 16.6 versus 13.8 meses; HR=0.787; IC95 %: 0.64 a 0.99; p=0.0486). No obstante, el comité también señaló que la SLP no es subrogado de la SG en pacientes con cáncer de mama, por lo que, a pesar de estos resultados aún existe incertidumbre sobre el efecto de fulvestrant y anastrozol en la SG.



En relación a los resultados de la SG, la CADTH consideró que existía incertidumbre sobre el beneficio clínico de fulvestrant. Esto, debido a que el ECA FIRST, a pesar de reportar una mejora en la SG, tuvo limitaciones, como: su diseño de etiqueta abierta, falta de poder estadístico y múltiples modificaciones al protocolo, las cuales afectan la validez de los resultados. Por su parte, los datos del ECA FALCON de fase III eran inmaduros (31.0 % de ocurrencia de eventos). Además, CADTH señala que el análisis realizado en el subgrupo de pacientes sin enfermedad visceral (población objetivo del presente dictamen), en el ECA FALCON, no fue planeado. Por esta razón, la CADTH indica que hasta no tener datos más robustos, el efecto del tratamiento en este subgrupo de pacientes es, en el peor de los casos, similar a los resultados observados en la población completa.

El CADTH también tomó en cuenta que no se observó diferencias en la tasa de beneficio clínico, ni en la calidad de vida entre los grupos de fulvestrant y anastrozol, reportadas

en los ECA FIRST de fase II y FALCON de fase III, respectivamente. También tomo en cuenta las bajas y similares tasas de eventos adversos (EA) de grado 3 y 4, eventos adversos serios (EAS), abandono por EA, y muertes entre el grupo de fulvestrant y anastrozol. Asimismo, la CADTH, considerando los resultados de ambos estudios, señaló que la terapia con fulvestrant cumplía con los criterios valorados por los pacientes con cáncer como: el control de la enfermedad o la mejora de la calidad de vida.

En relación con el análisis de costo-efectividad de fulvestrant, en el modelo presentado por el fabricante, el factor más influyente de los estimados clínicos fue el beneficio en la SG ganado con fulvestrant. Debido a esto y teniendo en cuenta la incertidumbre sobre los resultados de la SG del ECA FALCON de fase III, porque solo el 31.0 % de los datos había ocurrido al momento del análisis (datos inmaduros), la CADTH decidió no considerar costo-efectivo el uso de fulvestrant como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama. Además, la CADTH observó que el fabricante basó su modelo económico en los resultados de la SG del análisis por subgrupo en pacientes sin enfermedad visceral, lo que generó aún más incertidumbre sobre los resultados del análisis. Por estas razones, el comité de la CADTH estableció que una reducción (confidencial) en el precio de fulvestrant sería necesaria para mejorar su costo-efectividad a un nivel aceptable.

La ETS de CADTH aprobó el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado RH positivos/HER2 negativo, y sin tratamiento endocrino previo; pero condicionado a una reducción confidencial en el precio del medicamento. La decisión se basó en la mejora de la SLP observada en los pacientes que recibieron este medicamento, y en la no diferencia en la calidad de vida e incidencia de EA entre fulvestrant y anastrozol. Finalmente, no es posible extrapolar los resultados de costo-efectividad de CADTH a EsSalud debido a las diferencias en los contextos económico, normativo y procedimental entre el Perú y Canadá.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer (TA503)” (NICE 2018)

La ETS del NICE (Reino Unido), brinda recomendaciones basadas en evidencia para el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con RH positivo que no han recibido tratamiento endocrino previo. Para ello, el NICE evaluó los ECA FIRST y FALCON, el análisis de costo-efectividad realizado por la empresa fabricante de fulvestrant y la opinión de los pacientes y de los expertos.



El NICE, con la evidencia analizada, decidió no recomendar la terapia con fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con RH positivo que no han recibido tratamiento endocrino previo.



En la solicitud se indica que, NICE consideró de mayor relevancia los resultados del ECA FALCON, de fase III, porque en el ECA FIRST, de fase II se observaron diferencias en las características basales de los pacientes que pudieron afectar la generalización de los resultados para la población de Inglaterra. Además, porque el 25.0 % de los participantes del ECA FIRST había recibido terapia endocrina previa al estudio, y el 35.0 % de ellos fue HER2 positivo. Asimismo, también valoraron que el ECA FALCON haya sido doble ciego, lo que reduce el riesgo de sesgo en el análisis.

En relación con los resultados de eficacia, NICE señaló que, a pesar de que se observó una ganancia en la SLP con fulvestrant, la diferencia en el tiempo promedio de progresión entre fulvestrant y anastrozol fue menor y modesta en el ECA FALCON de fase III (2.8 meses), en comparación con la diferencia observada en el ECA FIRST de fase II (10.3 meses). No obstante, NICE resaltó que los resultados del estudio FIRST debían ser considerados con cautela debido a las limitaciones del estudio ya mencionadas. Por otro lado, NICE indicó que el beneficio de fulvestrant en la SG es incierto porque los datos de la SG provenientes del ECA FALCON de fase III eran inmaduros (con el 31.0 % de los eventos alcanzado) y los resultados del ECA FIRST de fase II, que mostraron un beneficio en la SG con fulvestrant (HR de muerte fue 0.70, IC95 %: 0.50 a 0.98, con una diferencia de 5.7 meses entre los grupos), debían ser interpretados con cautela ya que podrían no ser generalizables a la población de Inglaterra.



El NICE también tomó en consideración la opinión de una paciente que previamente había recibido anastrozol, fulvestrant y quimioterapia. Esta paciente manifestó que la prolongación de la sobrevida era más importante, pero que la calidad de vida también lo era. Además, señaló que mientras recibía fulvestrant o anastrozol, la calidad de vida y el bienestar general fue muy bueno. Asimismo, el experto clínico consideró que fulvestrant podría ser usado en lugar de los inhibidores de aromatasa como tratamiento de primera línea, debido a la ganancia en la SLP observada en los estudios.

En el análisis de costo-efectividad, NICE notó que la relación de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés), presentado por la empresa farmacéutica, entre fulvestrant y anastrozol fue de £ 34,100 por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Sin embargo, consideraron que los resultados de este análisis eran inciertos porque se basaron en los resultados de la SG de los ECA FIRST de fase II que presenta varias limitaciones y FALCON de fase III que fueron considerados inmaduros. Por otro lado, NICE realizó un análisis caso por caso que exploró diferentes predicciones de la SG en el ICER. Por ejemplo, al asumir que la SG era igual entre



fulvestrant y anastrozol, el ICER fue de £ 200,000 por QALY. De esta manera, NICE concluyó que los resultados son sensibles a los cambios en las ganancias predichas de la SG, y que los resultados del modelo caso por caso son altamente inciertos. Por estas razones, NICE estableció que no puede recomendar fulvestrant como una terapia costo-efectiva para la población de interés.

La ETS NICE decide no recomendar el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con RH positivo que no han recibido tratamiento endocrino previo. La decisión de NICE se debió a la incertidumbre del efecto de fulvestrant en la SG, ya que los resultados reportados por los ECA FIRST (fase II) se vieron afectados por las limitaciones del estudio, y FALCON (fase III), que fueron considerados inmaduros. El grupo de NICE concluyó que, debido a esta incertidumbre en el efecto de la SG, fulvestrant no sería costo-efectivo. No obstante, los resultados del análisis de costo-efectividad no pueden ser extrapolados a la realidad de EsSalud, debido a las diferencias en los contextos económicos y sanitarios de cada país.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

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” (J. F. R. Robertson et al. 2016)

ClinicalTrials.gov number: NCT01602380

La presente publicación muestra los resultados finales de la SLP y preliminares de la SG del ECA FALCON, de fase III, doble ciego, multicéntrico, y pivotal de fulvestrant. El objetivo del estudio fue comparar la SLP entre fulvestrant versus anastrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo, que no habían recibido terapia endocrina previa. El estudio FALCON fue financiado por la empresa farmacéutica AstraZeneca, la cual participó del diseño del estudio, revisión e interpretación de los datos, la escritura del manuscrito y revisó el artículo antes de ser publicado.

El estudio incluyó mujeres postmenopáusicas, con un estado funcional WHO³ de 0 a 2, siendo 0 sin discapacidad, y 2, con cierto grado de discapacidad y con una o más lesiones medibles o no medibles. Los criterios de exclusión fueron: haber recibido una terapia hormonal previa para el cáncer de mama, presencia de enfermedad metastásica

³ 0: capaz de realizar toda actividad normal sin restricciones, 1: restringido a actividades extenuantes pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos ligeros, 2: ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales; pero incapaz de realizar alguna actividad laboral despierto y aproximadamente más del 50 % de las horas de vigilia, 3: sintomático y en una silla o en la cama durante más del 50 % del día; pero no postrado en cama, 4: completamente discapacitado, no puede realizar ningún cuidado personal, totalmente confinado a la cama o silla.

visceral potencialmente mortal, terapia sistémica previa para el cáncer de mama (excepto una línea de quimioterapia citotóxica), haber recibido radioterapia entre los 28 días previos a la aleatorización (a menos que fuera para el control de dolor óseo), tener sobreexpresión del HER o amplificación del gen, haber recibido tratamiento anticáncer concomitante (excepto bisfosfonatos o denosumab), o terapia sistémica de reemplazo hormonal que contenía estrógeno en los últimos seis meses antes de la aleatorización.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados (1:1) en dos brazos de tratamiento: fulvestrant 500 mg o anastrozol 1 mg, empleando un sistema de voz y un esquema de aleatorización generado por computadora. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con la presencia de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, quimioterapia previa o no, y enfermedad medible o no medible. Los medicamentos de estudio fueron etiquetados con un único identificador relacionado con el esquema de aleatorización. Ni los participantes ni los investigadores (incluyendo aquellos que analizaban los desenlaces) conocieron el tratamiento asignado. Los investigadores emplearon un placebo tipo una jeringa prellenada o una tableta para mantener el ciego, durante la aplicación de las drogas de estudio.

Fulvestrant 500 mg más un placebo de anastrozol diario fue administrado en los días 0, 14 (más o menos tres días), 28 (más o menos tres días), y después, se aplicaron dos inyecciones de 5 ml cada 28 días (más o menos tres días). No se permitió la reducción de la dosis de fulvestrant. El otro grupo de estudio recibió una tableta de anastrozol más un placebo de fulvestrant administrada una vez al día en el esquema previamente descrito. El tratamiento continuó hasta la progresión objetiva de la enfermedad o hasta que se cumpliera otro criterio de discontinuación en términos de EA, no adherencia al protocolo, o cuando el paciente decidiera abandonar el estudio.

Las visitas del estudio se realizaron en el tamizaje (entre los 28 días previos a la aleatorización), aleatorización (día 0), día 14, cada cuatro semanas desde la semana cuatro hasta la semana 24, y cada 12 semanas después hasta la progresión de la enfermedad. La seguridad y la tolerabilidad fueron evaluadas en cada visita de estudio, y por ocho semanas después de la última inyección de fulvestrant o placebo. Por otro lado, los cuestionarios para la evaluación de la calidad de vida se aplicaron al inicio del estudio y cada tres meses después. Luego de la progresión de la enfermedad, o la discontinuación del tratamiento, los cuestionarios fueron aplicados cada seis meses hasta el análisis final de sobrevida.

El desenlace primario del estudio fue la SLP de los pacientes, y un evento de progresión fue definido basado en la evaluación del tumor realizada por el investigador y fue definida mediante *The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1*, o cirugía o radioterapia para el empeoramiento de la enfermedad, o muerte por cualquier causa. Dentro de los desenlaces secundarios del estudio se consideró a la SG, definida



como el tiempo transcurrido desde la asignación al azar hasta la muerte por cualquier causa, la tasa de respuesta objetiva, entre otros. Además, la calidad de vida fue medida con el cuestionario *The Trial Outcome Index derived from the Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer* (FACT-B) y el *FACT-B total score*. Los desenlaces de seguridad y tolerabilidad consideraron el reporte de EA, EAS, discontinuación por EA, muerte por EA, y EA predefinidos de interés especial.

En el análisis estadístico se detalla que la SLP, fue evaluada en un solo punto de tiempo, cuando aproximadamente se habían producido 306 eventos de progresión. En relación con el tamaño de muestra, la aleatorización de aproximadamente 450 pacientes fue planificada para alcanzar 306 eventos de progresión. Los autores establecieron que un HR de 0.69 sería un estimado razonable, basado en el estudio de fase II denominado FIRST. Además, determinaron que si el HR de SLP fuera de 0.69, para la comparación entre fulvestrant versus anastrozol, entonces 306 eventos brindarían un poder de 90 % con un nivel de significancia de 5.0 % (dos colas). El desenlace primario (SLP) y la SG fueron analizados en la población con intención a tratar (todos los pacientes aleatorizados), y los desenlaces de seguridad fueron analizados en los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio (incluyendo placebo). Adicionalmente, en la metodología del estudio, se detalla que se planificaron dos análisis de la SG, un análisis interino al momento del corte de datos para el análisis de SLP y un análisis final cuando se dieran el 75 % de las muertes. Los datos de SG presentados corresponden solo a los del análisis interino y se presentan como el porcentaje de pacientes con eventos.

Resultados

Desde octubre del 2012 hasta julio del 2014, un total de 534 pacientes fueron enrolados y 462 fueron aleatorizados: 230 en el grupo de fulvestrant, 232 en el grupo de anastrozol. Dos pacientes en el grupo de fulvestrant no recibieron la droga de estudio luego de la aleatorización (decisión del paciente); por esta razón la población en la que se analizó el desenlace de seguridad fue de 228 en el grupo de fulvestrant y 232 en el grupo anastrozol. Asimismo, hubo 14 desviaciones al protocolo relacionadas con los criterios de elegibilidad observados en ambos grupos de fulvestrant y anastrozol. Dentro de las características basales de los participantes del estudio se describen que la mediana y el rango intercuartílico (RI) de la edad fue de 64.0 (38.0 a 87.0) años y 62.0 (36.0 a 90.0) años, en el grupo de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. Por otro lado, el 100 % de los pacientes presentó tumores HR positivos (considerando a aquellos con RE positivos y/o RP positivos y HER2 negativo), y el 51.0 % y 50.0 % tuvo un estado funcional de 0 en cada grupo. El 88.0 % y el 86.0 % de los pacientes tuvo un estado de enfermedad metastásico, y el 12.0 % y 14.0 % fue localmente avanzada en el grupo de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. El 59.0 % y el 51.0 % tuvo una enfermedad visceral y el 41.0 % y 49.0 % tuvo enfermedad no visceral en cada grupo. En relación con el tratamiento previo (categorías mutuamente no excluyentes), en el grupo de

fulvestrant el 23.0 % recibió radioterapia, y en el grupo de anastrozol fue el 22.0 %. El 1.0 % y menos del 1.0 % recibió terapia hormonal en cada grupo. Además, el 15.0 % y el 12.0 % recibió quimioterapia adyuvante, y el 5.0 % y 7.0 % recibió neoadyuvante. Los autores no mostraron el valor p de las comparaciones de las características basales entre los grupos de estudio, pero aseguraron que los grupos estaban balanceados.

En el punto de corte del análisis (abril del 2016), la mediana de la exposición a fulvestrant fue de 14.7 meses (0.9 a 37.7), y a anastrozol fue de 13.9 meses (0.2 a 36.0). A continuación, se describen los principales desenlaces del estudio FALCON:

Sobrevida global – desenlace secundario

La mediana de la SG no pudo ser calculada porque el tiempo de seguimiento fue corto (31.0 % de madurez de los datos). Hasta el final del estudio, el 29.0 % (67/230) de los pacientes en el grupo de fulvestrant y el 32.0 % (75/232) de los pacientes en el grupo de anastrozol falleció. Adicionalmente, a pesar de que no se alcanzó la mediana de la SG los autores calcularon que el HR de muerte fue de 0.88 (IC95 %: 0.63 a 1.22; p=0.43), lo cual indicó que no se observaron diferencias en la SG entre el grupo de fulvestrant y anastrozol.

Calidad de vida

Los promedios de los puntajes de FACT-B y de *Trial outcome index* se mantuvieron y fueron similares entre los grupos de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de deterioro entre los grupos de estudio para el *Trial outcome index* (HR=0.90; IC95 %: 0.70 a 1.15; p=0.401) y el FACT-B (HR=0.84; IC95 %: 0.66 a 1.07; p=0.159).

Eventos adversos

En el análisis de seguridad no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EAS entre el grupo de fulvestrant y anastrozol (13.2 % [30/228] versus 13.4 % [31/232]; RR=0.98; IC95 %: 0.62 a 1.57; p=0.95 hallado por IETSI-EsSalud). Los EAS más frecuentemente reportados en el grupo de fulvestrant fueron: efusión pleural, embolismo pulmonar, crisis hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y obstrucción del intestino delgado. Por otro en el grupo de anastrozol fueron: neumonía, anemia, fibrilación atrial, falla cardíaca, deshidratación, cáncer de colon, daño hepático agudo, efusión pleural, y trombosis. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA (73.0 % [166/228] versus 75.0 % [173/232]; RR=0.98; IC95 %: 0.88 a 1.09; p=0.67 hallado por IETSI-EsSalud) y en el número de pacientes que discontinuaron el tratamiento por EA (7.0 % [16/228] versus 5.0 % [11/232]; p=0.30 hallado por IETSI-EsSalud). No se reportaron EA que causaron la muerte de los pacientes. En el registro de ClinicalTrials.gov del estudio FALCON no se encontró más información que la descrita.



Sobrevida libre de progresión – desenlace primario

En el punto de corte del análisis (abril del 2016), hubo 309 eventos de progresión, de ellos 143/309 (62.0 %) ocurrieron en el grupo de fulvestrant y 166/232 (72.0 %) ocurrieron en el grupo de anastrozol. Los resultados del estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP a favor de la terapia con fulvestrant (HR=0.79; IC95 %: 0.64 a 0.99; p=0.0486). La mediana de la SLP fue de 16.6 meses (IC95 %: 13.83 a 20.99) con fulvestrant y 13.8 meses (IC95 %: 11.99 a 16.59) con anastrozol (diferencia de 2.8 meses). Adicionalmente, los autores realizaron un análisis en el subgrupo de pacientes con enfermedad no visceral, reportando un HR de 0.59 (IC95 %: 0.42 a 0.84; no se reporta valor p), con una mediana de la SLP de 22.3 meses (IC95 %: 16.62 a 32.79) en el grupo de fulvestrant versus 13.8 meses (IC95 %: 11.04 a 16.59) en el grupo de anastrozol.

Análisis Crítico

El ECA FALCON, se considera la evidencia principal para ayudar a responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Debe tenerse en cuenta que, a pesar de que no se indica que los participantes del estudio hayan sido no tributarios a quimioterapia y radioterapia, cerca del 80.0 % de los pacientes no recibieron ninguna de estas terapias.

En el análisis de la validez interna de los resultados del ECA FALCON se observa que los pacientes fueron aleatorizados empleando un sistema de voz y un esquema generado por computadora en los grupos de estudio. Además, las características basales de los grupos estuvieron balanceadas, lo que reduce el riesgo de sesgo de selección. Asimismo, el diseño del estudio fue doble-ciego, lo cual reduce el riesgo de que los evaluadores hayan tenido diferentes cuidados o hayan realizado más o menos mediciones a los pacientes que recibieron la intervención de interés (sesgo de realización y detección). De igual forma, con el doble ciego, se redujo el riesgo de que los participantes hayan reportado resultados a favor de la intervención de interés en especial en desenlaces de autoreporte como la calidad de vida, o que hayan decidido tomar medicamentos adicionales al asignado (sesgo de realización y detección).

Los desenlaces de SG, SLP y calidad de vida fueron analizados en la población por intención a tratar, es decir en todos los pacientes que fueron aleatorizados, por esta razón el riesgo de sesgo de los resultados de estos desenlaces fue bajo (sesgo de selección y desgaste). Adicionalmente, se observó que en la publicación se presentaron los resultados de todos los desenlaces preestablecidos en el protocolo del estudio, por lo que la probabilidad de que el reporte de los resultados se haya realizado de manera selectiva (sesgo de reporte) fue baja. Asimismo, se consideró que la empresa farmacéutica AstraZeneca, fabricante de fulvestrant, financió el estudio, y, además, participó en el diseño, análisis y redacción del estudio. Esto se tuvo en cuenta debido a que existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios por parte de

farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento en estudio (Lundh et al. 2017).

Por otro lado, hay algunos aspectos de relevancia que se observaron en el análisis de la SG. Los resultados presentados corresponden a un análisis preliminar de la SG. Durante el periodo de estudio analizado, en ninguno de los grupos de tratamiento se alcanzó la mediana de la SG, debido a que el desenlace principal del estudio fue la SLP y esta se analizó cuando se había alcanzado sólo el 31.0 % de madurez de los datos requeridos para el análisis de la SG. A pesar de esto, los autores calcularon el HR de muerte con los datos inmaduros; no hallándose diferencias en la SG entre fulvestrant y anastrozol. Asimismo, es probable que estos resultados estén sobrestimados, según Bassler et al., los estudios truncados sobreestiman en aproximadamente 29.0 % los resultados (Bassler et al. 2010). Por otro lado, también se tomó en consideración que la SG fue un desenlace secundario; por lo que es posible que el estudio no tuviese el poder estadístico suficiente para hallar diferencias entre los grupos de estudio. Todo esto genera incertidumbre sobre el verdadero efecto de fulvestrant en la SG.

En cuanto a los resultados de la SLP, a pesar de que el ECA FALCON reporta mejoras en la SLP a favor del uso de fulvestrant, es importante mencionar que, la evidencia que evaluó la validez de la SLP como subrogado de la SG en pacientes con cáncer de mama metastásico, o localmente avanzado, RH positivos, y HER2 negativo, proveniente de la RS de Lux et al., reportó que la SLP predeciría un efecto estadísticamente significativo en la SG, solo si el límite superior del IC95 % del HR de la SLP es inferior a 0.60⁴ (Lux et al. 2019). Así, el HR de la SLP hallado en el ECA FALCON (HR=0.97; IC95 %: 0.637 a 0.999; p=0.0486) y en el subgrupo que no tuvo crisis visceral (HR=0.59; IC95 %: 0.42 a 0.84; no se reporta valor p), indicaría que el efecto en la SLP no se traduciría en un efecto significativo en la SG, en este ECA.

En resumen, el ECA FALCON solo mostró diferencias (con valor p marginal) en la SLP a favor de fulvestrant en comparación con anastrozol, resultado que, según la RS de Lux et al., no cumple con los criterios para que este efecto en la SLP se traduzca en un efecto significativo en la SG, en pacientes con cáncer de mama metastásico, RH positivo, HER2 negativo. Además, el ECA FALCON no encontró diferencias en la SG, el reporte de EAS, ni en la calidad de vida entre los pacientes tratados con fulvestrant en comparación con anastrozol.

⁴ Conocido como el efecto umbral del subrogado o STE por sus siglas en inglés, y definido como el efecto mínimo del tratamiento en el subrogado necesario para predecir un efecto diferente de 0 en el desenlace verdadero. El cálculo del STE permite establecer puntos de corte para decidir si el efecto observado en el subrogado permitirá predecir (con suficiente certeza) el efecto en el desenlace de interés.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo. Los desenlaces de interés fueron la SG, calidad de vida y EA.

Si bien la población de interés para el presente dictamen se enfoca en pacientes no tributarios a quimioterapia y radioterapia por toxicidad, no se encontraron estudios que evalúen exclusivamente a este grupo de pacientes. Por ello, se consideraron estudios que evaluaran una población más amplia de pacientes. En ese sentido, en la búsqueda de la literatura científica, se identificaron dos GPC (NCCN 2021; Burstein et al. 2021), dos ETS (CADTH 2018; NICE 2018) y el ECA de fase III denominado FALCON, que es el estudio pivotal de fulvestrant (J. F. R. Robertson et al. 2016).

Las GPC de la ASCO y el NCCN difirieron en sus recomendaciones sobre el uso de fulvestrant; pero coinciden en recomendar el uso de anastrozol o exemestano entre las opciones de tratamiento endocrino de primera línea de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivo. El NCCN recomienda el uso de fulvestrant (con mayor calidad de evidencia y nivel de preferencia), anastrozol o exemestano, específicamente, en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, sin crisis visceral y sin terapia endocrina previa. En cambio, la ASCO recomienda (con el más alto nivel de evidencia y de recomendación) el uso únicamente de inhibidores de aromatasa (como anastrozol o exemestano), sin mencionar a fulvestrant como una opción de tratamiento, en una población más amplia de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivo.

En relación con la evidencia que sustentó las recomendaciones del NCCN y la ASCO, ambas entidades tomaron en consideración los resultados del ECA FIRST de fase II (etiqueta abierta), y coincidieron en valorar las mejoras en la SLP y la SG observadas a favor de fulvestrant en comparación con anastrozol. Además, el NCCN también tomó en consideración los resultados del ECA FALCON de fase III (doble ciego) que mostraron solo una mejora en la SLP a favor de fulvestrant en comparación con anastrozol. Esto indica que el beneficio de fulvestrant en la SG observado en el ECA FIRST de fase II no se mantuvo en el ECA FALCON de fase III que es la continuación del ECA FIRST y representa evidencia de mayor relevancia, al tratarse de un estudio de fase III de tipo doble ciego. Por otro lado, la ASCO, a pesar de que realizó una actualización de la búsqueda de la evidencia publicada desde el 2016 hasta el 2020; es decir, después de la publicación de los resultados del ECA FALCON de fase III (2016 y 2018), sostuvo que la evidencia sobre el uso de fulvestrant no era suficiente para recomendar su uso como tratamiento de primera línea. Por estas razones, se considera que la evidencia analizada por las guías del NCCN y la ASCO, proveniente de los ECA FIRST y FALCON, no es

suficiente para asumir que, en la población de interés del presente dictamen, el uso de fulvestrant genere un beneficio adicional en comparación con anastrozol.

Las ETS de la CADTH y el NICE difirieron en sus recomendaciones sobre el uso de fulvestrant en Canadá y Reino Unido, respectivamente; pero coincidieron en concluir que, debido a la incertidumbre del efecto de fulvestrant en la SG, la terapia con fulvestrant no sería costo-efectiva. Por esta razón, la CADTH decidió aprobar el reembolso de fulvestrant, condicionado a una reducción en el precio del medicamento para asegurar su costo-efectividad, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásicos o localmente avanzado RH positivos, HER2 negativo, y sin tratamiento endocrino previo. En contraste, el NICE decidió no recomendar el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con RH positivo que no han recibido tratamiento endocrino previo. Ambas ETS, de CADTH y NICE, tomaron en cuenta los resultados de los ECA FIRST de fase II y FALCON de fase III que mostraron una mejora en la SLP, y CADTH, además, valoró la ausencia de diferencias en la calidad de vida e incidencia de EA. Con respecto a la incertidumbre sobre el efecto de fulvestrant en la SG, ambas ETS señalaron que esta se debió a las limitaciones de los ECA FIRST y FALCON, tales como: la inmadurez de los datos analizados y la falta de poder estadístico para hallar diferencias en la SG entre los grupos de anastrozol y fulvestrant.

El ECA FALCON de fase III, multicéntrico, doble ciego, y pivotal de fulvestrant; analizó el uso de fulvestrant en comparación con anastrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo, que no habían recibido terapia endocrina previa, y además más del 40 % de los participantes no tuvo enfermedad visceral, y cerca del 80 % de los pacientes no recibió quimioterapia ni radioterapia; por lo que incluiría a la población de interés del presente dictamen. La publicación del estudio FALCON, analizada en el presente dictamen, presenta los resultados finales de la SLP; pero, el análisis de la SG es un análisis preliminar (el análisis final de la SG aún no está disponible).

El ECA FALCON presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados. El análisis de la SG fue un desenlace secundario del estudio. En otras palabras, el estudio careció de poder estadístico para hallar diferencias en la SG entre el grupo de fulvestrant y anastrozol; esto genera dudas sobre si los resultados, de no diferencias en la SG (29.0 % versus 32.0 %; HR=0.88; IC95 %: 0.63 a 1.22; p=0.43), se deben a la falta de poder estadístico del estudio o a la ausencia de efecto de fulvestrant. Otro aspecto a tener en cuenta es que los resultados de la SG presentados corresponden a un análisis preliminar (estudio truncado), realizado con una madurez de los datos de solo el 31.0 %, por lo que se eleva el riesgo de sobreestimación de los resultados (Bassler et al. 2010). Si además tomamos en cuenta que el estudio fue patrocinado por las empresas farmacéutica fabricante de fulvestrant, lo que aumenta la probabilidad de



sesgo a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017), se genera incertidumbre sobre la validez de los resultados del ECA FALCON.

Los resultados del ECA FALCON no mostraron mejoras en la calidad de vida ni en el perfil de seguridad. Los puntajes de los cuestionarios empleados para evaluar la calidad de vida de los participantes del estudio no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de estudio (Trial outcome index: HR=0.90; IC95 %: 0.70 a 1.15; p=0.401; y el FACT-B: HR=0.84; IC95 %: 0.66 a 1.07; p=0.159). Asimismo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fulvestrant y anastrozol en el reporte de EAS (13.2 % versus 13.4 %; RR=0.98; IC95 %: 0.62 a 1.57; p=0.95), y en la cantidad de pacientes que discontinuaron el tratamiento por EA (7.0 % versus 5.0 %; p=0.30).

En relación a la no inclusión de la SLP como desenlace de interés en la PICO del presente dictamen, el IETSI realizó una búsqueda rápida de la evidencia disponible que evaluó la validez de la SLP como subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico, según lo realizado en el Dictamen Metodológico N.º 005-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI-EsSalud 2017). Al finalizar la búsqueda, se identificó la RS elaborada por Lux et al. que analizó estudios que evaluaron diversas terapias endocrinas en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo; y estableció que la SLP predeciría un efecto estadísticamente significativo en la SG, cuando el límite superior del IC95 % del HR de la SLP es inferior a 0.60. (Lux et al. 2019). Así, se observa que el efecto de fulvestrant en la SLP observado en el ECA FALCON (correspondiente al análisis final de la SLP), tanto en toda en la muestra analizada (HR=0.97; IC95 %: 0.637 a 0.999; p=0.0486) como en el subgrupo de pacientes sin crisis visceral (HR=0.59; IC95 %: 0.42 a 0.84; no se reporta valor p), no se traduciría en un efecto significativo en la SG.

A pesar de que la RS de Lux et al. se realizó siguiendo los métodos sugeridos por IQWiG para la evaluación de la validez de desenlaces subrogados en oncología (IQWiG 2011), es importante señalar que IQWiG sostiene que no necesariamente se pueden transferir conclusiones de la validez de los subrogados entre diferentes enfermedades, grados de enfermedad o entre diferentes intervenciones (IQWiG 2011). Esto es relevante porque la RS de Lux et al. no incluyó estudios que evaluaran el uso de fulvestrant en monoterapia; por lo tanto, es posible que los resultados de esta RS no se apliquen a los resultados del ECA FALCON. Asimismo, en la RS tampoco se evaluó la asociación entre la SLP y la SG a nivel individual, como se indica en los criterios descritos por Buyse et al. (Buyse et al. 2000). Si adicionalmente tomamos en cuenta que en el ECA FALCON se observó mejoría en la SLP; pero no en la SG, no es posible concluir que la SLP es un desenlace subrogado de la SG en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo y HER2 negativo; incluso en estudios que presenten el límite superior del IC95 % del HR de la SLP inferior a 0.60.

En el contexto de EsSalud, dentro del Petitorio Farmacológico, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, población que consideraría al grupo de pacientes de interés para el presente dictamen, se cuenta con anastrozol, exemestano y quimioterapia como opciones de tratamiento (IETSI-EsSalud 2021). En ese sentido, se observa que en EsSalud se cuenta con opciones de tratamiento, como anastrozol y exemestano, que también son recomendadas por las GPC internacionales para el manejo de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, y sin tratamiento endocrino previo.



Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) el ECA FALCON de fase III (pivotal de fulvestrant), representa la mejor evidencia disponible sobre el uso de fulvestrant, en comparación con anastrozol, en una población que incluye a la población objetivo del presente dictamen; ii) a pesar de que en el ECA FALCON el 45 % de las participantes no presentó enfermedad visceral, no se conoce el efecto de fulvestrant exclusivamente en este grupo de pacientes, de interés para el presente dictamen; iii) el ECA FALCON no muestra que fulvestrant genere un beneficio adicional en términos de la SG, calidad de vida o sea más seguro que anastrozol; iv) las ETS coinciden en señalar que existe incertidumbre sobre el efecto en la SG de fulvestrant, debido a las limitaciones de la evidencia disponible (proveniente de los ECA FIRST y FALCON); v) la evidencia sugiere que el beneficio observado en la SLP a favor de fulvestrant en comparación con anastrozol, reportado en el ECA FALCON, no se traduciría en un efecto clínicamente relevante en la SG, desenlace de relevancia clínica para el paciente, vi) en un contexto donde no se ha demostrado que fulvestrant genere un beneficio adicional, el perfil de costo-oportunidad de fulvestrant no sería favorable, debido a su elevado costo en comparación con anastrozol; vii) en EsSalud se cuenta con anastrozol o exemestano, que pueden ser usadas en la población de interés del presente dictamen; viii) las GPC coinciden en recomendar el uso de anastrozol y exemestano, medicamentos disponibles en EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo.
- En la búsqueda de la literatura científica se identificaron dos GPC (NCCN 2021; Burstein et al. 2021), dos ETS (CADTH 2018; NICE 2018) y el ECA FALCON de fase III que representa el estudio pivotal de fulvestrant (J. F. R. Robertson et al. 2016).
- Las GPC de ASCO y de la NCCN difirieron en sus recomendaciones sobre el uso de fulvestrant; pero coinciden en recomendar el uso de anastrozol o exemestano. La NCCN recomendó el uso de fulvestrant, así como de anastrozol o exemestano, en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, sin crisis visceral y sin terapia endocrina previa. En cambio, ASCO recomendó únicamente el uso de anastrozol o exemestano, sin mencionar a fulvestrant como una opción de tratamiento, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH positivo.
- Las ETS de CADTH y NICE brindaron recomendaciones diferentes sobre el uso de fulvestrant; pero coincidieron en señalar que la terapia con fulvestrant no sería costo-efectiva porque existe incertidumbre sobre su efecto en la SG del paciente. CADTH aprobó el uso de fulvestrant condicionado a un descuento confidencial en el precio de este medicamento, mientras que la ETS de NICE decidió no recomendar el uso de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásicos o localmente avanzado RH positivos, HER2 negativo, y sin tratamiento endocrino previo.
- El ECA FALCON comparó el uso de fulvestrant versus anastrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, RH positivo, HER2 negativo, y sin tratamiento endocrino previo; considerando pacientes sin crisis visceral (40 %) y pacientes que no habían recibido ni quimioterapia ni radioterapia (cerca del 80 %). Este estudio no reportó diferencias en la calidad de vida, la SG o la incidencia de EAS entre los grupos de estudio.
- Dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con opciones de tratamiento, como anastrozol y exemestano, para el manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico, que también son recomendadas por las GPC internacionales para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 031-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO,
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO, NO TRIBUTARIO DE QUIMIOTERAPIA NI RADIOTERAPIA, SIN
ENFERMEDAD VISCERAL Y SIN TRATAMIENTO ENDOCRINO PREVIO

mama metastásicos o localmente avanzado RH positivos, HER2 negativo, y sin tratamiento endocrino previo.



- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de fulvestrant en pacientes post menopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivos, HER2 negativo, no tributario de quimioterapia y radioterapia por toxicidad, sin enfermedad visceral y sin tratamiento endocrino previo.




VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia científica que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


- American Cancer Society. 2019. «Breast Cancer». 2019. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-does-breast-cancer-form.html>.
- Barrios, C. H., C. Sampaio, J. Vinholes, y R. Caponero. 2009. «What Is the Role of Chemotherapy in Estrogen Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer?» *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 20 (7): 1157-62. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn756>.
- Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, et al. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis». *JAMA* 303 (12): 1180-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.
- Brown, Susan B., y Susan E. Hankinson. 2015. «Endogenous Estrogens and the Risk of Breast, Endometrial, and Ovarian Cancers». *Steroids* 99 (Pt A): 8-10. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.013>.
- Burstein, Harold J., Mark R. Somerfield, Debra L. Barton, Ali Dorris, Lesley J. Fallowfield, Dharamvir Jain, Stephen R. D. Johnston, et al. 2021. «Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology*, julio, JCO.21.01392. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01392>.
- Buyse, M., G. Molenberghs, T. Burzykowski, D. Renard, y H. Geys. 2000. «The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments». *Biostatistics* 1 (1): 49-67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>.
- CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018. «Faslodex for Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer – Details». https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_fulvestrant_faslodex_mbc_fn_rec.pdf.
- 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): 1623-49. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- Chachaima-Mar, Jorge Emerson, Juan Pineda-Reyes, Ricardo Marin, Zenaida Lozano-Miranda, César Chian-García, Jorge Emerson Chachaima-Mar, Juan Pineda-Reyes, Ricardo Marin, Zenaida Lozano-Miranda, y César Chian-García. 2020. «Perfil inmunofenotípico de cáncer de mama de pacientes atendidas en un hospital general de Lima, Perú». *Revista Médica Herediana* 31 (4): 235-41. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i4.3855>.
- Chen, Wendy Y. 2021. «Factors that modify breast cancer risk in women - UpToDate».
- Dafni, U., I. Grimani, A. Xyrafas, A. G. Eleftheraki, y G. Fountzilas. 2010. «Fifteen-Year Trends in Metastatic Breast Cancer Survival in Greece». *Breast Cancer Research and Treatment* 119 (3): 621-31. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0630-8>.



Di Leo, Angelo, Guy Jerusalem, Lubos Petruzelka, 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: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (30): 4594-4600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>.

Di Leo, Angelo, Guy Jerusalem, Lubos Petruzelka, Roberto Torres, Igor N. Bondarenko, Rustem Khasanov, Didier Verhoeven, et al. 2014. «Final Overall Survival: Fulvestrant 500 Mg vs 250 Mg in the Randomized CONFIRM Trial». *Journal of the National Cancer Institute* 106 (1): djt337. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt337>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2020. «Proyecto de Ficha Técnica: Información para el profesional Faslodex 250 mg/ 5 mL (fulvestrant) Solución inyectable». http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2020/E03563_FT_V01.pdf.




Ellis, Matthew J., Antonio Lombart-Cussac, David Feltl, John A. Dewar, Marek Jasiówka, Nicola Hewson, Yuri Rukazenzov, y 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: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (32): 3781-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831>.

EMA, European Medicines Agency. 2020. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Faslodex 250 mg solution for injection». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_en.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2018a. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ARIMIDEX». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020541s0311bl.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2018b. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION AROMASIN». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020753s0201bl.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2021. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FASLODEX.» https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021344s0441bl.pdf.



Geels, P., E. Eisenhauer, A. Bezjak, B. Zee, y A. Day. 2000. «Palliative Effect of Chemotherapy: Objective Tumor Response Is Associated with Symptom Improvement in Patients with Metastatic Breast Cancer». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (12): 2395-2405. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2395>.

González, A., A. Lluch, E. Aba, J. Albanell, A. Antón, I. Álvarez, F. Ayala, et al. 2017. «A Definition for Aggressive Disease in Patients with HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer: An Expert Consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)». *Clinical and Translational Oncology* 19 (5): 616-24. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1571-4>.

IETSI-EsSalud. 2017. «Validez de sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico.» Lima, Perú. <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT-MET-005-SDEPFYOTS-2017.pdf>.

IETSI-EsSalud, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2021. «COMPILACION DEL PETITORIO FARMACOLOGICO ESSALUD HASTA RESOLUCIÓN N° 14-2021».

IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2011. «IQWiG Reports – Commission No. A10-05 Validity of surrogate endpoints in oncology - Version 1.1». https://www.iqwig.de/download/a10-05_executive_summary_v1-1_surrogate_endpoints_in_oncology.pdf.

Lee, Clara I., Annabel Goodwin, y Nicholas Wilcken. 2017. «Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011093.pub2>.

Liu, Siqi, Xin Sun, Xiaohui Xu, y Fangcai Lin. 2020. «Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis». *Journal of Breast Cancer* 23 (5): 460-83. <https://doi.org/10.4048/jbc.2020.23.e55>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Lux, Michael Patrick, Sarah Böhme, Stephanie Hücherig, Ulli Jeratsch, Niclas Kürschner, y 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): 495-506. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05262-4>.

Ma, Cynthia X, y Joseph A Sparano. 2020. «Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents - UpToDate».

Mano, Max S., Jim Cassidy, y Peter Canney. 2005. «Liver Metastases from Breast Cancer: Management of Patients with Significant Liver Dysfunction». *Cancer Treatment Reviews* 31 (1): 35-48. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2004.09.007>.

Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.

Medina Bueno, Arturo Gonzalo. 2017. «Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú». *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 34 (3). <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2530>.

Ministerio de salud de Chile. 2017. «INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE. Condición de Salud: Cáncer de Mama. Tecnología Sanitaria Evaluada: Ixabepilona, Pertuzumab, fulvestrant y palbociclib». https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/mp_ca_mama.pdf.

MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2021. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer version 8.2021 – September 13, 2021». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2018. «Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer Technology appraisal guidance [TA503]». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta503/resources/fulvestrant-for-untreated-locally-advanced-or-metastatic-oestrogenreceptor-positive-breast-cancer-pdf-82606717862341>.

Pentheroudakis, George, George Fountzilas, Dimitrios Bafaloukos, Vasiliki Koutsoukou, Dimitrios Pectasides, Dimosthenis Skarlos, Epaminondas Samantas, Haralabos P. Kalofonos, Helen Gogas, y Nicholas Pavlidis. 2005. «Metastatic Breast Cancer with Liver Metastases: A Registry Analysis of Clinicopathologic, Management and Outcome Characteristics of 500 Women». *Breast Cancer Research and Treatment* 97 (3): 237. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9117-4>.

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». *Lancet (London, England)* 388 (10063): 2997-3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).

Robertson, John F. R., Angelo Di Leo, Stephen Johnston, Stephen Chia, Judith M. Bliss, Robert J. Paridaens, Jasmine Lichfield, Ian Bradbury, y Christine Campbell. 2021. «Meta-Analyses of Visceral versus Non-Visceral Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Treated by Endocrine Monotherapies». *NPJ Breast Cancer* 7 (1): 11. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00222-y>.

Robertson, John F. R., Zefei Jiang, Angelo Di Leo, Shinji Ohno, Kathleen I. Pritchard, Matthew Ellis, Ian Bradbury, y Christine Campbell. 2019. «A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer». *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 26 (6): 703-11. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-00973-4>.

Robertson, John F. R., Justin P. O. Lindemann, Antonio Llombart-Cussac, Janusz Rolski, David Feltl, John Dewar, Laura Emerson, Andrew Dean, y 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. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2192-4>.

Robertson, John F. R., Antonio Llombart-Cussac, Janusz Rolski, David Feltl, John Dewar, Euan Macpherson, Justin Lindemann, y 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: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (27): 4530-35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136>.



Robertson, John FR, Antonio Llombart-Cussac, David Feltl, John Dewar, Marek Jasiówka, Nicola Hewson, Yuri Rukazenzov, y Matthew J. Ellis. 2015. «Abstract S6-04: Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Overall Survival from the Phase II 'FIRST' Study». *Cancer Research* 75 (9 Supplement): S6-04-S6-04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS14-S6-04>.

Rugo, Hope S., R. Bryan Rumble, Erin Macrae, Debra L. Barton, Hannah Klein Connolly, Maura N. Dickler, Lesley Fallowfield, et al. 2016. «Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline». *Journal of Clinical Oncology*, mayo. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487>.

Sampson, Joshua N., Roni T. Falk, Catherine Schairer, Steven C. Moore, Barbara J. Fuhrman, Cher M. Dallal, Douglas C. Bauer, et al. 2017. «Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women». *Cancer Research* 77 (4): 918-25. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1717>.

Schott, Anne F. 2020. «Systemic treatment of metastatic breast cancer in women: Chemotherapy - UpToDate».

SEER. 2021. «Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts». 2021. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.

SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. «Toxicidad de los tratamientos oncológicos». 2019. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>.

SMC, Scottish Medicines Consortium. 2017. «Fulvestrant 250 mg solution for injection (Faslodex®) SMC No 1294/17». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3105/fulvestrant_faslodex_non_sub_final_nov_2017_for_website.pdf.

Stockler, M., N. R. Wilcken, D. Gherzi, y R. J. Simes. 2000. «Systematic Reviews of Chemotherapy and Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer». *Cancer Treatment Reviews* 26 (3): 151-68. <https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0161>.

Surakasula, Aruna, Govardhana Chary Nagarjunapu, y K. V. Raghavaiah. 2014. «A Comparative Study of Pre- and Post-Menopausal Breast Cancer: Risk Factors, Presentation, Characteristics and Management». *Journal of Research in Pharmacy Practice* 3 (1): 12. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.132704>.

Taghian, Alphonse. 2020. «Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer - UpToDate».

Verdú Rotellar, J. M., M. Algara López, P. Foro Arnalot, M. Domínguez Tarragona, y A. Blanch Mon. 2002. «Atención a los efectos secundarios de la radioterapia». *Medifam* 12 (7): 16-33.

Wang, Jiayu, Binghe Xu, Wenna Wang, Xiaoyu Zhai, y Xuelian Chen. 2018. «Efficacy and Safety of Fulvestrant in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis». *Breast Cancer Research and Treatment* 171 (3): 535-44. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4867-y>.



Yardley, Denise A. 2010. «Visceral Disease in Patients with Metastatic Breast Cancer: Efficacy and Safety of Treatment with Ixabepilone and Other Chemotherapeutic Agents». *Clinical Breast Cancer* 10 (1): 64-73.
<https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.009>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 20 de setiembre del 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Fulvestrant [Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab]) AND (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]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metastas*[tiab])	307

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en SciELO

Base de datos	SciELO (https://scielo.org/) Fecha de búsqueda: 20 de setiembre del 2021	Resultado
Estrategia	#1 fulvestrant OR faslodex	2

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 20 de setiembre del 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Fulvestrant] explode all trees	265
	#2 Fulvestrant:ti,ab,kw	818
	#3 Faslodex:ti,ab,kw	127
	#4 #1 OR #2 OR #3	830
	#5 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13764
	#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
	#10 (Breast NEAR/2 Tumor*):ti,ab,kw	1798
	#11 (Breast NEAR/2 Cancer):ti,ab,kw	36267
	#12 (Breast NEAR/2 Carcinom*):ti,ab,kw	1993
	#13 (Breast NEAR/2 Neoplas*):ti,ab,kw	14869
	#14 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	38812
	#15 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5310
	#16 Neoplasm Metastas*:ti,ab,kw	6765
	#17 #15 OR #16	7834
	#18 #4 AND #14 AND #17	41

