



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° 050 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA METASTÁSICO CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, NO
TRIBUTARIOS A QUIMIOTERAPIA, QUE HA PROGRESADO A INHIBIDORES DE
AROMATASA NO ESTEROIDEOS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS- SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2016



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Yuani Miriam Roman Morillo- Directora de la Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI
4. Paula Alejandra Burela Prado- Equipo técnico del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI
5. Manuel Leiva Gálvez– Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, no tributarios a quimioterapia, que ha progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 050–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ER	Estrogen Receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FACT-ES	Functional Assessment of Cancer Therapy- Endocrine Subescale
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MA	Meta – Análisis
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival / Sobrevida global
PAS	Patient access schemes
PFS	Progression-free Survival / Sobrevida libre de progresión
QALY	quality-adjusted life-year



RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
TOI	Trial Outcome Index
UK	United Kingdom
WHO	World Health Organization



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	10
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	12
III.	METODOLOGIA.....	14
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	14
	B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
IV.	RESULTADOS.....	16
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
	i. GUÍAS CLÍNICAS.....	19
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	21
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	24
V.	DISCUSIÓN.....	32
VI.	CONCLUSIONES.....	37
VII.	RECOMENDACIONES.....	38
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39



I. RESUMEN EJECUTIVO

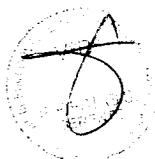
- El cáncer de mama es el tipo de cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia entre mujeres a nivel mundial. En el Perú, del total de cánceres reportados entre los años 2006 a 2011, el cáncer de mama fue el tercer tipo de cáncer más frecuente en toda la población (10.3%) y el segundo tipo de cáncer más frecuente entre mujeres (16.6%). El cáncer de mama metastásico es la principal causa de muerte dentro de los pacientes con cáncer de mama. Más del 90% de pacientes con cáncer de mama muere por metástasis.
- El 70% de los cánceres de mama expresan altos niveles de receptores de estrógeno y/o progesterona y por lo tanto indican tener respuesta a terapia endocrina. Fulvestrant (nombre comercial Faslodex), es una terapia endocrina, antiestrogénica de tipo *downregulator* selectivo de receptor de estrógeno (SERDs, por sus siglas en inglés). Esta terapia está indicada para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores estrogénicos¹ positivos o en mujeres post-menopáusicas que han progresado luego de terapia antiestrogénica.
- Existen pacientes, como los considerados en la presente pregunta PICO, que a pesar de tener una enfermedad que responde a tratamiento endocrino (por tener receptores hormonales positivos), progresan a una primera línea de terapia endocrina. En dichos pacientes, se recomienda el uso secuencial de una terapia endocrina alternativa, sin mencionar un orden específico de los agentes. En la actualidad EsSalud cuenta con exemestano como terapia endocrina de tipo inhibidor de aromatasa esteroideo.
- La presente evaluación de tecnología recoge la mejor evidencia científica publicada hasta Julio 2016, con relación a la eficacia y seguridad del uso de fulvestrant para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, en pacientes post-menopáusicas no tributarios de tratamiento de quimioterapia, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Dentro de dicha evidencia, se incluyen dos guías de práctica clínica, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias y dos ensayos clínicos de fase III. La evidencia que ayuda a responder de forma más precisa la pregunta PICO del presente dictamen se basa en el ensayo de fase III publicado por Chia et al., 2008, ensayo internacional, aleatorizado, controlado y doble ciego; cuyo objetivo fue comparar la eficacia y tolerabilidad de fulvestrant con exemestano, en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzando o metastásico positivo para receptores hormonales con progresión a terapia con inhibidores de aromatasa no esteroideos. Con respecto a los desenlaces de eficacia,



¹ Los receptores estrogénicos son un tipo de receptor hormonal

considerados de relevancia para la presente evaluación, no se llegó a estimar la sobrevida global; asimismo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de progresión, ni en la tasa de respuesta objetiva. Adicionalmente tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la calidad de vida y los eventos adversos fueron similares.

- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) decide no aprobar el uso de fulvestrant para el tratamiento endocrino de cancer de mama metastásico con receptores hormonales positivos en mujeres post-menopáusicas no tributarias a quimioterapia que han progresado a terapia con inhibidores de aromatasa no esteroideos.



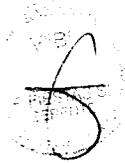
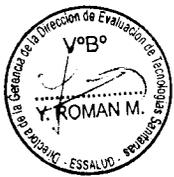
II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de eficacia y seguridad del uso de fulvestrant en el manejo de pacientes post-menopáusicas, con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, progresivo a inhibidores de aromatasa no esteroideos con control de enfermedad visceral y de partes blandas con quimioterapia basada en taxanos con toxicidad limitante (i.e., no tributarios a quimioterapia sistémica).

Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Manuel Leiva Gálvez, a través del comité farmacoterapéutico Local del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Así, la Red Asistencia Sabogal siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de fulvestrant según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente adulta, cáncer de mama luminal con progresión metastásica visceral, ósea y partes blandas durante el uso de inhibidores de aromatasa y que han controlado enfermedad* como quimioterapia de inducción. No puede continuar con quimioterapia por toxicidad limitante. ECOG 0. *Control de enfermedad: Desaparición de enfermedad visceral y partes blandas.
I	Fulvestrant 250mg 500mg intramuscular (250mg en cada nalga) día 1, día 15 y día 29, luego mensual.
C	Quimioterapia estándar Otro inhibidor de aromatasa (considerando que ha progresado a uno esteroideo y a uno no esteroideo)
O	Tiempo libre de progresión Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos



Luego de la reunión técnica realizada con los médicos oncólogos listados dentro del equipo redactor del presente documento el Dr. Manuel Leiva y la Dra. Patricia Pimentel, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:



P	Pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, no tributarios a quimioterapia por toxicidad limitante, cuya enfermedad ha progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. ECOG 0-1
I	Fulvestrant
C	Exemestano
O	<p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida libre de progresión</p> <p>Respuesta objetiva</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Eventos adversos</p>



B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es el tipo de cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia entre mujeres a nivel mundial(1). En Estados Unidos este tipo de cáncer, sin contar el cáncer de piel, es el cáncer más común en mujeres(2) y una de las principales causas de muerte en mujeres entre los 40 y 49 años de edad(1). En Inglaterra y Wales, cada año se diagnostican alrededor de 40500 nuevos casos, de los cuales 10900 terminan en muerte(3). En el Perú, del total de cánceres reportados entre los años 2006 a 2011, el cáncer de mama fue el tercer tipo de cáncer más frecuente en toda la población (10.3%) y el segundo tipo de cáncer más frecuente entre mujeres (16.6%)(4). Aproximadamente 34 de cada 100 mil mujeres al año es diagnosticada con cáncer de mama, con una tasa de mortalidad de 14 por cada 100 mil mujeres diagnosticadas(5).



El cáncer de mama metastásico es la principal causa de muerte dentro de los pacientes con cáncer de mama. Más del 90% de pacientes con cáncer de mama muere por metástasis(6). En Estados Unidos, a pesar de las mejoras en detección temprana, hasta el 5% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentan metástasis al debut de la enfermedad. Asimismo, hasta 30% de mujeres con cáncer de mama no metastásico de estadio temprano desarrollarán metástasis distantes en el transcurso de su vida(7-9).



Por otro lado, el 70% de los cánceres de mama expresan altos niveles de receptores de estrógeno y/o progesterona y por lo tanto dependen de estrógeno(6,10). Es por ello que la presencia de receptores hormonales supone uno de los principales indicadores de respuesta a la terapia de tipo endocrina². Existen dos mecanismos por los cuales actúan la terapia endocrina, ya sea reduciendo los niveles de estrógeno o bloqueando su acción. (11). Así, la terapia endocrina incluye supresión ovárica, medicamentos antiestrógenos e inhibidores de aromatasa.



Sin tomar en consideración la supresión ovárica, los medicamentos de la terapia endocrina pueden dividirse en antiestrógenos e inhibidores de aromatasa(10). Los antiestrógenos, actúan principalmente evitando que el estrógeno endógeno active los receptores de estrógeno, impidiendo así que se promueva el crecimiento celular; este tipo de terapia endocrina puede usarse tanto en mujeres pre menopáusicas como en post menopáusicas(12). Los antiestrógenos incluyen a los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERMs, por sus siglas en inglés: Selective Estrogen Receptor Modulator) y a los downregulators selectivos de receptores de estrógenos (SERDs por sus siglas en inglés: Selective Estrogen Receptor Downregulator). Por otro lado, los inhibidores de aromatasa bloquean la biosíntesis de estrógeno; este tipo de terapia se

² A lo largo del documento terapia endocrina y terapia hormonal hacen referencia a lo mismo.

utiliza en mujeres post menopáusicas e incluye a inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos(12,13).

Tomando en consideración lo antes mencionado, se presenta un cuadro, según tipo de terapia endocrina, con los tratamientos endocrinos (sin incluir supresión ovárica) que actualmente se encuentran en el petitorio farmacológico de EsSalud. Fulvestrant no se encuentra dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. Sin embargo, se incluye dentro del siguiente cuadro, con la finalidad de visualizar de forma clara que tipo de terapia endocrina representa.

Terapia endocrina			
Mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas		Mujeres post menopáusicas	
Antiestrogénica		Inhibidores de aromatasa (3ra generación)	
SERMs	SERDs	No esteroideos (inhibidores)	Esteroides (inactivadores)
Tamoxifeno	Fulvestrant*	Anastrozol	Exemestano

* Intervención a evaluar en el presente dictamen, no incluido dentro del petitorio farmacológico de EsSalud

Así, el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta, como alternativa de terapia endocrina, con antiestrógenos e inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos. Actualmente los inhibidores de aromatasa son utilizados como tratamiento estándar para cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos en mujeres post- menopáusicas, en las cuales la condición de su enfermedad lo permita (e.g., enfermedad de progresión lenta) (14–16). Sin embargo, existen pacientes, como los considerados en la presente pregunta PICO, que a pesar de tener una enfermedad que responde a tratamiento endocrino (por ser positivos a receptores hormonales) recaen o progresan a una primera línea de terapia endocrina. En dichos pacientes, se recomienda el uso secuencial de una terapia endocrina alternativa, sin mencionar un orden específico de los agentes(12). Por otro lado, en el petitorio farmacológico de EsSalud también existen otras alternativas válidas para esta condición como la quimioterapia estándar. Sin embargo, las pacientes considerados en la población de la pregunta PICO de interés, son un grupo especial de pacientes no tributarias de terapia citotóxica por toxicidad inaceptable. Por lo tanto, surge la necesidad de considerar otras alternativas de terapia endocrina, que prueben tener beneficio clínico en el contexto de enfermedad metastásica en mujeres post-menopáusicas, luego de haber progresado a una primera línea de tratamiento; como el medicamento de tipo antiestrogénico fulvestrant.

Tomando en consideración las alternativas de tratamiento endocrino incluido dentro del petitorio farmacológico de EsSalud y las características de la población de estudio, se consideró exemestano, un inhibidor de aromatasa esteroideo, como la mejor opción entre dichas alternativas. Adicionalmente, existe evidencia que sugiere que exemestano podría presentar cierta actividad en pacientes que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos como anastrozol(17). Por lo tanto, exemestano es considerado el comparador de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria busca valorar críticamente la evidencia con respecto al uso de fulvestrant. Debido a que actualmente en el petitorio farmacoterapéutico de EsSalud existe una posible alternativa de tratamiento como es exemestano, es necesario que fulvestrant pruebe un beneficio clínico en relación a dicha alternativa, el cual le permita ser considerado como una terapia endocrina adicional para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, en mujeres post-menopáusicas, no tributarias a quimioterapia (por toxicidad limitante), que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Fulvestrant (nombre comercial Faslodex), es una terapia antiestrogénica de tipo SERDs. Esta terapia está indicada para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores estrogénicos positivos en mujeres post-menopáusicas que han progresado luego de terapia antiestrogénica(18). A diferencia de otros tratamientos antiestrogénicos, los cuales incluyen moléculas parcialmente agonistas de estrógeno, fulvestrant es un antagonista de estrógeno sin efecto agonista conocido; el cual se une de forma competitiva a los receptores de estrógeno disminuyendo su actividad. Fulvestrant, al bloquear funcionalmente los receptores de estrógeno, reduce sus niveles celulares haciendo que el receptor no se encuentre disponible para que el estrógeno endógeno u otros agonistas de estrógeno se unan a él. En resumen, fulvestrant disminuye la actividad de los receptores de estrógeno, presenta actividad anti-proliferativa, induce apoptosis, no posee actividad agonista de estrógeno y carece de resistencia cruzada con otras terapias antiestrogénicas, tales como los SERMs(19). Para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos en mujeres post-menopáusicas, la dosis es de 500mg en los días 1, 15 y 29, con dosis de mantenimiento de 500mg mensual(20).

El 25 de abril del 2002, la *Food and Drug Administration* (FDA), aprobó el uso de fulvestrant, bajo el nombre comercial de Faslodex, para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzando o metastásico con receptores estrogénicos positivos en mujeres post-menopáusicas que han progresado al tratamiento antiestrogénico(21). Asimismo, el 10 de Marzo del 2004, la *European Medicines Agency* (EMA) también aprobó la



comercialización de fulvestrant, bajo el nombre de Faslodex, por un periodo de tiempo ilimitado, para la misma condición de uso (22).

En el Perú, fulvestrant está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Faslodex 250mg/5mL de AstraZeneca Perú S.A y como Olventran250 250mg de Quality Pharma S.A Argentina. La vigencia de Faslodex, con registro sanitario (RS) E20870, venció el 30 de Julio del 2013. Sin embargo, se menciona que su vigencia se tendrá prorrogada hasta el pronunciamiento de la autoridad sanitaria con respecto a la solicitud de reinscripción. Por otro lado, Olventran tiene vigencia hasta el 18 de Noviembre del 2020 con RS: EE02256(23). Este medicamento no se encuentra registrado en el sistema informático SAP R/3-EsSalud. En el observatorio de productos farmacéuticos de DIGEMID solo se registra el precio de fulvestrant como Faslodex en el sector privado, actualizado a Mayo del 2016, el precio por ampolla de 250mg/5mL está dentro de un rango de 2,340.49 a 4,715.87 soles(24). Tomando en cuenta la dosis indicada de 500mg, el primer mes el costo del tratamiento sería de 14,042.94 a 28,295.22 soles y el tratamiento de mantenimiento sería de 4,680.98 a 9,431.74 soles mensuales.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de fulvestrant para el tratamiento de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos metastásico, en pacientes no tributarios a quimioterapia, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Esta búsqueda se realizó utilizando los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Asimismo, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de las RS y/o MA encontrados para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, para así poder valorar la calidad de la evidencia.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh³, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Cáncer de mama:

Breast cancer

Breast Neoplasms(Mesh)

- Cáncer de mama metastásico:
metasta- (como prefijo troncal)

- Fulvestrant:

Fulvestrant

Fulvestrant (Mesh)

Faslodex

- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):

clinical trial, clinical trial (como tipo de publicación/filtro)

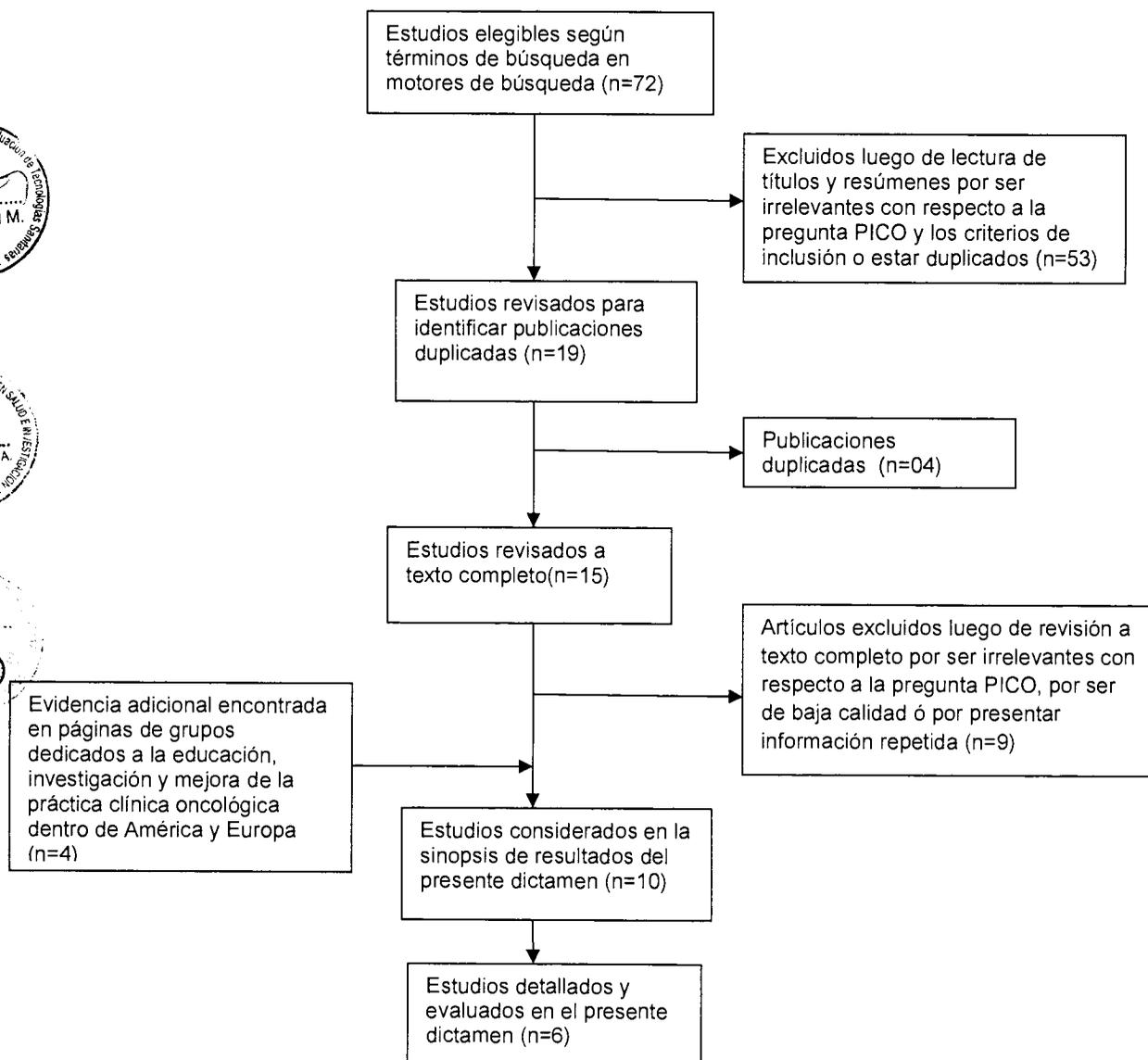
systematic review, review (como tipo de publicación/filtro)

meta-analysis, meta-analysis (como tipo de publicación/filtro)

³ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta Junio 2016 para el sustento del uso de fulvestrant en el tratamiento de cáncer de mama positivo a receptores hormonales metastásico, en pacientes no tributarios a quimioterapia que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas:

Se seleccionaron dos guías de práctica clínica que incluyen recomendaciones sobre el tratamiento endocrino en el contexto de cáncer de mama localmente avanzando o metastásico. Al revisar dichas guías se observó que la evidencia utilizada para las recomendaciones del uso de fulvestrant se basó principalmente en los ensayos CONFIRM, FIRST, EFFECT y SoFEA. Hay que notar que en la presente evaluación, solo se consideran los ensayos EFECT y el SoFEA, por ser los únicos dos ensayos de fase III que ayudan a responder nuestra pregunta PICO de interés.

- La GPC para la terapia endocrina en el tratamiento de cáncer de mama positivo a receptores hormonales 2016, realizada por American Society of Clinical Oncology (Sociedad americana de oncología clínica, ASCO por sus siglas en inglés).
- La GPC de cáncer de mama - 2016, realizada por The National Comprehensive Cancer Network (Red nacional integral del cáncer, NCCN por sus siglas en inglés)

Evaluación de tecnologías Sanitarias:

Se incluyen dos ETS, las cuales según el título y la discusión realizada parecieran considerar de manera parcial a la población de interés de la pregunta PICO de la presente evaluación. Sin embargo, la evidencia utilizada no incluye el ensayo EFECT ni el ensayo SoFEA (a pesar de que en ensayo EFECT se publicó de manera previa a la realización de ambas ETS y el SOFEA se manera previa a la ETS realizada por SMC), probablemente esto se deba a que su intención fue evaluar solo a pacientes que hubieran utilizado terapia antiestrogénica sin incluir a pacientes que hubiesen recibido inhibidores de aromatasa. Por lo tanto, se decide valorar la evidencia considerada y le discusión realizada en ambas ETS, pero teniendo presente que ambas ETS excluyen evidencia de gran importancia para la presente evaluación (a pesar de este haber sido publicado de manera previa a la realización de ambas ETS). Ambos ensayos, EFECT y SoFEA se detallan en la sección de ensayos clínicos.

- Evaluación realizada por Scottish Medicines Consortium (Consortio escocés de medicamentos, SMC por sus siglas en inglés) para el tratamiento de mujeres post menopáusicas, con cáncer de mama avanzando o metastásico y

receptores estrogénicos positivos cuya enfermedad ha reincidido o progresado durante o después de terapia adyuvante antiestrogénica, 2016.

- Evaluación realizada por National Institute for Health and Care Excellence (Instituto nacional para la salud y la excelencia clínica, NICE por sus siglas en inglés) sobre el uso de fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama metastásico avanzando localmente o metastásico, 2011.

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:

Todas las revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis identificadas en la presente evaluación tuvieron como objeto comparar fulvestrant con otras terapias endocrinas, ya sea inhibidores de aromatasa esteroideos, no esteroideos y terapia antiestrogénica, considerando fulvestrant como tratamiento de primera o segunda línea. Sin embargo, el comparador de interés del presente dictamen es el inhibidor de aromatasa esteroideo (exemestano) en pacientes no tributarios de quimioterapia, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Por lo tanto, en esta revisión solo se detallan y valoran críticamente los ensayos clínicos, incluidos en las revisiones identificadas, que permitieran responder nuestra pregunta PICO de interés. A continuación, se describen las revisiones de las cuales se extraerá solo los ensayos clínicos de relevancia. Se escogieron estas revisiones por ser actuales y por considerar criterios de inclusión lo suficientemente sensibles como para permitir identificar ensayos de relevancia para el presente dictamen.

- Se encontró el protocolo de una revisión Cochrane para el uso de fulvestrant en primera y/o segunda línea de tratamiento. Sin embargo, aún no se publican los resultados de dicha revisión.
- Graham et al., 2016 (25). Revisión sistemática con meta-análisis, cuyo objetivo general fue investigar la eficacia y toxicidad de los regímenes a base de fulvestrant con inhibidores de aromatasa o tamoxifeno, tanto el uso de fulvestrant como monoterapia o con la adición de esos dos tipos de terapia ya sea para la primera o segunda línea de tratamiento
- Cope et al., 2013 (26) Revisión sistemática con network meta-análisis, cuyo objetivo fue estimar la sobrevida libre de progresión esperada para fulvestrant 500mg en comparación con otras terapias hormonales en mujeres con cáncer de mama metastásico post menopáusicas con recaída de enfermedad.
- Valachis et al., 2010 (27) Revisión sistemática con meta-análisis, cuyo objetivo fue comparar la eficacia de fulvestrant con tratamiento estándar que incluyó inhibidores de aromatasa y tamoxifeno.
- Flemming et al., 2009 (28) Revisión sistemática cuyo objetivo fue examinar la evidencia disponible para realizar recomendaciones sobre el uso de fulvestrant

como terapia sistémica en el cáncer de mama localmente avanzando o metastásico en mujeres post menopáusicas.

Ensayos clínicos:

Según la revisión realizada en la literatura publicada (incluyendo las guías de práctica clínica y las revisiones sistemáticas revisadas) y en la página de registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov a la fecha (Junio 2016) solo se han encontrado dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados que permiten responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- Ensayo EFECT publicado por Chia et al., 2008
- Ensayo SoFEA en el Reino Unido (UK, por sus siglas en inglés) y en Corea del Sur, cuyos resultados fueron publicados de forma conjunta por Johnston et al., 2013



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS



National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer”, actualizada 2016 (29)

Dentro del tratamiento para cáncer de mama en estadio IV o recurrente, en pacientes con receptores hormonales positivos, dentro de las terapias recomendadas, menciona el uso de fulvestrant en combinación con palbociclib (un inhibidor de quinasas dependiente de ciclinas) o como monoterapia. Sin embargo, se menciona que el uso de fulvestrant como monoterapia se basa en los resultados de un único ensayo S0226(30) que se realizó en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos que no habían recibido quimioterapia previa, terapia biológica o terapia endocrina en enfermedad metastásica, en el cual se demostró que añadir fulvestrant a anastrozol resultó en un aumento en el tiempo de progresión, beneficiándose más los pacientes que habían recibido terapia previa con tamoxifeno. Por lo tanto, esta recomendación no incluye a la población de interés de nuestra presente pregunta PICO. Por otro lado, se menciona que en otros dos ensayos FACT y SoFEA no se observó una ventaja en el tiempo hacia la progresión al añadir fulvestrant a anastrozol. Esta recomendación es de categoría 2A, la cual se basa en evidencia de baja calidad pero, existe un consenso uniforme por parte de los miembros del panel de NCCN que la intervención es apropiada.

En esta GPC no describe de forma detallada la metodología específica de realización de la misma. Sin embargo, se describe de manera general que se realizó una

búsqueda de la evidencia utilizando el motor de búsqueda PubMed, en la cual se priorizó ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de validación. Asimismo, menciona que las recomendaciones para la cuales no hay evidencia considerada de alta calidad se basan en la revisión del panel de NCCN de la evidencia de baja calidad disponible y de la opinión de los expertos.

La selección de los artículos fue realizada por el panel revisor de NCCN y en las versiones actualizadas de la guía se incluyen artículos adicionales de ser considerados apropiados y la discusión del panel. Así, en la sección de discusión, donde se incluye la evidencia más actualizada con respecto a fulvestrant, se menciona y discute dentro de dicha evidencia los ensayos que se han tomado en consideración para la presente pregunta PICO.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) – “Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline”, 2016 (15)

Con respecto a la terapia endocrina de segunda línea, se recomienda el uso de terapia endocrina secuencial en pacientes que presenten una enfermedad que responda al manejo hormonal. Asimismo, se recomienda que la selección del tratamiento se realice tomando en consideración los tratamientos previamente recibidos y su respuesta a estos. Dentro de las opciones de tratamientos recomendadas se menciona el uso de fulvestrant solo o en combinación con palbociclib. La dosis de fulvestrant recomendada es de 500mg cada dos semanas por tres ciclos y luego mensual. Estas recomendaciones se basan en evidencia de alta calidad y la recomendación es fuerte.

Es importante notar que a pesar de que se menciona que la evidencia es de alta calidad y la recomendación es fuerte. La evidencia utilizada para la recomendación de fulvestrant se basa principalmente en el ensayo CONFIRM, el cual tuvo como objetivo comparar un régimen de fulvestrant de 500mg versus fulvestrant de 250mg. Por lo tanto, fulvestrant no es comparado contra ninguna de las terapias estándar. La metodología de realización de esta guía menciona en términos generales que sus recomendaciones se realizaron a raíz de una revisión sistemática realizada desde el 2008 hasta el 2015, cuyos desenlaces de interés incluyeron la secuencia de uso de terapias hormonales, la comparación de terapias hormonales con quimioterapia, terapia biológica dirigida y el tratamiento de mujeres menopáusicas. Para evaluar la calidad de la guía mencionan que se realizó una revisión interna a través del comité de guías de práctica clínica de ASCO y luego una revisión por pares, al ser publicado en el *Journal of Clinical Oncology*. En el material suplementario metodológico se reporta la evaluación de riesgo de sesgo de todos los ensayos considerados dentro de la evidencia de esta GPC; así como los criterios para elegir el tipo de recomendación, su fuerza y la calidad de la evidencia. Por último, se menciona que se utilizó la

metodología GLIDES con la finalidad de que las recomendaciones se pueden desarrollar sistemáticamente claras, transparentes y fáciles de implementar, basándose en la evidencia y en la evaluación de su calidad.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Scottish Medicines Consortium (SMC) – “fulvestrant (*Faslodex*)”, 2016 (31,32)

En agosto del 2008 publica un *SMC advice*,⁴ donde luego de evaluar el uso de fulvestrant como tratamiento para mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama que han recaído o progresado a tratamientos previos con antiestrógenos, decide no recomendar su uso por no haber probado ser más eficaz que los inhibidores de aromatasa (no se especifica qué tipo de inhibidor de aromatasa) utilizados en el contexto de falla con antiestrógenos (i.e., tamoxifen) y a pesar de ello, ser alrededor de cuatro veces más costoso que dichos inhibidores de aromatasa. Por otro lado, al momento que se realiza esta revisión todavía no se habían publicado resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evaluaran el uso de fulvestrant en pacientes que hubieran fallado al tratamiento con inhibidores de aromatasa no esteroideos.

Sin embargo, en febrero del 2016, luego de revisar nueva evidencia se publica la aprobación del uso de fulvestrant para la indicación previamente evaluada en el 2008. En esta revisión se toma en consideración los resultados de tres ensayos clínicos en los cuales se comparan distintas dosis de fulvestrant para el tratamiento de cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en mujeres que han fallado a terapia endocrina, tanto a inhibidores de aromatasa como antiestrógenos (el ensayo clínico de fase III aleatorizado, controlado y doble ciego CONFIRM(33); y dos ensayos de fase II aleatorizados, controlados y doble ciego FINDER I y FINDER II). Asimismo toma en consideración los resultados de un network meta-análisis provisto por la compañía desarrolladora del fármaco.

Adicionalmente, en esta nueva evaluación se toma en consideración el esquema de acceso a los pacientes *Patient Access Scheme* (PAS, por sus siglas en inglés), brindado por la compañía desarrolladora del fármaco AstraZeneca, el cual es evaluado de forma independiente a la evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC. Este esquema propuesto por la compañía farmacéutica es un acuerdo en relación al costo del tratamiento, el cual incluye un descuento en el costo y cuyo objetivo es que los pacientes puedan acceder de forma costo-efectiva al medicamento innovador que está siendo evaluado.

En el ensayo CONFIRM, el cual es utilizado en la evaluación realizada por SMC como principal evidencia para la eficacia, se encuentran diferencias en la sobrevida libre de

⁴ Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

progresión (6.5 meses versus 5.5 meses; HR: 0.80; IC95% 0.68-0.94; p=0.006) y en la sobrevida global (26.4 meses versus 22.3 meses; HR 0.81 IC95%: 0.69-0.96; nominal⁵ p=0.016), favoreciendo en ambos casos el uso de fulvestrant 500mg sobre fulvestrant 250mg. Hay que notar que el objetivo del ensayo CONFIRM es evaluar distintas dosis de mismo fármaco (i.e., fulvestrant) en pacientes que han recibido por lo menos una terapia previa con antiestrógeno o inhibidores de aromatasa como tratamiento de primera línea (no se especifica qué tipo de inhibidor de aromatasa). Así, dicho ensayo no compara el uso de fulvestrant con exemestano (el cual es el comparador de interés de la presente evaluación) ni con otra alternativa de terapia endocrina. Por lo tanto, no se incluye dentro de la evidencia de la presente evaluación.

En relación al network meta-análisis, se comparó el uso de fulvestrant 500mg para los desenlaces de eficacia y fulvestrant 250 para los de toxicidad. Se observó que fulvestrant 500 fue similar a exemestano, letrozol y anastrozol para todos los desenlaces, pero con una probabilidad a posteriori de ser el mejor tratamiento en término de sobrevida global, PFS y eventos adversos serios. Es de notar que las probabilidades *a posteriori* solo permiten generar hipótesis que luego deben ser probadas en ensayos clínicos donde se compare de manera directa las tecnologías de interés (head-to head). Asimismo, SMC observa que dicho network meta-análisis tiene varias limitaciones, como por ejemplo que los resultados obtenidos de fulvestrant 500mg se hayan obtenido de manera indirecta a través de fulvestrant 250mg, que una gran proporción de los pacientes incluidos en los ensayos no hayan recibido terapia previa antiestrogénica y que en el caso de exemestano y letrozol solo se haya utilizado un único estudio para cada uno.

Con respecto a los resultados obtenidos en el ensayo CONFIRM, SMC nota que hay si bien el riesgo instantáneo (HR) estimado para medir sobrevida global, resultó ser estadísticamente significativo a favor de la dosis de 500mg, el valor p reportado no es penalizado por el análisis interino realizado. Por otro lado, si bien el ensayo CONFIRM incluyó pacientes que hubiesen recibido terapia antiestrogénica o inhibidores de aromatasa como primera línea de tratamiento, es de notar que la aprobación de fulvestrant es realizada solo para pacientes que han recaído o progresado a terapia antiestrogénica (como tamoxifeno), no incluyendo a los pacientes que hubieran recaído o progresado a inhibidores de aromatasa, excluyendo una característica importante de la población de interés de nuestra pregunta PICO. Asimismo, a pesar que la SMC aprueba el uso de fulvestrant solo para los pacientes que hubiesen recaído o progresado a terapia antiestrogénica, la SMC nota que el ensayo CONFIRM, el cual es utilizado como una de las principales evidencias de eficacia, incluye una proporción importante de pacientes que solo había recibido inhibidores de aromatasa (31% del total).

⁵ No se toma en cuenta la penalización de análisis interino

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “*Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer*” – 2011 (34)

En diciembre del 2011 (revisada en el 2014) NICE publica una evaluación de tecnología sobre el uso de fulvestrant, como tratamiento alternativo a inhibidores de aromatasa, para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzando o metastásico. En esta evaluación NICE concluye no recomendar fulvestrant como un tratamiento alternativo a inhibidores de aromatasa en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásica con receptores estrogénicos positivos, cuya enfermedad ha recaído o progresado a terapia antiestrogénica.

La evidencia evaluada proviene principalmente, al igual que la evidencia considerada por la SMC, del ensayo CONFIRM fase III y los ensayos FINDER 1 y FINDER 2 de fase II. NICE nota que en el ensayo CONFIRM, el único comparador es el mismo fármaco pero en una dosis menor (500mg vs 250mg); y que a pesar de que la autorización para el uso de este fármaco se hizo para pacientes que hubiesen progresado a terapia antiestrogénica, una proporción importante de la población no había recibido dicha terapia previa y por lo tanto solo se debía analizar la subpoblación de pacientes tratadas con terapia antiestrogénica. Además, cabe mencionar que nuestra población de interés de la presente pregunta PICO considera a pacientes que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Por lo tanto, no encajaría dentro de la población de interés de la evaluación realizada por NICE. A pesar de esto, se evalúa la evidencia considerada por NICE, ya que, según lo revisado, en algunos ensayos que dicen incluir solo a pacientes que han recibido terapia antiestrogénica terminan incluyendo a pacientes que también han recibido o que solo han recibido inhibidores de aromatasa, como es lo que ocurre en el ensayo CONFIRM. En conclusión, con respecto al ensayo CONFIRM NICE nota que este 1) incluye a una población de estudio heterogénea con respecto al tratamiento previo utilizado, 2) solo evalúa fulvestrant a dosis de 500mg con respecto al mismo fármaco fulvestrant pero a una dosis menor y 3) solo se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, en relación al desenlace de tiempo de progresión, en el subgrupo que recibió terapia antiestrogénica pero no en el que recibió inhibidores de aromatasa. Así, NICE considera que el diseño del ensayo CONFIRM no permite demostrar que fulvestrant sea una alternativa válida al uso de inhibidores de aromatasa en pacientes postmenopáusicas que hayan recaído o progresado a terapia antiestrogénica.

Asimismo, NICE consideró un network meta-análisis provisto por la compañía desarrolladora del fármaco, donde se comparó fulvestrant 500mg versus fulvestrant 250mg, anastrozol y letrozol 2.5mg (dos inhibidores de aromatasa no esteroideos). En este network meta-análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la sobrevida global, de que fulvestrant 500mg fuese mejor que fulvestrant 250mg, anastrozol o letrozol 2.5mg. Por otro lado, sí se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en relación al tiempo hasta la progresión entre



fulvestrant 500mg y fulvestrant 250mg; y entre fulvestrant 250mg y anastrozol; sugiriendo que fulvestrant 500mg estaría asociado a un mayor tiempo hasta la progresión en comparación a fulvestrant 250mg y que por el contrario, anastrozol estaría asociado a un menor tiempo hasta la progresión en comparación a fulvestrant 250mg.

Con respecto a este network meta-análisis NICE nota que fulvestrant 500mg solo es comparado indirectamente con los otros tratamientos a través de fulvestrant 250mg. Además, nota que existe un alto grado de incertidumbre con respecto a los resultados obtenidos, debido al modelo paramétrico de sobrevida utilizado. Por último, en este meta-análisis no se compara fulvestrant con nuestro comparador de interés (exemestano), debido a que el principal criterio de inclusión fue que por lo menos el 70% de la población de los ensayos considerados para dicho meta-análisis fuera positivo a receptores de estrógeno. NICE menciona que dicho criterio excluyó a exemestano como posible comprador, sugiriendo que al momento en que se realizó este network meta-análisis los ensayos que incluían exemestano estaban compuestos por una proporción menor al 70% de pacientes positivos a receptores de estrógeno. Además, NICE observa que existe una alta heterogeneidad en los ensayos clínicos incluidos en dicho network meta-análisis. Finalmente, NICE concluye que el network meta-análisis está sujeto a riesgo de sesgo con respecto a la selección de los estudios incluidos.

El estudio fármaco-económico se realiza solo en relación a fulvestrant 500mg y anastrozol, calculado un estimado con considerable incertidumbre (ICER 35,000 libras esterlinas por QALY ganado cuantos PBI). Adicionalmente, fulvestrant no cumple los criterios de ser considerado un tratamiento que extiende la vida en el contexto de enfermedades terminales (i.e., *end-of-life*),⁶ ya que la esperanza de vida de los pacientes es de más de 24 meses. Por lo tanto, fulvestrant no resulta ser un tratamiento alternativo a inhibidores de aromatasa costo-efectivo.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Chia et al., 2008 – “The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer”
Ensayo clínico de fase III (EFECT).

Este ensayo fue internacional, aleatorizado, controlado y doble ciego. Su objetivo fue comparar la eficacia y tolerabilidad de fulvestrant con exemestano, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzando o metastásico con

⁶ Tratamiento que extienda la vida en el contexto de enfermedad terminal o *life-extending, end-of-life treatment*, dentro del servicio de salud del Reino Unido y Gales, toma en consideración: 1) tener una expectativa de vida menor a 24 meses, 2) que el tratamiento ofrezca un ganancia de al menos 3 meses de sobrevida global, y que existan menos de 1000 pacientes que requieran dicho tratamiento.

receptores hormonales positivos cuya enfermedad hubiese progresado a terapia con inhibidores de aromatasa no esteroideos (recaída durante terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa no esteroideos o dentro de los seis meses luego de haber discontinuado tratamiento). Este ensayo tuvo dos brazos: fulvestrant cuya dosis fue de 500mg el primer día, 250 mg el día 14, 250mg el día 28 y luego 250mg cada 28 días. El brazo de exemestano consideró una tableta de 25mg diaria. Al ser doble ciego y controlado se dieron los respectivos placebos a cada brazo (el placebo en pastilla al brazo de fulvestrant y el placebo en inyección intramuscular al grupo de exemestano).

Incluyeron a mujeres post-menopáusicas (definido como mujeres mayores de 60 años o de mayores de 45 pero con más de 12 meses de amenorrea, niveles de la hormona foliculo estimulate en el rango post-menopáusico o con ooforectomía bilateral); con cáncer de mama con receptores hormonales positivos ya sea de estrógeno o progesterona; estatus de funcionalidad según la OMS⁷ de 0-2; esperanza de vida de al menos tres meses y la presencia de por lo menos una lesión medible o no medible, pero si evaluable. Se aceptó haber recibido máximo un régimen de quimioterapia previo. Por otro lado, se excluyeron a todas las pacientes con enfermedad visceral metastásica con riesgo de muerte; con metástasis cerebral o leptomeníngea; terapia citotóxica o radiación en las últimas cuatro semanas previas al inicio del ensayo; que tuvieran historia de predisposición a sangrado o necesidad de anticoagulantes; o haber recibido fulvestrant o exemestano previamente.

Se aleatorizó un total de 639 pacientes, provenientes de 138 centros a nivel mundial (351 para fulvestrant y 342 para exemestano). Todas las pacientes asignadas al grupo de fulvestrant recibieron su respectivo tratamiento. Al momento de analizar los resultados, de los 351 pacientes del grupo de fulvestrant, 37 aún seguían recibiendo tratamiento, mientras que 314 ya habían discontinuado tratamiento por algún motivo, de esos 314 pacientes 119 fueron eventos de muerte registrados. Por otro lado, en el grupo de exemestano, dos pacientes no recibieron tratamiento y de las 340 pacientes que sí recibieron, discontinuaron tratamiento 312, de los cuales 117 presentaron eventos de muerte registrados. Todas las características basales estuvieron balanceadas menos el ser positivos a ambos receptores hormonales (i.e., estrógeno y progesterona), se observó una mayor proporción de dichas pacientes en el grupo que recibió fulvestrant.

Sobrevida global

Este desenlace fue considerado secundario para el ensayo y se definió como el tiempo hasta la muerte en más del 50% de pacientes que murieron dentro de ambos grupos. Debido que al momento en que se realizó en análisis solo habían muerto el 34% de los pacientes no se evaluó este desenlace.

⁷ También conocido como la escala de funcionalidad o *Performance STATUS* ECOG por sus siglas en inglés: Eastern Cooperative Oncology Group

Tiempo hasta progresión

Este fue considerado el desenlace primario del estudio, definido como días desde la aleatorización hasta la progresión objetiva de la enfermedad según RECIST (en el caso que la paciente muriera dentro de los seis meses de su última evaluación, esta muerte se consideró como evento de progresión. Asimismo, si no se observó progresión hasta el cierre administrativo, el tiempo de la paciente se contabilizó hasta su última evaluación). Le mediana de progresión fue de 3.7 meses para ambos grupos con un HR de 0.96 (IC95%: 0.82-1.13; valor $p=0.6531$)

El análisis multivariado consideró la edad, el número de terapias hormonales recibidas previamente, el tipo de receptor hormonal, enfermedad visceral, enfermedad medible o no, y sensibilidad o resistencia a inhibidores de aromatasa no esteroideos; estimando un HR de 0.97 (IC95%: 0.82-1.14; valor $p=0.70$).

Respuesta objetiva

Se definió como la mejor respuesta global de la paciente, ya sea con respuesta completa o respuesta parcial confirmada según RECIST. LA respuesta objetiva global se dio en el 7.4% del grupo de fulvestrant y en el 6.7% del grupo de exemestano, con un OR de 1.12 (IC95%: 0.58-2.19; valor $p=0.736$).

Calidad de vida

Se evaluó usando el instrumento FACT-ES, el cual está diseñado para realizar una evaluación funcional de la terapia para el cáncer, evaluando específicamente una sub-escala que incluye los síntomas asociados a terapia endocrina (tales como bochornos, sudores, cambios de ánimo, etc); y el TOI (el índice de desenlaces del ensayo). Luego la diferencia obtenida fue evaluada utilizando un modelo mixto lineal generalizado, considerando las siguientes covariables: edad, el número de terapias hormonales recibidas previamente, el tipo de receptor hormonal, enfermedad visceral, enfermedad medible o no y sensibilidad o resistencia a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Se menciona que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de fulvestrant y exemestano.

Eventos adversos

Se presentaron usando la terminología de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, por sus siglas en inglés), se predefinieron ocho eventos adversos considerados relevantes para terapia endocrina y se analizó su asociación al grupo de tratamiento usando la prueba exacta de Fisher con un nivel de significancia del 5%. Del total de pacientes en el grupo de fulvestrant, solo el 2% discontinuó el tratamiento por eventos adversos, y del grupo de exemestano el 2.6%. La proporción de eventos serios adversos fue bastante baja de 1.1% para el grupo de fulvestrant y de 0.6% para el grupo de exemestano. No se reportaron muertes asociadas a los eventos adversos de los fármacos. La incidencia de trombosis venosa fue de 1.1% para el grupo de fulvestrant y 0.9% para el grupo de exemestano. Por último, las proporciones de todos



los eventos evaluados fueron similares en ambos grupos, a excepción del bochorno y la fatiga, cuyas proporciones fueron mayores en el grupo de exemestano (8.8 vs 11.5 y 6.3 vs 10.0%, respectivamente). No se reportan los valores p.

Este ensayo incluyó pacientes que se ajustan a la población de la pregunta PICO de interés, mujeres que habían recibido previamente terapia endocrina con inhibidores de aromatasas no esteroideos. Sin embargo, cabe notar que en este ensayo también se aceptaron pacientes que hubieran recibido previamente quimioterapia a título adyuvante (alrededor del 45%) o para enfermedad avanzada (alrededor del 20%), para estos últimos, no se menciona la razón por la cual se discontinuó la quimioterapia. Asimismo, este ensayo también incluye alrededor del 60% de pacientes que habían recibido más una línea de tratamiento con terapia endocrina. Por otro lado, al momento en que se realizó este ensayo se usó una dosis de uso de 500mg el primer día y 250mg en el día 14, 250mg el día 28 y luego 250mg cada 28 días. Sin embargo, actualmente la dosis de uso es de 500mg en los días 1, 15 y 29, con dosis de mantenimiento de 500mg mensual.

Este ensayo fue financiado por la empresa desarrolladora del fármaco Astra Zeneca, lo que incrementa el riesgo de sesgo de los resultados obtenidos y por lo cual es necesario estar más atentos a que la metodología del ensayo asegure la validez interna de sus resultados. Así, con respecto a su metodología, este ensayo fue aleatorizado, doble ciego y controlado. Además, no se observó un reporte selectivo de resultados y el análisis de los datos se realizó en la población por intención a tratar. Dejando de lado el conflicto de interés de financiamiento, todas estas características de la metodología del ensayo, previamente mencionadas, indicarían que el riesgo de sesgo de este ensayo es bajo. Sin embargo, no se menciona el proceso de aleatorización ni de ocultamiento de asignación, lo que genera incertidumbre en relación a si se realizó de manera apropiada. No se detalla de forma clara la proporción de pérdidas en el seguimiento ni sus motivos, pero según lo observado en el diagrama CONSORT, sí se observa que la proporción de pacientes desde el inicio al final del estudio es similar para ambos brazos.

En conclusión, el ensayo EFFECT, a pesar de tener la limitación de no utilizar la dosis actualmente recomendada, resulta ser un ensayo clínico de fase III que además de ajustarse de forma precisa a la pregunta PICO de interés de la presente evaluación, presenta un diseño metodológicamente adecuado. En dicho ensayo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a los desenlaces de beneficio clínico medidos, tales como tiempo hasta la progresión, respuesta objetiva y calidad de vida. Además, se observa que los eventos adversos reportados son similares entre ambos grupos.



Johnston et al., 2013 – “*Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial*” Ensayo clínico de fase III (SoFEA)(35).

Este ensayo fue multicéntrico (dentro de los países de UK y Corea del Sur), doble ciego/abierto, aleatorizado y controlado. Se estratificó por centro de ensayo y por uso previo de inhibidores de aromatasa no esteroideos. El objetivo de este ensayo fue evaluar la máxima terapia doble dirigida con fulvestrant en combinación con una continua privación de estrógenos, en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos, que hubiesen recaído y progresado a terapia previa con inhibidores de aromatasa no esteroideos. El ensayo tuvo tres brazos: fulvestrant más anastrozol, fulvestrant más placebo, y exemestano. Dentro de los brazos de fulvestrant (i.e., fulvestrant + anastrozol y fulvestrant + placebo) el ensayo fue doble ciego; sin embargo entre los brazos de fulvestrant y exemestano el ensayo fue abierto. El ensayo realizado en los centro de UK fue financiado por *The Royal Marsden NHS Foundation Trust* y el Instituto de investigación de cáncer de UK. Por otro parte, el ensayo realizado en los centros de Corea del Sur fue financiado por la empresa desarrolladora del fármaco, AstraZeneca.

Se incluyó mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzando o metastásico positivo a receptores hormonales de estrógeno, progesterona o ambos, que hubieran recaído o progresado luego de tratamiento con inhibidores de aromatasa no esteroideos. Este tratamiento tenía que haber sido recibido por lo menos 12 meses como tratamiento adyuvante o como primera línea de tratamiento para enfermedad localmente avanzando o metastásica por un periodo mínimo de seis meses. Asimismo, las pacientes incluidas tenían que presentar funciones renales, hepáticas y hematológicas adecuadas y tener un estatus de funcionamiento (i.e., *WHO performance status*) 0-2. También se aceptó pacientes que estuvieran recibiendo bisfosfonatos por lo menos seis meses o que fueran a recibir por metástasis ósea, pacientes que hubieran recibido previamente tamoxifeno y quimioterapia como adyuvancia o neoadyuvancia, o pacientes que hubieran recibido quimioterapia como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, seguido por un inhibidor de aromatasa no esteroideo por lo menos seis meses. Por otro lado, se excluyó a todas las pacientes cuya enfermedad visceral hubiese progresado rápidamente, que tuvieran otras neoplasias en los últimos 5 años, exceptuando carcinoma de cérvix y carcinoma de la piel de células basales o escamosas. También se excluyeron pacientes con trombocitopenia o que hubiesen recibido tratamiento sistémico con corticoesteroides por más de 15 días en las 4 semanas previas a la aleatorización.

Se calculó un total de 750 pacientes y 440 eventos de progresión para encontrar diferencias en la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en ingles) de 5.5 a 7.5 meses dentro de los grupos con fulvestrant (i.e., entre anastrozol y placebo) y para



encontrar diferencias en la sobre vida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) de 4.0 a 5.5 meses entre los grupos de fulvestrant en comparación a los de exemestano. Con un nivel de significancia de 5%, dos colas, 90% de poder y un seguimiento mínimo de 6 meses. En total el ensayo, considerando UK y Korea del Sur, incluyeron 723 pacientes (698 de UK y 25 de Korea del Sur, aleatorizados en una razón de 1:1:1, para recibir fulvestrant más anastrozol (F+A) (n=243), fulvestrant más placebo (F+P) (n=231) y exemestano (E) (n=249). Las pacientes de los grupos con fulvestrant, recibieron 500mg de fulvestrant intramuscular el primer día, seguido de 250mg en los días 15 y 29 y 250mg de dosis de mantenimiento cada 28 días. anastrozol (1mg), placebo y exemestano (25mg) se dieron vía oral una vez al día. En el grupo F+A, dos paciente no iniciaron tratamiento, de los 241 que sí iniciaron (sin considerar progresión o muertes), siete discontinuaron por eventos adversos y siete por decisión del paciente o investigador; en el grupo F+P, una paciente no recibió tratamiento, de los 230 que sí recibieron (sin considerar progresión o muertes), ocho discontinuaron por eventos adversos y siete por decisión del paciente o el investigador; y en el grupo E, dos no recibieron tratamiento, de los 247 que sí recibieron (sin considerar progresión o muertes), nueve discontinuaron por eventos adversos y nueve por decisión del paciente o el investigador.

Sobrevida global

Este estudio no tuvo como desenlace principal evaluar la sobrevida global, definido como tiempo de aleatorización hasta muerte por cualquier causa. El análisis se realizó en la población por intención a tratar con una mediana de PFS para el grupo F+A de 20.2 (IC95% 17.2-22.5) meses, para el grupo F+P de 19.4 (IC95% 16.8-22.8) meses y para el grupo E 21.6 (IC95% 19.4-23.9) meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos comparados, el grupo F+A vs F+P se estimó un HR de 0.95 (IC95%: 0.76-1.17; valor p *long rank*=0.61) y para el grupo F+P vs E se estimó un HR de 1.05 (IC95%:0.84-1.29; valor p *long rank*=0.68).

Sobrevida libre de progresión

Fue el desenlace principal de este estudio, el cual se definió como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad (según RECIST), aparición de nuevos sitios de enfermedad, aparición de una segunda neoplasia (si es que un cambio tratamiento sistémico fue necesario) o muerte por cualquier causa. Se compararon el grupo F+A versus el grupo F+P y el grupo F+P vs el grupo E. La mediana de seguimiento fue de 37.9 (IQR: 23.1-50.8) meses, se obtuvieron 689 eventos de progresión. El análisis se realizó en la población por intención a tratar con una mediana de PFS del grupo F+A fue de 4.4 (IC95%: 3.4-5.4) meses, la del grupo F+P fue de 4.8 (IC95%:3.6-5.5) meses y la del grupo E 3.4 (IC95%3.0-4.6). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos comparados, del grupo F+A vs F+P con un HR: de 1.00 (IC95%:0.83-1.21; valor p *long rank* =0.56) y del grupo F+P vs E con un HR de 0.95 (IC95%:0.79-1.14; valor p *long rank* =0.56). Se observaron resultados similares luego de ajustar por tipo de

diagnóstico hasta la primera recaída, número de lugares con enfermedad y por momento y tiempo de tratamiento con inhibidores de aromatasa no esteroideos. (F+A vs F+P: HR 1.05; IC96% 0.87-1.26; valor p= 0.62 y F+P vs E: HR 0.92; IC95% 0.77-1.11; valor p=0.41).

Respuesta objetiva

Proporción de repuesta completa o parcial (según RECIST) obtenida durante el tratamiento del ensayo. Se realizó el análisis en la población por intención a tratar, 18 (7%) de las pacientes que recibieron F+A presento una respuesta objetiva, de las cuales 17 fueron respuestas parciales y una fue una respuesta completa; 16 (7%) del grupo de F+P presentaron una respuesta objetiva parcial; y 9(4%) del grupo E obtuvo una respuesta objetiva, dos respuestas completas y siete parciales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en el grupo de F+A vs F+P (p=0.88) ni en el grupo de F+P vs E (p=0.27). Es de notar que solo el 77% de las pacientes tenía enfermedad medible, dentro de estas pacientes tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre F+A vs F+P (p=1.00) ni entre F+P vs E (p=0.15). Los valores p reportados se obtuvieron de la prueba exacta de Fisher.

Calidad de vida

No se mencionan dentro de los desenlaces a evaluar.

Eventos adversos

La toxicidad se evaluó mensualmente durante los primeros seis meses y luego cada tres meses hasta terminado el tratamiento. Se utilizó el NCI CTC para gradar los eventos adversos. Los análisis incluyeron a todos los pacientes que hubieran recibido por lo menos una dosis, se reportó el evento adverso de mayor grado y se analizó utilizando la prueba exacta de Fisher. Se reportaron 87 eventos adversos serios, de los cuales tres fueron eventos sospechas no esperados, uno en el grupo de F+A y dos en el grupo F+P, 11 fueron reacciones adversas serias, seis en el grupo de F+A, tres en el grupo de F+P y 2 en el grupo E. Los eventos de grado 3 y 4 fueron raros, de los cuales artralgia, letargia y nausea o vomito fueron los más comunes. Solo se encontraron diferencias estáticamente significativas en la frecuencia de disnea y dolor de cualquier grado entre el grupo de F+A en comparación al grupo F+P.

Este ensayo, incluye un total de tres grupos a comparar, de los cuales solo dos grupos permiten evaluar la comparación de interés entre fulvestrant y exemestano. El cálculo de tamaño de muestra consideró estas comparaciones múltiples. Sin embargo, no se menciona que la comparación de más de dos grupos se tomara en consideración en el nivel de significancia de los análisis. Por otro lado, este ensayo no solo incluye a pacientes que han progresado a terapia endocrina con inhibidores de aromatasa no esteroideos, sino también a pacientes que han progresado a terapia endocrina antiestrogénica (alrededor del 70%) ya sea a título adyuvante o como primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada o metastásica. Asimismo, también se

permitieron pacientes que hubiesen recibido quimioterapia a título neoadyuvante, adyuvante o como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica, seguido del inhibidor de aromatasa no esteroideo. A pesar de todas estas limitantes del estudio, es importante notar que el 81% de la población había recibido terapia endocrina con inhibidores de aromatasa no esteroideos para enfermedad avanzada o metastásica, proporción de la población que encaja dentro de nuestra pregunta PICO de interés, situación diferente al ensayo CONFIRM en el que esta proporción represento solo el 30% de la población estudiada, además e no considerar al comparador de interés.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge la mejor evidencia disponible hasta Julio del 2016 con relación a la eficacia y seguridad del uso fulvestrant en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que han progresado a tratamientos previos con inhibidores de aromatasa no esteroideos. La evidencia incluida en el presente dictamen proviene de dos guías de práctica clínica que abordan el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos: La GPC de NCCN actualizada al 2016 y la guía publicada por ASCO en el 2016 sobre terapia endocrina. Asimismo, se incluyen dos evaluaciones de tecnologías sanitarias, una realizada por SMC en el 2016 y otra por NICE en el 2011, revisada en el 2014. Por último, se incluyen dos ensayos clínicos de fase III, el SoFEA realizado en el Reino Unido y en Corea se Sur y publicado en forma conjunta por Johnson et al. en el 2013 y el ensayo EFFECT publicado por Chia et al. en el 2008.

Así, las dos guías de práctica clínica mencionan el uso de fulvestrant en monoterapia, como una alternativa de terapia endocrina para el tratamiento de cáncer de mama con receptores hormonales positivos en mujeres post-menopáusicas. Sin embargo, en la guía de NCCN, no se diferencia en tratamiento de primera con el de segunda línea y la evidencia utilizada para dicha recomendación es considerada como evidencia de baja calidad. Esta recomendación se basa en el ensayo S0226, cuyo objetivo fue evaluar el beneficio de añadir fulvestrant al inhibidor de aromatasa no esteroideo anastrozol, como tratamiento de primera línea (comparado con el anastrozol solo). A pesar de que en este estudio se encuentra una mejora significativa en el tiempo de progresión a enfermedad al añadir fulvestrant, la NCCN también consideró los ensayos FACT y SoFEA, donde, contrario a lo observado en el ensayo S0226, no se encuentra beneficio en añadir fulvestrant a la terapia estándar de inhibidor de aromatasa anastrozol. Se debe de tener en cuenta que el ensayo FACT, al igual que el ensayo S0226, fueron diseñados para evaluar el uso de fulvestrant más anastrozol como tratamiento de primera línea; a diferencia del ensayo SoFEA que se realizó para evaluar el uso de fulvestrant como tratamiento de segunda línea.

Por otro lado, en la guía para el tratamiento endocrino realizada por ASCO, sí se diferencia el tratamiento de primera con el de segunda línea y se recomienda el uso de fulvestrant (específicamente 500mg) tanto para la dosis inicial como para la de mantenimiento. Esta recomendación es fuerte y se basa en evidencia de alta calidad. Sin embargo, es necesario notar que la evidencia usada para dicha recomendación se basa en el ensayo CONFIRM, en el cual se evaluó el uso de fulvestrant 500mg en comparación a fulvestrant 250mg, observando una mejora estadísticamente significativa en su desenlace principal de sobrevida libre de progresión. Es importante notar que si bien en este ensayo se observa un beneficio significativo en la PFS, este es en relación al mismo uso de fulvestrant pero a una dosis menor. Por lo tanto, la fuerte recomendación del uso de fulvestrant 500mg como terapia de segunda línea no

se basa en que esta haya probado ser mejor que otras terapias endocrinas, ya que se compara contra sí misma a una dosis menor. Asimismo, NCCN en la discusión de la versión actualizada de su GPC también menciona los resultados de este ensayo pero no modifica la gradación de su recomendación.

En relación a las evaluaciones de tecnologías sanitarias incluidas, las recomendaciones son heterogéneas. La SMC luego de decidir no recomendar el uso de fulvestrant en el 2008, cambia de opinión y decide hacer la recomendación de uso en el año 2016. Por el contrario, NICE en el 2012 decide no recomendar el uso de fulvestrant y mantiene esta decisión hasta el 2014, que fue su último año de revisión mencionado en las actualizaciones. Si bien la publicación de SMC es más actualizada, la principal evidencia de eficacia y seguridad utilizada por ambas instituciones evaluadoras, en la que basan su decisión, es la misma. Sin embargo, en relación a la evaluación de costo-efectividad, la SMC, a diferencia de NICE, toma en consideración el PAS, el cual, como se mencionó previamente, en un descuento sobre el costo del fármaco propuesto por la compañía desarrolladora de este. La principal fuente de evidencia, sobre eficacia y seguridad, utilizada en ambas evaluaciones se basa en el ensayo de fase III CONFIRM y es reforzado por dos ensayos de fase II FINDER 1 y FINDER 2. El ensayo CONFIRM no se incluye en la presente evaluación ya que tuvo como objetivo evaluar fulvestrant 500mg versus fulvestrant 250mg. Además en ambas revisiones se evalúa también un network meta-análisis proporcionado por la industria desarrolladora del fármaco, cuya finalidad es poder comparar fulvestrant versus otras terapias endocrinas alternativas. En ambos network meta-análisis consideradas no se encuentran diferencias entre fulvestrant y otras terapias en relación a la supervivencia global. En el network meta-análisis considerado por NICE no se evalúa fulvestrant en comparación con exemestano (nuestro comparador de interés del presente dictamen) debido a que el ensayo que evalúa fulvestrant versus exemestano no cumple con el criterio de inclusión del network meta-análisis de porcentaje mínimo de pacientes con receptores estrogénicos positivos. Con relación al network meta-análisis considerado por la SMC, si bien dentro de la evaluación se incluye exemestano como comparador, SMC concluye que dicho network meta-análisis presenta una serie de limitaciones importantes. Por lo tanto, ninguna de estas dos evaluaciones incluye evidencia que permita responder de manera precisa la pregunta PICO de interés del presente dictamen. A pesar de ello, ambas evaluaciones se incluyen como parte de la evidencia del presente dictamen, ya que la pregunta de interés de dichas evaluaciones es bastante similar y es por eso mismo que tanto SMC y NICE critican que el ensayo CONFIRM, utilizado como evidencia principal de eficacia de fulvestrant, no evalúe fulvestrant en relación a otra terapia endocrina alternativa; y que además exista heterogeneidad con algunas de las características de interés de la población incluida (como el tratamiento previo recibido). Por lo tanto, adicionalmente a las limitaciones identificadas y mencionadas por SMC y NICE, se considera que la evidencia utilizada no ayuda a contestar la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



Finalmente, los únicos dos ensayos identificados hasta la fecha, que se ajustan a la necesidad expresada en la pregunta PICO de interés, son el SoFEA y el EFECT. Ambos ensayos clínicos de fase III, controlados aleatorizados y doble ciego. Sin embargo, el ensayo SoFEA tiene tres brazos, en los cuales solo hay doble cegamiento entre los brazos de fulvestrant (fulvestrant con anastrozol vs fulvestrant con placebo), el tercer brazo de este ensayo es con exemestano, el cual, según lo reportado, solo se comparó contra el brazo de fulvestrant más placebo. Sin embargo, en la comparación de estos brazos no existe cegamiento. Por lo tanto, si bien el ensayo SoFEA es descrito como un ensayo doble ciego, para la comparación de interés del presente dictamen este ensayo es abierto. Adicionalmente, a dicha limitación, el ensayo SoFEA al ser un ensayo con tres brazos de tratamiento presenta tres comparaciones bidireccionales distintas de los mismos datos. Esto se debe porque a medida que incrementas el número de brazos, incrementas el número de comparaciones, lo que puede llevar a caer en un error tipo I. Una forma de compensar las múltiples comparaciones es utilizando un factor de corrección como Bonferroni. Es de notar, que existe cierto debate sobre el uso de factores de corrección como el de Bonferroni ya que se cree que este podría aumentar la probabilidad, de por el contrario, caer en un error de tipo II. Por lo tanto, es necesario que dentro de la descripción de los resultados se mencione la consideración y la decisión con respecto a realizar o no dicha corrección según el diseño del estudio. En este ensayo no se explicita ni justifica la decisión de no haber realizado una corrección por múltiples comparaciones, lo que podría hacer creer que la necesidad de dicha corrección no fue siquiera tomada en consideración. Sin embargo, ya que las múltiples comparaciones en este ensayo solo son con respecto a tres grupos, de ser considerada la corrección de Bonferroni, el nivel de significancia solo pasaría de 0.05 a 0.016.

Por otro lado, el ensayo EFECT es el ensayo que más se ajusta a nuestra pregunta PICO de interés y el que a su vez es más sólido metodológicamente, con un riesgo de sesgo bajo. En dicho ensayo no se llega a observar un beneficio en el desenlace principal de tiempo hasta la progresión, ni en desenlaces secundarios como la tasa de respuesta objetiva o la calidad de vida. Por otro lado, en este ensayo si bien la sobrevida global es considerada un desenlace secundario, esta no llega a evaluarse ya que sus eventos no llegan al 50% de la población incluida en el periodo de seguimiento. Asimismo, cabe notar que las dosis evaluadas son distintas a las aprobadas actualmente luego del ensayo CONFIRM 500mg, donde se prueba una mejor PFS que con la dosis de 250mg. Por último, con respecto a los eventos adversos tampoco hubo diferencias importantes, las proporciones de todos los eventos fueron bastante similares, con una proporción de eventos serios baja de 1.1% para el grupo de fulvestrant y de 0.6% para el grupo de exemestano. De igual manera tampoco se observó un porcentaje elevado de discontinuación de tratamiento por eventos adversos (ambos alrededor del 2%). Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre bochorno y fatiga, cuya proporción fue mayor en el grupo de exemestano (8.8 vs 11.5 y 6.3 vs 10.0%, respectivamente); sin embargo, no se reportan los valores p.

En resumen, las recomendaciones de las dos GPC consideradas difieren en el grado de recomendación debido a que la evidencia que consideran para la gradación es distinta. La guía NCCN es la única que considera uno de los dos ensayos que se ajustan a la pregunta PICO de interés de este dictamen y tomando en consideración dicha evidencia decide recomendar el uso de fulvestrant con un bajo nivel de evidencia.

Las dos evaluaciones de tecnología sanitarias usan como principal evidencia el ensayo CONFIRM, el mismo ensayo que usa la guía de ASCO como evidencia para recomendar fuertemente el uso de fulvestrant (específicamente de 500mg). La limitación de este ensayo, la cual es observada en ambas evaluaciones de tecnología, es que fulvestrant 500mg es comparado con fulvestrant 250mg y no contra otra terapia endocrina alternativa. Por lo tanto, si bien en este ensayo, a comparación de los demás ensayos que evalúan fulvestrant, se encuentran diferencias en la sobrevida libre de progresión estadísticamente significativas entre fulvestrant 500mg y fulvestrant 250mg (favoreciendo la dosis de 500mg), en pacientes que han recaído o progresado a terapia endocrina previa, lo que podría hacer creer que fulvestrant 500mg es mejor, en términos de eficacia, en comparación a otras terapias endocrinas. Sin embargo, es necesario notar que en realidad fulvestrant 500mg es comparado contra sí mismo a una dosis menor y no contra otro tratamiento alternativo. Esto es notado por NICE, y es parte por ello que decide no recomendar su uso, ya que fulvestrant no supone un beneficio clínico frente a otras terapias endocrinas en términos de sobrevida global, tiempo hasta la enfermedad o la sobrevida libre de progresión. Además, NICE también nota que la población incluida es heterogénea con respecto al uso de segunda línea para la cual se evalúa fulvestrant. Por el contrario, SMC sí aprueba su uso, sin embargo, es de notar que primero lo desaprueba, pero cambia esta decisión en parte a que la compañía desarrolladora del fármaco ofrece un descuento en el costo del fármaco a través del esquema PAS.

Por último, de los dos ensayos que ayudan a responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el ensayo EFECT, el cual compara fulvestrant con exemestano, es el que se ajusta de manera más precisa a la pregunta PICO, siendo metodológicamente sólido y con un riesgo de sesgo bajo. En dicho ensayo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los desenlaces de interés de la presente pregunta PICO. Por otro lado, cabe notar que a pesar de que el ensayo SoFEA tiene un mayor riesgo de sesgo, en este ensayo también existe consistencia con relación a los resultados obtenidos en el EFECT, apoyando que no existen diferencias entre fulvestrant y exemestano en su uso como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que han progresado a terapia antiestrogénica (como tamoxifen) o a inhibidores de aromatasa no esteroideos (como anastrozol). Por lo tanto, a la fecha se considera que no existe evidencia que apoye que el uso de fulvestrant suponga un beneficio en el tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de mama

metastásico con receptores hormonales positivos, frente a exemestano, el cual es un inhibidor de aromatasas esteroideo que se encuentra dentro del peticionario farmacológico de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta Julio del 2016 para el uso fulvestrant en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que han progresado a tratamientos previos con inhibidores de aromatasa no esteroideos.
- Existen pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que progresan a terapia hormonal estándar con inhibidores de aromatasa no esteroideos, en quienes la quimioterapia no está indicada, dejando limitadas alternativas para su tratamiento. En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con exemestano, un inhibidor de aromatasa esteroideo, por lo tanto es necesario probar que fulvestrant es una alternativa superior a exemestano en relación a los desenlaces considerados en el presente dictamen.
- Fulvestrant, es una alternativa de terapia hormonal se segunda línea. Sin embargo, esta no ha probado ser mejor que exemestano para ninguno de los desenlaces de interés, a pesar de ello, el costo de este medicamento es considerablemente elevado en relación al que actualmente se encuentra en el petitorio farmacológico de EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de fulvestrant para el tratamiento endocrino de cancer de mama con receptores hormonales positivos metastásico en mujeres post-menopaúscas no tributarias a quimioterapia que han progresado a terapia con inhibidores de aromatasa no esteroideos.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar la alternativa de inhibidores de aromatasa esteroideos como exemestano que en la actualidad se encuentra a disposición en el petitorio farmacológico de EsSalud.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. UPTODATE. Breast cancer-Introduction [Internet]. 2014. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=machineLearning&search=breast+cancer&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H528513260#H528513260>
2. CDC - Breast Cancer Statistics [Internet]. [cited 2016 Jun 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/>
3. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment | Early-and-locally-advanced-breast-cancer | Information for the public | NICE [Internet]. 2009 [cited 2015 Oct 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80/ifp/chapter/early-and-locally-advanced-breast-cancer>
4. Dirección General de Epidemiología - Ministerio de salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 [Internet]. 2013. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
5. Blanca Castro Quiroz. Cáncer de mama perspectivas de gestión en ESSALUD [Internet]. 2013. Available from: http://www.paho.org/per/images/stories/FtPage/2013/Perspectivas-gestion-ESSALUD_Blanca-Castro.pdf?ua=1
6. Jin X, Mu P. Targeting Breast Cancer Metastasis. Breast Cancer Basic Clin Res. 2015 Sep 1;9(Suppl 1):23–34.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet Lond Engl. 2005 May 14;365(9472):1687–717.
8. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. Cancer. 2007 Sep 1;110(5):973–9.
9. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005 Oct 15;104(8):1742–50.

10. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SMM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Curr Med Chem*. 2013;20(5):596–604.
11. Hormonal Therapy for Treating Breast Cancer [Internet]. Breastcancer.org. [cited 2016 Jul 18]. Available from: <http://www.breastcancer.org/treatment/hormonal>
12. Riggins RB, Bouton AH, Liu MC, Clarke R. Antiestrogens, aromatase inhibitors, and apoptosis in breast cancer. *Vitam Horm*. 2005;71:201–37.
13. UPTODATE. Treatment of metastatic breast cancer [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 18]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-breast-cancer-beyond-the-basics#H1>
14. National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Managing advanced breast cancer - NICE Pathways [Internet]. [cited 2016 Jul 18]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer#path=view%3A/pathways/advanced-breast-cancer/managing-advanced-breast-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-hr-and-her2--pos-neg>
15. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 May 23;
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer [Internet]. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
17. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Jun;18(11):2234–44.
18. Fulvestrant - Chemocare [Internet]. [cited 2016 Jun 13]. Available from: <http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/fulvestrant.aspx>
19. Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, Anderson E, Rayter Z, Dowsett M, et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5, (10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res*. 2001 Sep 15;61(18):6739–46.



20. UPTODATE. Fulvestrant-Drug information [Internet]. 2016. Available from: http://www.uptodate.com/contents/fulvestrant-drug-information?source=search_result&search=fulvestrant&selectedTitle=1~12
21. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2016 Jul 6]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo
22. European Medicines Agency - Find medicine - Faslodex [Internet]. [cited 2016 Jun 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000540/human_med_000786.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
23. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [cited 2016 Jun 14]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>
24. DIGEMID. Buscador de Precios de Medicamentos [Internet]. [cited 2016 Jun 14]. Available from: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=1932*3&total=1*1&con=250mg/5mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=FA SLODEX*250mg/5mL*Inyectable
25. Graham J, Pitz M, Gordon V, Grenier D, Amir E, Niraula S. Clinical predictors of benefit from fulvestrant in advanced breast cancer: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2016 Apr;45:1–6.
26. Cope S, Ouwens MJNM, Jansen JP, Schmid P. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013 Apr;16(2):403–17.
27. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Mar;73(3):220–7.
28. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 May;115(2):255–68.



29. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version2.2016. 2016.
30. Mehta AI, Brufsky AM, Sampson JH. Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: circumventing the blood-brain barrier. *Cancer Treat Rev.* 2013 May;39(3):261–9.
31. Scottish Medicines Consortium fulvestrant (Faslodex®) [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/114_04_fulvestrant_Faslodex/fulvestrant__Faslodex__
32. Scottish Medicines Consortium fulvestrant (Faslodex) [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/114_04_fulvestrant_Faslodex/fulvestrant_Faslodex_Resubmission
33. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4594–600.
34. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239?unlid=753018586201642593355>
35. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):989–98.

