



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 002-2021

FULVESTRANT 250mg/ 5ml inyectable

TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOSPAUSICAS CON
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO
RECEPTOR HORMONAL POSITIVO, CUYA ENFERMEDAD
PRESENTA RECURRENCIA DURANTE O DESPUES DEL
TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ANTIESTROGENOS.

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos
para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional
Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, agosto del 2021.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – URM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Fulvestrant 250mg/ 5ml inyectable. Tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo, cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 002-2021. Lima, Agosto de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	4
II. DATOS DEL MEDICAMENTO	4
III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
a. PREGUNTA CLÍNICA	4
b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	5
a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA	5
V. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR: FULVESTRANT 250 mg / 5MI	11
a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	11
b. MECANISMO DE ACCIÓN	12
c. DOSIS	12
VI. TRATAMIENTO CON FULVESTRANT	12
a. SUMARIOS	12
VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	16
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS	16
b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO	17
c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (ETS)	19
VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	20
a. ENSAYOS CLINICOS	20
b. AGENCIAS REGULADORAS	21
c. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	21



IX. COSTOS	21
a. ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS	21
X. RESUMEN	22
XI. CONCLUSIÓN	24

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN Centro) y el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN Norte), solicitan la inclusión de Fulvestrant 250mg/ 5ml inyectable a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para ser usado en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo, cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos. En la solicitud, las tres instituciones reportan tener 15, 20 y 10 casos al año, respectivamente.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Fulvestrant
Formulación propuesta para revisión	Fulvestrant 250 mg/ 5mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	1 RS ¹
Alternativas de PNUME	Anastrozol 1mg - 4 RS vigente 2018

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo, cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con anti estrógenos fulvestrant presenta mejor eficacia, seguridad y menor costo en comparación a otros inhibidores de aromatasa?

P	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor hormonal positivo, cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con anti estrógenos.
I	Fulvestrant
C	Otros inhibidores de aromatasa
O	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Selección de estudios:

Los tipos de estudios a incluir en la presente revisión, se eligieron de acuerdo a la Pirámide jerárquica de evidencia científica propuesta por Haynes² y se consideró los siguientes:

- Sumarios y guías de práctica clínica basada en evidencia con evaluación de su calidad.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados de fase III
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de fase III
- Estudios Observacionales (cohortes, casos y control)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de estudios de cohorte o casos y control

Fuentes de información:

- De acceso libre

¹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – Ministerio de Salud- Perú. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Acceso a la pag.web 03-07-2021

² Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta Julio 2021.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO o LOCALMENTE AVANZADO RECURRENTE

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA

El cáncer de mama avanzado (CMA) agrupa al cáncer localmente avanzado y metastásico. El sistema de estadificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) del American Joint Committee on Cancer clasifica los estadios IIIA, IIIB y IIIC como cáncer de mama localmente avanzado. El estadio IIB de cáncer de mama, se considera localmente avanzado si el tumor es > 50 mm sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares (es decir, T3 N0 M0).

El cáncer de mama se considera metastásico (CMM) si la enfermedad se ha propagado más allá de la mama y los ganglios linfáticos ipsolaterales (axilares, mamarios internos, infra y supraclaviculares),³ y corresponde al estadio IV.

El cáncer de mama avanzado / metastásico (CMA) sigue siendo una enfermedad prácticamente incurable, con una mediana de supervivencia general (SG) de aproximadamente 3 años y una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente del 25%, incluso en países sin problemas importantes de accesibilidad. La supervivencia está fuertemente relacionada con el subtipo de cáncer de mama, con los principales avances observados en el CMA positivo para HER2.

El CMA es una enfermedad tratable con varias terapias disponibles y muchas otras en desarrollo. Sin embargo, su impacto en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes ha sido lento y diferente para el CMA de novo frente al recurrente, y este último se ha vuelto mucho más difícil de tratar en los últimos años. Los resultados también están fuertemente relacionados con el acceso a la mejor atención disponible, que incluye no solo los medicamentos más eficaces, sino también atención multidisciplinaria y especializada, implementación de guías, patología de alta calidad, imagenología y radioterapia (RT). La falta de cualquiera de estos pilares cruciales de la atención oncológica moderna inevitablemente da sustancialmente peores resultados. Si bien las tasas de mortalidad han disminuido en la mayoría de los países desarrollados, la mayoría de las muertes se

³ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021



registran actualmente en sociedades menos desarrolladas y los problemas de acceso explican la mayoría de estas desigualdades.⁴

El cáncer de mama (CM) se reconoce como una familia de neoplasias que se pueden distinguir por el perfil de expresión génica como subtipos intrínsecos. Los patrones clínicos de recurrencia están asociados con estos subtipos genómicos. En general, los cánceres luminales A y B exhiben una tendencia a recurrir que es continua durante un largo período de tiempo (20 años o más), la mayoría de estos eventos se identifican más allá de los cinco años desde el diagnóstico y la afectación esquelética es común. Los subtipos basales con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) positivos, se asocian con mayor frecuencia con eventos de recurrencia temprana (la mayoría dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico), con mayor incidencia de compromiso visceral y menor probabilidad de metástasis esqueléticas. Sin embargo, algunas recurrencias ocurren mucho más tarde, particularmente en el contexto de tumores HER2 negativos para receptores hormonales positivos, que tienden a comportarse de manera más indolente.

El enfoque del tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento de la enfermedad local con cirugía, radioterapia o ambos, y tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica o combinaciones de estas. El conocimiento completo de la extensión de la enfermedad y las características biológicas es fundamental para el tratamiento del cáncer de mama.

Para la determinación de la estadificación de la enfermedad, la evaluación del riesgo de recurrencia y la respuesta predictiva existen varios factores a tener en cuenta. La necesidad y la selección de diversas terapias locales o sistémicas se basan en factores pronósticos y predictivos. Estos factores incluyen la histología del tumor, las características clínicas y patológicas del tumor primario, el estado del Nódulo linfático axilar (ALN), el contenido de RE / RP del tumor, el estado de HER2 del tumor, las pruebas de múltiples genes, la presencia o ausencia de enfermedad metastásica detectable, las condiciones comórbidas del paciente, la edad del paciente y la menopausia.

TRATAMIENTO HABITUAL DE CÁNCER DE MAMA

Entre las opciones de las terapias sistémicas (neoadyuvantes y adyuvantes) se incluyen la quimioterapia, terapia endocrina y terapia dirigida a HER2.⁵

Terapia Sistémica adyuvante⁵

Después del tratamiento quirúrgico del CM, se debe considerar la terapia sistémica adyuvante. En el estadio temprano, se administra para reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y su empleo requiere considerar y equilibrar el riesgo de recurrencia con la terapia únicamente local, la magnitud del beneficio, la toxicidad y la comorbilidad. El proceso de toma de decisiones requiere la colaboración entre el equipo de atención médica y el paciente, así mismo realizar:

- La estratificación de los pacientes según su estado de RH y expresión de HER2, riesgo de recurrencia de la enfermedad en función de las características anatómicas y patológicas (grado del tumor, tamaño del tumor, estado del nódulo linfático axilar [ALN], invasión angiolímfática).

⁴ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S. and et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals Oncology Volume 31 - Issue 12 - 2020

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer. Guidelines Version 5.2021

- Para la estimación del riesgo de recaída o muerte futura por cáncer de mama, así como los beneficios del tratamiento sistémico, existen varios factores pronósticos los más fuertes son la edad del paciente, la comorbilidad, tamaño y grado del tumor, número de ALN involucradas y posiblemente el estado del tumor HER2. Se han publicado algoritmos que estiman las tasas de recurrencia, la SLP y la SG a 10 años que incorpora estos factores pronósticos excepto estado HER2 del tumor. Estos algoritmos se constituyen en herramientas que ayudan a estimar objetivamente el resultado con el tratamiento local y los beneficios absolutos esperados de la quimioterapia y la terapia endocrina adyuvante sistémica. Estas estimaciones pueden ser utilizadas por el médico y el paciente en la toma de decisiones compartida con respecto a las toxicidades y los beneficios de la terapia adyuvante sistémica.

Terapia sistémica adyuvante para tumores con RH positivo y HER2 negativo

El grupo de pacientes con CM con RH+ y HER2 considerados en alto riesgo de recurrencia a distancia además de la terapia endocrina adyuvante reciben quimioterapia adyuvante. El beneficio incremental de agregar quimioterapia adyuvante a la terapia endocrina en pacientes con bajo riesgo clínico de recurrencia, como aquellos con tumores muy pequeños, de bajo grado y con ganglios linfáticos negativos, es relativamente pequeño. La decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante en estos pacientes se basan en muchos factores que incluyen el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño, el grado, la invasión linfovascular, la edad, las condiciones comórbidas y/o los resultados de una prueba de perfil de expresión génica utilizando ensayos multi génicos.⁵

En todos los cánceres de mama invasivos primarios que son RE o PR positivos deben considerarse la terapia endocrina adyuvante independientemente de la edad del paciente, el estado de los ganglios linfáticos o si se administrará quimioterapia adyuvante. Estudios seleccionados sugieren que los cánceres de mama HER2 positivos pueden ser menos sensibles a algunas terapias endocrinas, aunque otros estudios no han podido confirmar este hallazgo. Sin embargo, dado el perfil de toxicidad favorable de las terapias endocrinas disponibles, se recomienda el uso de terapia endocrina adyuvante en la mayoría de las mujeres con cáncer de mama HR positivo independientemente del estado menopáusico, la edad o el estado HER2 del tumor.⁵

Entre las opciones de la terapia endocrina adyuvante se incluyen al tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa.

Tamoxifeno: Es la terapia endocrina adyuvante más firmemente establecida para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. En mujeres con cáncer de mama ER positivo, el tamoxifeno adyuvante reduce las probabilidades anuales de recurrencia en un 39% y las probabilidades anuales de muerte en un 31% independientemente del uso de quimioterapia, edad de la paciente, estado menopáusico o estado de ALN. En pacientes que reciben tanto tamoxifeno como quimioterapia, la quimioterapia debe administrarse primero, seguida de tamoxifeno secuencial. Los ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado que 5 años de tamoxifeno es más eficaz que 1 a 2 años de tamoxifeno.

Inhibidores de la aromatasa: varios estudios han evaluado a los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadio temprano. Estos estudios los han utilizado como terapia adyuvante inicial, como terapia secuencial después de 2 a 3 años de tamoxifeno o como terapia prolongada después de 4,5 a 6 años de tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa no son activos en el tratamiento de mujeres con ovarios funcionales y no deben utilizarse en mujeres cuya función ovárica no pueda evaluarse de forma fiable debido a la amenorrea inducida por el tratamiento.



Tratamiento sistémico de la enfermedad localmente recurrente

Los pacientes con recidiva solamente local se dividen en 3 grupos: los que han sido tratados inicialmente solo con mastectomía, los que han sido tratados inicialmente con mastectomía más radioterapia y los que habían recibido terapia conservadora de mama más radioterapia.

Después del tratamiento local, las mujeres con recidivas locales solo deben ser consideradas para quimioterapia sistémica de duración limitada o terapia endocrina. Se recomienda individualizar las estrategias de tratamiento en pacientes con una recurrencia de la enfermedad limitada a un sitio local.⁵

Tratamiento de la enfermedad recurrente o en estadio IV⁵

Desde el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica recurrente / en estadio IV, se debe ofrecer a los pacientes atención de apoyo adecuada e intervenciones relacionadas con los síntomas como parte de rutina de su atención.

Sin embargo, muchas mujeres con cáncer de mama metastásico HR positivo, HER2 negativo en estadio IV o recidivante se benefician con la terapia sistémica endocrina secuencial en la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las mujeres con cánceres de mama que responden a una terapia endocrina con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo (beneficio clínico) deben recibir terapia endocrina adicional en la progresión de la enfermedad.

Aquellos que progresan durante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina adyuvante o los pacientes que progresan con la terapia endocrina de primera línea para la enfermedad metastásica son elegibles para la terapia endocrina de segunda línea, ya sea como monoterapia o en combinación con un agente dirigido. La secuencia óptima para la terapia endocrina no está bien definida. La elección dependería de la tolerancia previa al tratamiento y la preferencia del paciente.

Terapia endocrina

Aproximadamente en el 70% de los casos, las mujeres con CM tienen tumores con receptores hormonales positivos (HR +). La terapia endocrina es un tratamiento estándar para la enfermedad HR+ temprana o avanzada. Puede emplearse antes del proceso quirúrgico (terapia endocrina neoadyuvante) o después (terapia endocrina adyuvante).

El estrógeno y el receptor de estrógeno α (RE) juegan un papel central en el desarrollo y crecimiento de la mayoría de los tumores en el CM. El crecimiento tumoral impulsado por RE responde a la terapia endocrina. El RE se activa al unirse al estrógeno funcionando como un factor de transcripción, que regula casi unos mil genes. Los pacientes con tan solo un 1% de RE positivos en las células tumorales se benefician de la terapia endocrina, sin embargo, se observa un beneficio superior en pacientes con tumores que expresan un nivel más alto de RE y también en pacientes con tumores que expresan el receptor de progesterona (PR) inducible por estrógenos.⁶

La terapia endocrina adyuvante, incluidos los inhibidores de la aromatasas (IA), es el tratamiento estándar para estos pacientes, independientemente del tamaño del tumor o

⁶ Katrine L. H. Weischenfeldt, Tove Kirkegaard, Birgitte B. Rasmussen, Anita Giobbie-Hurder, Maj-Britt Jensene, Bent Ejlertsen and Anne E. Lykkesfeldt. A high level of estrogen-stimulated proteins selects breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy with good prognosis. Acta Oncologica, 2017VOL. 56, NO. 9, 1161–1167

del estado ganglionar. Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario RE+, los IA son el estándar de atención para prevenir la recaída y prolongar la supervivencia. En la enfermedad avanzada, la terapia basada en IA es un tratamiento inicial estándar.⁷

En mujeres posmenopáusicas, el estrógeno se sintetiza principalmente en los tejidos periféricos a través de la acción de la aromatasa (CYP19A1). Los sustratos principales, testosterona y androstenediona, son transformados por la aromatasa en 17β-estradiol (E2) y estrona (E1), respectivamente. Los IA inhiben de forma potente la aromatasa y reducen los niveles de estrógeno. Actualmente hay dos clases de IA en uso clínico: esteroideos, exemestano, que se une a la aromatasa de manera irreversible, y no esteroideos (anastrozol y letrozol), que bloquean la enzima de manera reversible.⁸

En la actualidad, los IA no esteroideos (IANE) de tercera generación (Anastrozol, Letrozol) se encuentran entre las terapias adyuvantes de elección para las mujeres posmenopáusicas con RH+ y cáncer de mama avanzado y se utilizan ampliamente también en el contexto metastásico. Los pacientes que toman IANE finalmente experimentan progresión de la enfermedad, ya sea como un fracaso temprano de la terapia endocrina (resistencia de novo) o como una recaída / progresión después de una respuesta inicial (resistencia adquirida). Sin embargo, una proporción importante de pacientes con CM conserva la sensibilidad a las terapias endocrinas después de una primera progresión de la enfermedad con una terapia endocrina previa y puede responder a un agente endocrino diferente. Además, los agentes endocrinos se asocian con un perfil de seguridad general favorable en pacientes con cáncer de mama, por ejemplo, con respecto a la quimioterapia, de tal manera que el extender su beneficio clínico en la recaída / progresión puede considerarse una opción de tratamiento importante.⁹

Resistencia a la Terapia Endocrina¹⁰

Se considera clínicamente un CM endocrino resistente, cuando la enfermedad progresa durante la terapia endocrina en el entorno adyuvante o metastásico, o poco después de completar la terapia endocrina adyuvante (es decir, <2 años).¹¹

Existen muchas razones posibles para la resistencia a la TE, los estudios sugieren que hasta el 30% de los cánceres de mama positivos para RE metastásicos pueden tener mutaciones activadoras en el gen que codifica el RE (ESR1), en el dominio de unión al estrógeno, estos cánceres pueden ser resistentes a la depleción de estrógenos sin embargo pueden responder mejor a las terapias dirigidas al RE, tal vez requiriendo dosis más altas de moduladores selectivos o reguladores descendentes selectivos del RE que las necesarias para los cánceres de tipo salvaje. Se están desarrollando medicamentos para actuar sobre RE mutado de manera más efectiva.

En pacientes posmenopáusicas, el cambio de tamoxifeno a inhibidores de la aromatasa, ha reducido el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 30%. Aunque el uso de la terapia endocrina adyuvante ha mejorado claramente la supervivencia del cáncer de

⁷ Cairns J, Ingle J, Dudenkov T, Kalari K, Carlson E. Farmacogenómica de los inhibidores de la aromatasa en el cáncer de mama posmenopáusico y mecanismos adicionales de acción del anastrozole. Perspectiva de la JCI. 20 de agosto de 2020; 5 (16): e137571

⁸ Cairns J, Ingle J, Dudenkov T, Kalari K, Carlson E and et al. Pharmacogenomics of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer and additional mechanisms of anastrozole action. Reference information: JCI Insight.2020;5(16): e137571. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137571>

⁹ De Placido S and Pronzato P. Treatment options in HR+/HER2-advanced breast cancer patients pretreated with nonsteroidal aromatase inhibitors: what does current evidence tell us? Future Oncol. (2015) 11(6), 975–981

¹⁰ X Ma C, Sparano J, Burstein H, Vora S. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. UptoDate. junio de 2021

¹¹ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021



mama, un número significativo de pacientes tratadas con terapia endocrina desarrollan enfermedad recurrente, en el 19,1% y el 22,7% en el seguimiento de 10 años después de 5 años de ser tratadas con inhibidor de la aromataasa o tamoxifeno, respectivamente.¹²

Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario RE+, los inhibidores de aromataasa (IA) son el estándar de atención para prevenir la recaída y prolongar la supervivencia. En la enfermedad avanzada, la terapia basada en IA es un tratamiento inicial estándar. A pesar de su eficacia, alrededor del 19% de los pacientes con enfermedad en estadio temprano sufren una recurrencia a los 10 años, y la resistencia a los IA en tumores avanzados o metastásicos ocurre invariablemente.¹³

Existen biomarcadores asociados con la resistencia a la TE tanto de novo como adquirida. Se ha relacionado que tanto las alteraciones del huésped (línea germinal) como las somáticas (tumoraes) contribuyen a la resistencia. El genoma del tumor ha revelado varios mecanismos de resistencia adquirida a los IA, como amplificaciones o mutaciones en el dominio de unión al gen del RE y la activación de RE α independiente del ligando de vías posteriores como el fosfatidilinositol 3 quinasa. Así mismo, la línea germinal, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en CYP19A1 se han asociado con variaciones en las concentraciones de estrógenos circulantes y con el riesgo de CM. Un IMC alto se ha asociado con la resistencia a los IA en relación con el tamoxifeno, lo que sugiere que la variabilidad en la supresión de estrógenos podría estar asociada con el resultado clínico. No existen biomarcadores exclusivos de una IA.¹³

En la elección de la terapia hormonal de segunda línea se debe tener en cuenta la exposición al tratamiento previo y la respuesta a la terapia endocrina previa.¹⁴ La falta de beneficio con la terapia endocrina previa puede estar asociada con una respuesta deficiente o corta a la terapia posterior. Debido a su menor eficacia, no se recomienda el tratamiento con el mismo agente hormonal en los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. Se deben considerar los datos emergentes que combinan agentes hormonales con terapia dirigida.¹⁴

El tratamiento previo y el intervalo libre de enfermedad influyen claramente en la elección del tratamiento. Los pacientes que desarrollan enfermedad recurrente mientras reciben terapia hormonal adyuvante o dentro de 1 año después de completar ese tratamiento se definen como pacientes con enfermedad resistente a esa terapia específica, pero pueden responder a la terapia hormonal secuencial. En general, la enfermedad que reaparece dentro de los primeros 2 años de la terapia hormonal adyuvante generalmente responde menos a la terapia hormonal. Sin embargo, falta una definición clara y coherente de la resistencia a la terapia hormonal adyuvante y no hay datos que orienten la secuencia adecuada de la terapia en los pacientes en función del tipo de tratamiento adyuvante. Los pacientes con un breve intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico de la enfermedad en etapa temprana hasta la recaída y aquellos que experimentan una recaída a distancia mientras reciben terapia hormonal adyuvante pueden tener respuestas más cortas a la terapia endocrina posterior.¹⁴

En resumen, la elección de la terapia hormonal de segunda línea debe tener en cuenta los agentes utilizados en los entornos adyuvantes y de primera línea, así como el intervalo

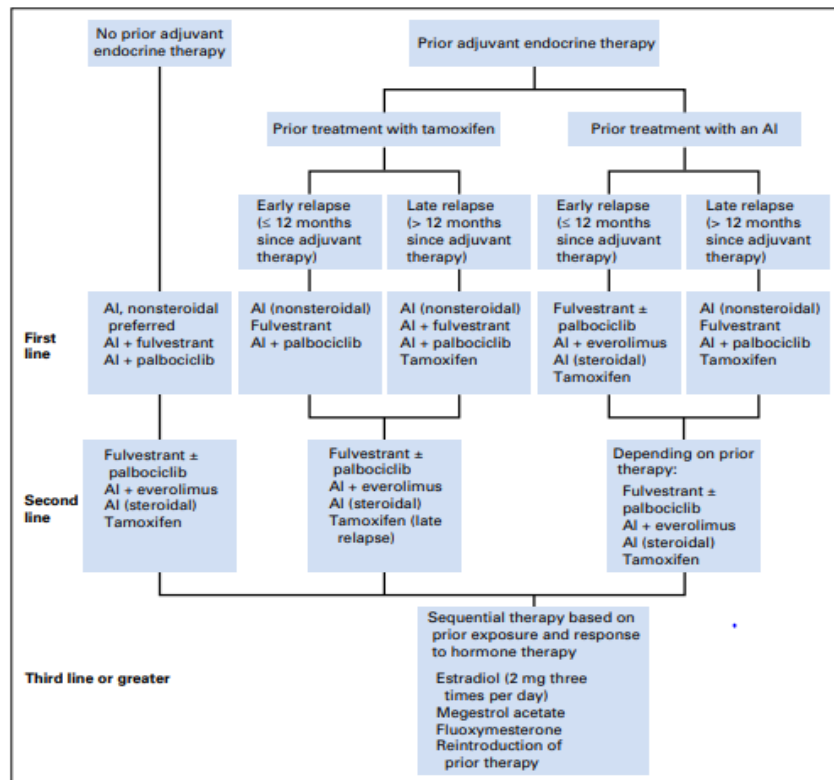
¹² Katrine L. H. Weischenfeldt, Tove Kirkegaard, Birgitte B. Rasmussen, Anita Giobbie-Hurder, Maj-Britt Jensen, Bent Ejlertsen and Anne E. Lykkesfeldt. A high level of estrogen-stimulated proteins selects breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy with good prognosis. *Acta Oncologica*, 2017VOL. 56, NO. 9, 1161–1167

¹³ Cairns J, Ingle J, Dudenkov T, Kalari K, Carlson E. Farmacogenómica de los inhibidores de la aromataasa en el cáncer de mama posmenopáusico y mecanismos adicionales de acción del anastrozole. *Perspectiva de la JCI*. 20 de agosto de 2020; 5 (16): e137571.

¹⁴ Rugo H, Rumble R, Macrae E, Barton D, Connolly H. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 34:3069-3103. 2016

libre de enfermedad, la respuesta a la terapia hormonal previa, la función de los órganos y la extensión de la enfermedad.

En la siguiente figura se muestra un protocolo con opciones de tratamiento para segunda y tercera línea de acuerdo a la recepción o no de terapia adyuvante previa.



V. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR: FULVESTRANT 250 mg / 5MI

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a estradiol. Pertenece al grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, Antiestrógenos, código ATC: L02BA03.

Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2002 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia con antiestrógenos.

La eficacia de fulvestrant se estableció en comparación con el inhibidor selectivo de la aromataso anastrozol en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (uno realizado en América del Norte y el otro en Europa). Todos los pacientes habían progresado después de la terapia previa con un antiestrógeno o progestina para el cáncer de mama en el entorno de enfermedad avanzada o adyuvante. Los criterios de valoración de la eficacia fueron las tasas de respuesta (RR), tiempo hasta la progresión (TTP) y el tiempo de supervivencia. En los dos estudios el tiempo de supervivencia no mostro diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (americano HR= 1.1, IC 95% 0.8-1.15, europeo HR=1.0 IC 95% 0.8-1.3).



La dosis aprobada fue de 250 mg para administrar por vía intramuscular en la nalga a intervalos de un mes como una sola inyección de 5 ml o dos inyecciones simultáneas de 2,5 ml. En el año 2010 la FDA aprobó el nuevo régimen de dosificación de 500 mg administrados por vía intramuscular en las nalgas como dos inyecciones de 5 ml, una en cada glúteo.

La eficacia de fulvestrant 500 mg frente a fulvestrant 250 mg se comparó en el estudio CONFIRM, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que demostró una superioridad estadísticamente significativa de fulvestrant 500 mg frente a fulvestrant 250 mg.

b. MECANISMO DE ACCIÓN¹⁵

Bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la desregulación de los niveles de proteína del receptor de estrógeno. Los ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario han mostrado que fulvestrant desregula significativamente la proteína del RE en los tumores positivos, en comparación con placebo, además de un descenso significativo en la expresión del receptor de progesterona, consecuente con una falta de efectos estrogénicos agonistas intrínsecos.

c. DOSIS¹⁵

En Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada) la dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.

Fulvestrant se debe administrar mediante dos inyecciones consecutivas intramusculares lentas de 5 ml (1-2 minutos/inyección), una en cada glúteo (zona glútea). Tener precaución si se inyecta Faslodex en la zona dorsoglútea debido a la proximidad del nervio ciático.

VI. TRATAMIENTO CON FULVESTRANT

RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC DEL USO DE FULVESTRANT

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico Receptor Hormonal positivo y HER2 negativo cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con anti estrógenos, las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice¹⁶

Las opciones de tratamiento en el entorno de resistencia endocrina incluyen:

- Exemestano más everolimus
- Fulvestrant en combinación con un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina CDK4 / 6 (p. Ej., Palbociclib, ribociclib o abemaciclib)
- Monoterapia con exemestano.

El exemestano (inhibidor de la aromatasas esteroide) más everolimus (inhibidor selectivo de mTOR, una proteína quinasa necesaria para la proliferación de células tumorales de mama inducida por estrógenos) aumenta la supervivencia libre de progresión en

¹⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica o resumen de las características del producto

¹⁶ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

comparación con el exemestano solo en mujeres posmenopáusicas con CMM endocrino resistente.

La terapia combinada con fulvestrant más un inhibidor de CDK4/6 después de la progresión de la enfermedad con terapia endocrina mejora la supervivencia sin progresión, en comparación con fulvestrant solo. Sin embargo, no se ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia global.

El exemestano como agente único se ha utilizado después del fracaso del tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Dynamed.¹⁷

Si la progresión de la enfermedad o toxicidad es inaceptable en la terapia endocrina de primera línea considerar

- Una terapia endocrina diferente con o sin terapia dirigida si no es resistente al tratamiento endocrino (NCCN Categoría 2A; ESO / ESMO Grado A, Nivel I)
- Terapia sistémica con quimioterapia y / o terapia dirigida (NCCN Categoría 2A)

UpToDate¹⁸

- Para los pacientes que previamente han experimentado progresión con un Inhibidor de Aromatasa (IA)
 - Sin inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK)4/6: Fulvestrant + Inh CDK 4/6
 - Con inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK)4/6: Evaluar el estado de la subunidad catalítica de Fosfatidilinositol-4-5 bifosfonato 3 quinasa tumoral (PIK3CA)
 - Cánceres de tipo salvaje PIK3CA
 - Fulvestrant
 - Exemestano
 - Combinaciones basadas en Everolimus
 - Cánceres mutantes PIK3CA
 - Fulvestrant + Alpelisib
- Para los pacientes que previamente han progresado a Tamoxifeno
 - IA + Inh CDK 4/6
 - IA en pacientes seleccionados

GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Terapia sistémica para el cáncer de mama metastásico HR positivo, HER2 negativo en estadio IV o recidivante.

- Las mujeres con cánceres de mama que responden a una terapia endocrina con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo (beneficio clínico) deben recibir terapia endocrina adicional en la progresión de la enfermedad.

¹⁷ DynaMed. Cáncer de mama.

¹⁸ X Ma C, Sparano J, Burstein H, Vora S. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. UpToDate. junio de 2021

- Aquellas que progresan durante o dentro de los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia endocrina adyuvante o los pacientes que progresan con la terapia endocrina de primera línea para la enfermedad metastásica son elegibles para la terapia endocrina de segunda línea, ya sea como monoterapia o en combinación con un agente dirigido. La secuencia óptima para la terapia endocrina no está bien definida. La elección dependería de la tolerancia previa al tratamiento y la preferencia del paciente.
- Los regímenes preferidos para la segunda y siguientes líneas de tratamiento para el cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo.

Régimen que contiene fulvestrant:

- Fulvestrant + inhibidores de CDK 4/6: Fulvestrant en combinación con un inhibidor de CDK 4/6 se puede ofrecer a pacientes que experimentaron progresión durante el tratamiento previo con IA con o sin una línea de quimioterapia previa (categoría 1). Debe limitarse a aquellos sin exposición previa a los inhibidores de CDK 4/6
- Monoterapia con fulvestrant: La monoterapia con fulvestrant parece ser al menos tan eficaz como el anastrozol en pacientes cuya enfermedad progresó con tamoxifeno anterior.
- Everolimus más terapia endocrina: es frecuente la resistencia a la terapia endocrina en mujeres con enfermedad HR positiva. Un mecanismo de resistencia a la terapia endocrina es la activación de la vía de transducción de señales de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).
- Inhibidores de la aromatasa: Los inhibidores de la aromatasa como monoterapia son opciones como terapia de línea posterior. Los tres IA (anastrozol, letrozol y exemestano) han demostrado una eficacia similar en el entorno de segunda línea.
- Modulador selectivo de los receptores de estrógeno: un análisis de dos estudios aleatorizados de tratamiento de primera línea con anastrozol seguido de tamoxifeno de segunda línea y viceversa mostró que el tamoxifeno es eficaz como opción de segunda línea.

Regímenes útiles en determinadas circunstancias para el tratamiento del cáncer de mama HR positivo, HER2 negativo:

- Acetato de megestrol, estradiol
- andrógenos como fluoximesterona y
- abemaciclib como agente único se han incluido opciones útiles en determinadas circunstancias.

Instituto para la Excelencia del cuidado de la Salud (NICE)¹⁹

Fulvestrant no se recomienda dentro de su indicación autorizada, como una alternativa a los inhibidores de la aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas cuyo cáncer ha recaído durante o después de la terapia adyuvante antiestrógeno, o que tienen progresión de la enfermedad con antiestrógenos.

¹⁹ NICE. Managing advanced breast cancer 2021

European Society for Medical Oncology (ESMO)²⁰

Un inhibidor de CDK4 / 6 se puede combinar con un IA o con fulvestrant, en CMA recurrente, en primera o segunda línea y en casos de resistencias primarias o secundarias. La secuencia óptima de la terapia endocrina es incierta. Depende de los agentes que se utilizaron previamente [(neo) adyuvante o avanzada], la duración de la respuesta a esos agentes, la carga de la enfermedad, la preferencia de los pacientes y disponibilidad.

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)²¹

La elección de la terapia hormonal de segunda línea debe tener en cuenta los agentes utilizados en los entornos adyuvantes y de primera línea, así como el intervalo libre de enfermedad, la respuesta a la terapia hormonal previa, la función de los órganos y la extensión de la enfermedad.

Las opciones recomendadas son: exemestano y el fulvestrant.

El tamoxifeno también debe considerarse en pacientes con enfermedad que responde al tratamiento hormonal. Se debe considerar el uso de exemestano combinado con everolimus, o fulvestrant combinado con el inhibidor de CDK 4/6 palbociclib.

En general, si un tumor ha progresado con un agente específico, otros agentes de esa clase no serán eficaces. Los ejemplos incluyen letrozol o anastrozol y tamoxifeno o toremifeno. Se debe ofrecer a los pacientes terapia hormonal secuencial en la enfermedad de respuesta endocrina.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)²²

En los pacientes que progresaban con el tamoxifeno, los IA son equivalentes o moderadamente superiores a las progestinas, pero se toleran mucho mejor y fulvestrant 250 mg es equivalente al anastrozol.

En pacientes que progresan con un IA no esteroideo, exemestano y fulvestrant (250mg) son equivalentes.

Fulvestrant 500 mg fue superior a fulvestrant 250 mg en SLP y la SG en un ensayo de fase III que incluyó alrededor del 50% de los pacientes con solo ET adyuvante.

Exemestano más everolimus fue superior a exemestano en la SLP (pero no en la SG) en un ensayo de fase III que incluyó principalmente a pacientes con tratamiento previo para metástasis (alrededor del 80% del total).

Fulvestrant 500 mg o exemestano + everolimus es la mejor opción disponible actualmente después de la progresión a un IA no esteroideo (nivel de certeza; alta fuerza de recomendación: A). Estas dos opciones podrían usarse en secuencia, pero se desconoce el orden óptimo.

²⁰ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S. and et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals Oncology Volume 31 - Issue 12 - 2020

²¹ Rugo H, Rumble R, Macrae E, Barton D, Connolly H. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 34:3069-3103. 2016

²² Gavila J, Lopez-Tarruella S, Saura C, M. Muñoz, Oliveir M and et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. Clin Transl Oncol (2015) 17:946–955

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Lee CI and et al, (2017)²³, realizaron una revisión sistemática bajo la metodología de Cochrane, con el objetivo de Evaluar la eficacia y seguridad de fulvestrant para el tratamiento cáncer de mama metastásico o localmente avanzado sensible a hormonas en mujeres posmenopáusicas, en comparación con agentes endocrinos estándar. Se seleccionaron para la revisión ensayos controlados aleatorios que incluyeron mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado sensible a las hormonas (clasificaciones TNM: estadios IIIA, IIIB y IIIC) o cáncer de mama metastásico (clasificación TNM: estadio IV) con un grupo de intervención tratado con fulvestrant con o sin otro tratamiento estándar contra el cáncer. Las intervenciones a evaluar fueron:

- 1) grupo de intervención: fulvestrant con o sin otros tratamientos estándar contra el cáncer (por ejemplo, terapia endocrina o quimioterapia, o ambas)
- 2) comparador 1: cualquier agente endocrino estándar (tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas) que no contenga fulvestrant.
- 3) Comparador 2: cualquier otro tratamiento contra el cáncer (p. ej., quimioterapia)

Las medidas de respuesta fueron Sobrevida Global tasa de beneficio clínico, calidad de vida. Los principales resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

En la revisión se incluyeron nueve estudios que asignaron al azar a 4514 mujeres, de los cuales cinco estudios incluyeron mujeres que habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica (EFCT, Howell 2002; Osborne 2002; SoFEA; y Xu 2011). En la siguiente tabla se muestran los 5 estudios con sus respectivos grupos de intervención y comparador.

Estudio	Intervención	comparador
Howell 2002	Fulvestrant	Anastrozol
Osborne 2002	Fulvestrant	Anastrozol
Xu 2011	Fulvestrant	Anastrozol
EFECT	Fulvestrant	Exemestano
SoFEA	Fulvestrant Anastrozol	+ Fulvestrant + placebo Exemestano

Tiempo hasta la progresión (TPP)

En los estudios de Howell, 2002 y Osborne 2002; Xu 2011 el TPP fue el criterio de valoración principal.

Metaanálisis

En la siguiente tabla se muestra el forest plot en Sobrevida Libre de Progresión de los estudios que compararon fulvestrant con un IA.

²³ Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011093. DOI: 10.1002/14651858.CD011093.pub2.

Study or subgroup	fulvt + other endocrine		log [Hazard Ratio] (SE)	Hazard Ratio IV,Fixed,95% CI	Weight	Hazard Ratio IV,Fixed,95% CI
	N	control N				
I Single agent fulvestrant with other endocrine therapy						
EFFECT	351	342	-0.0726 (0.0648)		24.9 %	0.93 [0.82, 1.06]
Howell, Fulvestrant vs Anastrozole 2002	222	229	-0.0202 (0.1035)		9.8 %	0.98 [0.80, 1.20]
Osborne 2002	206	194	-0.0834 (0.1111)		8.5 %	0.92 [0.74, 1.14]
Xu 2011	121	113	0.2731 (0.1666)		3.8 %	1.31 [0.95, 1.82]

De acuerdo a los resultados de los estudios que compararon fulvestrant con anastrozol no se observan diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y de igual manera en el estudio que comparó fulvestrant en comparación a exemestano.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Fulvestrant en comparación a anastrozol

Food and Drug Administration (FDA). La eficacia de fulvestrant se estableció en comparación con el inhibidor selectivo de la aromatasa anastrozol en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (uno realizado en América del Norte, Estudio 0021, NCT00635713 y otro predominantemente en Europa, Estudio 0020) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásica o localmente avanzada. Todos los pacientes habían progresado después de la terapia previa con un antiestrógeno o progestina para el cáncer de mama en el entorno de enfermedad avanzada o adyuvante.

La mediana de edad de los participantes del estudio fue de 64 años. El 81,6% de los pacientes tenían tumores ER+ y/o PgR+. Los pacientes con ER-/PgR- o tumores desconocidos debían haber demostrado una respuesta previa a la terapia endocrina. Los sitios de metástasis ocurrieron de la siguiente manera: solo visceral ,2%; vísceras – hígado 23,0%; afectación pulmonar 28.1%; solo hueso 19.7%; tejido blando solo 5,2%; piel y tejidos blandos 18.7%. En ambos ensayos, los pacientes elegibles con enfermedad medible y/o evaluable se asignaron al azar para recibir ya sea fulvestrant 250 mg por vía intramuscular una vez al mes (28 días + 3 días) o anastrozol 1 mg por vía oral una vez al día. Todos los pacientes fueron evaluados mensualmente durante los tres primeros meses y después cada tres meses.

El estudio 0021 fue un ensayo aleatorio doble ciego en 400 mujeres posmenopáusicas y el estudio 0020 fue un ensayo aleatorio abierto realizado en 451 mujeres posmenopáusicas. Los pacientes en el brazo de fulvestrant del estudio 0021 recibieron dos inyecciones separadas (2 x 2,5 ml), mientras que las pacientes en el Estudio 0020 recibieron una inyección única (1 x 5 ml).

En ambos ensayos, los pacientes también fueron aleatorizados a una dosis de 125 mg por mes, pero el análisis intermedio mostró una tasa de respuesta muy baja, y se eliminaron los grupos de dosis baja. Los resultados de SG de los ensayos, después de una duración mínima de seguimiento de 14.6 meses se muestran en la siguiente tabla:

Endpoint	Study 0021 (Double-Blind)		Study 0020 (Open-Label)	
	FASLODEX 250 mg N=206	Anastrozole 1 mg N=194	FASLODEX 250 mg N=222	Anastrozole 1 mg N=229
Overall Survival (OS)				
Died n (%)	152 (73.8%)	149 (76.8%)	167 (75.2%)	173 (75.5%)
Median Survival (days)	844	913	803	736
Hazard Ratio ^a (2-sided 95% CI)	0.98 (0.78, 1.24)		0.97 (0.78, 1.21)	

Después de una duración de seguimiento de 28.2 meses en el Estudio 0021 y 24.4 meses en el Estudio 0020 no se han observado diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) entre los dos grupos de tratamiento.

Fulvestrant en comparación a exemestano

Chia and et al (2008)²⁴ realizaron el estudio denominado Evaluación de Fulvestrant versus Exemestane Clinical Trial (EFFECT) con la finalidad de abordar el tema específico sobre qué agente hormonal a considerar después de la progresión de la enfermedad, durante el tratamiento con un Inhibidor de la Aromatasa (IA) no esteroideo. EFFECT es un ensayo clínico internacional de fase III aleatorizado, doble ciego, doble simulación, diseñado para comparar la eficacia y la tolerabilidad de un programa de dosis de carga (LD) de fulvestrant con exemestano en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivos con progresión de la enfermedad después de una terapia previa con IA no esteroideos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir fulvestrant o exemestano o placebo.

Se administró fulvestrant 250 mg / 5 ml (2) como inyección intramuscular o placebo correspondiente de 5 ml (2) en cada nalga (equivalente 500 mg o placebo) el día 1, seguido de una única inyección de 250 mg. fulvestrant / placebo el día 14 y nuevamente el día 28. El tratamiento después del día 28 fue cada 28 días (3 días). Exemestano 25 mg y un placebo equivalente se administraron por vía oral una vez al día. La medida de respuesta primaria fue el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TTP). Las medidas de respuestas secundarias la tasa de respuesta objetiva (OR), tasa de beneficio clínico (CBR), duración de la respuesta, tiempo de respuesta, Supervivencia Global y tolerabilidad. Los principales resultados fueron los siguientes:

Población de estudio

Se enrolaron un total de 693 mujeres de 138 centros a nivel mundial, 351 fueron asignadas a fulvestrant y 342 a exemestano. En general, los grupos estaban bien equilibrados, excepto la cohorte de fulvestrant que incluyó un número ligeramente mayor de mujeres con tumores RE y RPg (67,5%) en comparación con la cohorte de exemestano (56,4%). Aproximadamente el 60% de los participantes habían recibido dos o más líneas de terapia hormonal. Aproximadamente el 60% de los pacientes en ambos grupos presentaron una respuesta (Respuesta Completa [RC] o Respuesta parcial [RP]) o enfermedad estable (SD) que duró al menos 6 meses durante el tratamiento con el IA no esteroideo para cáncer de mama avanzado (denominado IA sensible). Solo el 10% de las mujeres inscritas recibieron anteriormente IA como terapia adyuvante.

La mediana de seguimiento de todos los pacientes vivos fue de aproximadamente 13 meses.

²⁴ Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFFECT. J Clin Oncol 26:1664-1670. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

Tiempo para la progresión TTP

En el momento del análisis, el 82.1% (n =288) del grupo de fulvestrant y el 87,4% (n =299) del grupo de exemestano habían experimentado un evento de progresión definida.

La mediana del tiempo hasta la progresión en ambos grupos fue de 3,7 meses (p= 0.65) con una HR= 0,93 (IC del 95%, 0,819 a 1,133). El HR ajustado para las covariables especificadas fue 0,968 (p=0.70) con un IC del 95% de 0,822 a 1,141.

En una investigación de la consistencia del efecto del tratamiento en las covariables predefinidas, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tasa de Respuesta Objetiva (OR) y Tasa de Beneficio Clínico (CBR)

Un total de 540 pacientes (270 en cada brazo) tenían enfermedad medible según los criterios RECIST al ingresar al ensayo. En total, 20 pacientes en el grupo de fulvestrant (7,4%) y 18 pacientes en el grupo de exemestano (6,7%) presentaron una respuesta documentada (OR= 1,12; IC del 95%, 0,578 a 2,186; p=0.736).

La CBR fue 32,2% y 31,5% en los brazos de fulvestrant y de exemestano, respectivamente (OR= 1,03; IC del 95%, 0,72 a 1,487; p=0.853). En la cohorte de pacientes con involucración visceral, la CBR fue del 29% y 27% en los brazos de fulvestrant y exemestano, respectivamente.

Calidad de Vida (QOL)

La calidad de vida se midió con dos instrumentos, el FACT-ES y el TOI. La diferencia media entre ambos instrumentos no fue significativa, lo que demuestra que la calidad de vida no fue estadísticamente diferente entre los brazos de tratamiento.

c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (ETS)

El Instituto Nacional para la efectividad y la excelencia en el cuidado de la Salud NICE, realizó una ETS con la finalidad de establecer recomendaciones sobre el uso de Fulvestrant en el tratamiento de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado. El Comité Evaluador no recomendó el uso Fulvestrant como una alternativa a los inhibidores de la aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, cuyo cáncer ha recaído durante o después de la terapia antiestrógeno adyuvante, o que tiene progresión de la enfermedad con terapia antiestrógeno. Las razones de esta recomendación fueron las siguientes:

- Fulvestrant tiene una autorización de comercialización para pacientes tratados previamente con un antiestrógeno (segunda línea como alternativa a los inhibidores de la aromatasa). Sin embargo, la población del ensayo CONFIRM consistió en una mezcla de pacientes que habían recibido por última vez un antiestrógeno o un inhibidor de la aromatasa. El único comparador incluido en el ensayo CONFIRM fue fulvestrant 250 mg.
- En el ensayo CONFIRM el fulvestrant 500 mg ofreció beneficios al aumentar la TTP en comparación con el fulvestrant en dosis bajas (250 mg) sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo para los pacientes cuya última terapia fue un antiestrógeno, y no para los pacientes cuya última terapia fue un inhibidor de la aromatasa. El ensayo CONFIRM no tiene el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia estadísticamente significativa en TTP entre fulvestrant 500 mg y fulvestrant 250 mg en los dos subgrupos de pacientes.



- Los resultados de los metaanálisis en red realizados por el fabricante no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre fulvestrant, anastrozol y letrozol, aunque fulvestrant resultó en un TTP estadísticamente significativamente más largo en comparación con anastrozol (pero no letrozol). Existe una gran incertidumbre sobre la validez de estos resultados debido, a la heterogeneidad, la selección de estudios incluidos y los modelos de supervivencia paramétricos utilizados para proyectar TTP y supervivencia global.
- Fulvestrant no cumple con los criterios, establecidos para pacientes con una esperanza de vida superior a 24 meses.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLINICOS

Chia and et al (2008).²⁵ En el estudio denominado **EFECT**, se reportó la siguiente información sobre la tolerabilidad de Fulvestrant en comparación a Exemestano.

Tanto el fulvestrant como el exemestano fueron bien tolerados. El 2% de los pacientes tratados con fulvestrant y el 2,6% de los pacientes tratados con exemestano se retiraron debido a un evento adverso (EA). Los EA graves relacionados con el fármaco fueron raros y se produjeron en el 1,1% y el 0,6% de cada brazo, respectivamente.

Ningún paciente falleció como consecuencia de un EA relacionado con el fármaco. La incidencia de episodios tromboembólicos venosos en los brazos de fulvestrant y exemestano fue del 1,1% y del 0,9%, respectivamente.

Food and Drug Administration (2021). Las reacciones adversas a fulvestrant 250 mg en comparación con anastrozol 1 mg reportados en los Estudios 0020 y 0021 (datos combinados) fueron las siguientes:

Las notificadas con más frecuencia fueron síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal), dolor de cabeza, dolor de espalda, vasodilatación (sofocos) y faringitis.

Se observaron reacciones en el lugar de la inyección con dolor e inflamación leves y transitorios con fulvestrant y ocurrieron en el 7 % de los pacientes que recibieron la inyección única de 5 ml (Estudio 0020) y en el 27 % de los pacientes que recibieron las 2 inyecciones de 2,5 ml (Estudio 0021).

En la siguiente tabla se enumera las reacciones adversas notificadas con una incidencia del 5 % o más, independientemente de la causalidad evaluada, de los dos ensayos clínicos controlados que compararon la administración de fulvestrant 250 mg por vía intramuscular una vez al mes con anastrozol 1 mg por vía oral una vez al día.

²⁵ Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFECT. J Clin Oncol 26:1664-1670. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

Adverse Reactions	FASLODEX 250 mg	Anastrozole 1 mg
	N=423	N=423
	%	%
Body as a Whole	68	68
Asthenia	23	27
Pain	19	20
Headache	15	17
Back Pain	14	13
Abdominal Pain	12	12
Injection Site Pain ¹	11	7
Pelvic Pain	10	9
Chest Pain	7	5
Flu Syndrome	7	6
Fever	6	6
Accidental Injury	5	6
Cardiovascular System	30	28
Vasodilatation	18	17
Digestive System	52	48
Nausea	26	25
Vomiting	13	12
Constipation	13	11
Diarrhea	12	13
Anorexia	9	11
Hemic and Lymphatic Systems	14	14
Anemia	5	5
Metabolic and Nutritional Disorders	18	18
Peripheral Edema	9	10
Musculoskeletal System	26	28
Bone Pain	16	14
Arthritis	3	6
Nervous System	34	34
Dizziness	7	7

b. AGENCIAS REGULADORAS

Food and Drug Administration (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), han aprobado a fulvestrant Como monoterapia para el tratamiento de Cáncer de mama avanzado con HR positivo en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

La EMA y AEMPS ha aprobado fulvestrant en combinación con palbociclib para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.

c. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Fulvestrant, no se encuentra incluido en la 21ava Lista Modelo de la OMS (2019) que se encuentra vigente.

IX. COSTOS

a. ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Instituto Nacional para la excelencia en el cuidado de la Salud (NICE)

En la Evaluación económica realizada por NICE, se establece que el ICER más plausible presentado para fulvestrant 500 mg en comparación con anastrozol fue de £ 35,000 por AVAC ganado (según el análisis exploratorio del ERG). Sin embargo, existe incertidumbre considerable acerca de esta estimación porque se basó en los mismos ensayos en el metaanálisis del fabricante.



b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

En el Perú según el observatorio de Precio DIGEMID/MINSA (2021) se encuentra disponible 11 productos de Fulvestrant en la presentación 250 mg/5ml, solución inyectable por 2 unidades con un precio mínimo en el sector público de S/. 868.00 soles. En el sector privado el precio promedio por unidad es de 1000.25.²⁶

Anastrozol 1mg tabletas es un medicamento considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Nacional (PNUME) considerado una alternativa para el tratamiento de cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo, HERS negativo, se encuentra disponible en la presentación de 1mg tableta y su precio mínimo en el sector público es de S/. 0.09 soles, según el observatorio de Precio DIGEMID/MINSA (2021).

Exemestano 25 mg tabletas el precio mínimo en el sector público es de 2.44 soles.

X. RESUMEN

El cáncer de mama avanzado (CMA) agrupa al cáncer localmente avanzado y metastásico. El sistema de estadificación TNM clasifica los estadios IIIA, IIIB y IIIC como cáncer de mama localmente avanzado y el estadio IV como metastásico (CMM). El cáncer de mama avanzado/ metastásico (CMA) sigue siendo una enfermedad incurable, sin embargo, puede ser tratable. En el cáncer de mama (CM) se reconoce a una familia de neoplasias que pueden distinguirse entre sí, por el perfil de expresión génica el mismo que está muy asociado con la recurrencia de la enfermedad.

Aproximadamente en el 70% de los casos de las mujeres con CM presentan tumores con receptores hormonales positivos (HR+) que responden al tratamiento endocrino, constituyéndose en el estándar para el tratamiento tanto para el estadio temprano o como en el avanzado. La terapia endocrina puede emplearse después del tratamiento quirúrgico (terapia endocrina adyuvante) o como tratamiento del CM, existiendo diversos agentes activos como opciones alternativas.

El INEN, IREN Centro y IREN Norte, solicitan la inclusión de fulvestrant 250mg/5mL solución inyectable, a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para ser usado en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo, cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con anti estrógenos. En la solicitud, las tres instituciones reportan tener 15, 20 y 10 casos al año, respectivamente.

En el tratamiento del CMA o metastásico pesar de recibir tratamiento endocrino la enfermedad puede progresar, ya sea como un fracaso temprano (resistencia de novo) o como una recaída / progresión después de una respuesta inicial (resistencia adquirida). Sin embargo, una proporción importante de pacientes con CM conserva la sensibilidad a las terapias endocrinas después de una primera progresión de la enfermedad y puede responder a un agente endocrino diferente. Los agentes endocrinos por estar asociados con un perfil de seguridad general favorable en los pacientes con CM, se considera importante tener en cuenta extender su beneficio clínico en la recaída/progresión. Para la elección de la terapia endocrina de segunda línea se debe tener en cuenta los agentes utilizados en los entornos adyuvantes y de primera línea, así como el intervalo libre de enfermedad. Los

²⁶ Observatorio de precios de DIGEMID-MINSA. Fecha de acceso a la página 14 Julio 2021



pacientes que desarrollan enfermedad resistente a una terapia específica pueden responder a la terapia endocrina secuencial. Entre las opciones alternativas de terapia endocrina se incluyen a los inhibidores de la aromataza (anastrozol, letrozol y exemestano), tamoxifeno, everolimus y fulvestrant.

Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a estradiol, se presenta en jeringas precargadas o viales conteniendo 250 mg/5ml. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2002 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia con anti estrógenos. La eficacia de fulvestrant para esta aprobación, se estableció en comparación con el inhibidor selectivo de la aromataza anastrozol en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (uno realizado en América del Norte y el otro en Europa. En los dos estudios el tiempo de supervivencia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (E. americano HR= 1.1, IC 95% 0.8-1.15, E. europeo HR=1.0 IC 95% 0.8-1.3).

A fin de elaborar la presente revisión rápida, a solicitud del comité técnico de la Lista Complementaria de medicamentos oncológicos, se ha realizado una búsqueda sistemática de la información científica que evaluó fulvestrant en comparación a anastrozol y exemestano. Como resultado de la búsqueda se ha observado que existe escasa evidencia de estudios comparativos identificándose 4 estudios de cuales 3 (Howell 2002; Osborne 2002; EFCT) comparan a fulvestrant con anastrozol y el cuarto (Xu 2011) compara fulvestrant con exemestano.

En la evaluación comparativa de eficacia entre fulvestrant y los inhibidores de aromataza, se encontró una revisión sistemática realizada por Lee CI and et al, (2017) que incluyó los 4 estudios anteriormente mencionados. Los resultados del metaanálisis de la revisión permitieron observar que no existen diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) entre fulvestrant y anastrozol, así como con fulvestrant y exemestano. Para fulvestrant vs anastrozol los estudios alcanzaron los siguientes HR: Howell 2002 (HR=0.98 IC 95% 0.80-1.20), Osborne 2002 (HR= 0.92 IC 95% 0.74-1.14); EFCT (HR= 0.93 IC 95% 0.82-1.06). Para fulvestrant vs exemestano en el estudio de Xu 2011 el HR fue de 1.31 IC 95% 0.95-1.82.

En una ETS realizada por NICE en base a un metaanálisis en red, presentado por el titular del producto se indica que los resultados para la supervivencia global (SG) entre fulvestrant, anastrozol y letrozol no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Así mismo resaltan que en el ensayo CONFIRM fulvestrant 500 mg ofreció beneficios al aumentar la TTP en comparación con el fulvestrant en dosis bajas (250 mg) sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa solo para los pacientes cuya última terapia fue un antiestrógeno, y no para los pacientes cuya última terapia fue un inhibidor de la aromataza. De igual manera señalaron que el ensayo CONFIRM no tiene el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia estadísticamente significativa en TTP entre fulvestrant 500 mg y fulvestrant 250 mg en los dos subgrupos de pacientes. NICE afirma que existe una gran incertidumbre sobre la validez de los resultados debido, a la heterogeneidad, la selección de estudios incluidos y los modelos de supervivencia paramétricos utilizados para proyectar el TTP y la supervivencia global (SG).

En relación a la seguridad, la FDA (2021) en la ficha de aprobación del producto se mencionan las reacciones adversas a fulvestrant 250 mg en comparación con anastrozol 1 mg, reportados en los Estudios 0020 y 0021 (datos combinados) indicando que se notificaron con más frecuencia síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal), dolor de cabeza, dolor de espalda, vasodilatación



(sofocos) y faringitis. Así mismo se observaron reacciones en el lugar de la inyección con dolor e inflamación leves y transitorios con fulvestrant y ocurrieron en el 7 % de los pacientes que recibieron la inyección única de 5 ml (Estudio 0020) y en el 27 % de los pacientes que recibieron las 2 inyecciones de 2.5 ml (Estudio 0021).

En el estudio EFECT, sobre la tolerabilidad de Fulvestrant en comparación a Exemestano se reportó que tanto el fulvestrant como el exemestano fueron bien tolerados. El 2% de los pacientes tratados con fulvestrant y el 2.6% de los pacientes tratados con exemestano se retiraron debido a un evento adverso (EA). Los EA graves relacionados con el fármaco fueron raros y se produjeron en el 1.1% y el 0.6% de cada brazo, respectivamente. Ningún paciente falleció como consecuencia de un EA relacionado con el fármaco. La incidencia de episodios tromboembólicos venosos en los brazos de fulvestrant y exemestano fue del 1,1% y del 0,9%, respectivamente.

Según la conveniencia de uso Anastrozol presenta la ventaja sobre fulvestrant en su presentación en la forma farmacéutica oral, que permite mayor aceptación de los pacientes en comparación a la forma inyectable de Fulvestrant.

En relación al costo de los medicamentos, en una evaluación económica realizada por NICE, se establece que el ICER más plausible presentado para fulvestrant 500 mg en comparación con anastrozol fue de £ 35,000 por AVAC ganado. Sin embargo, existe incertidumbre considerable acerca de esta estimación porque se basó en los mismos ensayos en el metaanálisis del del fabricante con ciertas limitaciones.

En el Perú según el observatorio de Precio DIGEMID/MINSA (2021) se encuentra disponible 11 productos de Fulvestrant en la presentación 250 mg/5ml, solución inyectable por 2 unidades con un precio mínimo en el sector público de S/. 868.00 soles y en el sector privado al precio promedio por unidad de 1000.25.²⁷ Anastrozol 1mg tabletas su precio mínimo en el sector público es de S/. 0.09 soles. Exemestano 25 mg tabletas el precio mínimo en el sector público es de 2.44 soles.

XI. CONCLUSIÓN

En base a la evidencia científica disponible sobre fulvestrant 250 mg/5 ml, como monoterapia, para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor hormonal positivo, cuya enfermedad presenta recurrencia durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos, el Comité Técnico, acuerda **no incluirlo** a la Lista Complementaria para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que la evidencia científica disponible que sustenta el uso de fulvestrant 250 mg/ 5 mL, es escasa y no permita observar un mayor beneficio relevante en este grupo de pacientes, en relación a las alternativas considerada en el PNUME y las disponibles en el mercado farmacéutico nacional de menor costo y mayor aceptabilidad.

²⁷ Observatorio de precios de DIGEMID-MINSA. Fecha de acceso a la página 14 Julio 2021



ANEXO 01: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PubMed	<p>"Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Fulvestrant"[Mesh] AND "Anastrozole"[Mesh] OR "Aromatase Inhibitors"[Mesh] AND "Mortality"[Mesh]</p> <p>36 results Filters applied: <i>Randomized Controlled Trial, Human</i> 2 estudios</p> <p>"breast cancer" AND "Hormonal therapy OR endocrine treatment " AND "Recurrence" AND "Fulvestrant"</p> <p>12 results Filters applied: <i>Randomized and ControlledTrial</i> 1 estudio</p>	<p>Osborne CK -2002 Howell A - 2002 Chia - 2008 Brandano - 2020</p>
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	Fulvestrant AND advanced breast cancer	<p>Sumarios Uptodate: 1 monografía Dynamed: 2 monografías BMJ Best Practice: 1 monografía RS: Cochrane 2017 Estudios</p>
Cochrane	Fulvestrant AND advanced breast cancer	Lee CI, 2017 RS Cochrane
INAHTA	Fulvestrant	CADTH: 1 ETS