



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 001-2021

FULVESTRANT 250mg/ 5mL INYECTABLE

TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON
CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO
RECEPTOR HORMONAL POSITIVO, NO TRATADAS CON
TRATAMIENTO HORMONAL

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

Lima, julio del 2021.

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



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
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

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 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, en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, receptor hormonal positivo, sin tratamiento hormonal previo. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 001-2021. Lima, Julio 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
	b. CLASIFICACIÓN DEL CANCER DE MAMA	6
	c. EPIDEMIOLOGÍA	7
	d. DIAGNOSTICO	8
	e. TRATAMIENTO HABITUAL PARA EL CANCER DE MAMA	8
V.	TECNOLOGÍA A EVALUAR FULVESTRANT 250 mg/5 mL	12
	a. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	12
	b. MECANISMO DE ACCIÓN	12
	c. DOSIS	12
VI.	TRATAMIENTO CON FULVESTRANT	12
VII.	EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	17
	a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS	17
	b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO	19
	c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)	21
VIII.	EVIDENCIA EN SEGURIDAD	22
	a. REVISIONES SISTEMÁTICAS	22
	b. ENSAYOS CLINICOS	22
	c. AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)	24
IX.	ESTATUS REGULATORIO	24
	a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDCAMENTOS	24



b.	LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	24
X.	REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ	24
XI.	COSTOS	24
a.	ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS	24
b.	DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ	25
XII.	RESUMEN	25
XIII.	CONCLUSIÓN	27

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 Norte (IREN Norte), Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-Centro), 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 postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, receptor hormonal positivo, sin tratamiento hormonal previo. En las solicitudes las instituciones reportan tener 15,10 y 20 pacientes por año respectivamente.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	FULVESTRANT
Formulación propuesta para revisión	FULVESTRANT 250mg/ 5mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	01 Registro Sanitario vigente ¹
Alternativas de PNUME	Anastrozol 1mg (4 RS vigente 3 vencidos 2018)

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo, HERS 2 negativo que no han recibido tratamiento hormonal previo, el tratamiento fulvestrant presenta mejor eficacia, seguridad y menor costo en comparación a anastrozol?

P	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico receptor hormonal positivo, HER 2 negativo que no han recibido tratamiento hormonal previo
I	Fulvestrant
C	Anastrozol,
O	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

b. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes² y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis de Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de fase III
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de fase III
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control,)

¹ Dirección General de Medicamentos e 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.



Fuentes de información:

- De acceso libre
 - 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

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN CLÍNICA

El Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es un término relativamente inespecífico: se refiere a tumores voluminosos e invasivos con diversos grados de afección en la piel de la mama y/o de la pared torácica, o bien casos con afección ganglionar axilar o supraclavicular. De forma más común se refiere a estadios III, con enfermedad primaria y ganglionar avanzada sin evidencia de metástasis a distancia. El CMLA puede tener procesos biológicos divergentes, mujeres de edad avanzada, pueden tener un tumor biológicamente indolente que se caracteriza por la capacidad de respuesta al tratamiento hormonal, por una alta expresión de receptores de estrógenos (RE) de grado e índice proliferativo bajo. Por el contrario, pacientes jóvenes pueden presentar RE-negativos, tumores de alto grado con un índice de proliferación acelerado, aunque ambas presentan clínicamente una enfermedad localmente avanzada, el comportamiento biológico será diferente.³

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).⁴ Algunas mujeres presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, mientras que otras mujeres pueden desarrollar la enfermedad metastásica a pesar de las mejoras en las terapias adyuvantes.⁵ Existe una gran heterogeneidad tanto en la presentación como en el pronóstico. Se están evaluando paneles de expresión de múltiples genes para determinar qué mujeres con cáncer de mama en estadio temprano tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad metastásica.⁶

³ Bautista-Hernández Y, Rubio-Navab O, Pérez-Villanuevac H, González-Avendañod J, Jesús Portillo-Reyesd J and et al. Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD. GAMO Vol. 11 Núm. 1, enero – febrero 2012

⁴ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

⁵ 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.

⁶ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

b. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Las hormonas estrógeno y progesterona estimulan el desarrollo de algunos cánceres de mama, que se les conoce como cáncer de mama sensibles a las hormonas o dependientes de las hormonas. Los receptores hormonales son de dos tipos: receptores de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR) cuando se activan cambia la expresión de genes específicos que estimulan la multiplicación de las células.⁷

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) se encuentran normalmente en las células, su sobreexpresión, da lugar al desarrollo del cáncer de mama.

En función de la expresión en las células cancerosas de los receptores ER, PR y HER2/neu, el cáncer de mama se clasifica en uno de los siguientes subtipos:⁷

- Cáncer de mama positivo para receptores hormonales (con expresión de ER o PR).
- Cáncer de mama positivo para HER2/neu (con sobreexpresión de HER2/neu).
- Cáncer de mama triple negativo (sin expresión anormal de ER, PR o HER2/neu).

Los que expresan receptores de estrógeno o de progesterona o ambos, se llama Cáncer positivo para receptores hormonales (positivos para RH). La mayoría de los cánceres de mama positivos para el receptor de estrógeno son también cánceres de mama positivos para el receptor de progesterona.⁷

Se han desarrollado técnicas sofisticadas que permite analizar los genes de cada cáncer de mama. Estas técnicas han dado lugar a una clasificación más precisa del cáncer de mama que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama:

- Luminal A
- luminal B
- HER 2 y
- Basal like

Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER2 expresión de HER2 y los basal like son triples negativos. El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el basal like el de peor pronóstico.⁸

Estadificación ⁹

Según la extensión de la enfermedad, los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios. Un cáncer de mama en estadio I es un cáncer en una etapa inicial y un estadio IV es un cáncer de mama avanzado que se ha extendido a otras partes del cuerpo. El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M). El estadio, por lo general, no se conoce hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares. El Estadio III o localmente avanzado se divide en IIIA, IIIB, IIIC según el tamaño del tumor, afectación de los ganglios linfáticos axilares o situados detrás del pulmón y afectación de la pared de tórax y piel. En el Estadio IV el tumor se ha diseminado en todas las partes del cuerpo.

⁷ Instituto Nacional del Cáncer NIH. Terapia hormonal para el cáncer de seno. Marzo 2021

⁸ SEOM. Clasificación molecular del cáncer de mama. feb 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8>

⁹ SEOM. Cáncer de mama - Estadificación. feb 2020. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=8>



c. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el cáncer más común que afecta a las mujeres, Cada año, aproximadamente dos millones de mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama en todo el mundo.¹⁰

En el Perú en el año 2020 se presentaron Total: 69 849 casos de cáncer de mama que incluye ambos sexos y todas las edades, correspondiendo 6 860 casos (9.8%) a cáncer de mama.¹⁰

En el momento del diagnóstico, del 7 al 20% de las mujeres presentarán cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). Los datos de los EE. UU. Muestran que es más probable que los CMLA afecten a grupos minoritarios raciales o étnicos, en particular afroamericanos, donde el 12% son diagnosticados con CMLA en comparación con el 8% en las poblaciones blancas estadounidenses. Las mujeres menores de 40 años también pueden tener más probabilidades de presentar CMLA. De manera similar, a escala mundial, es más probable que los CMLA se diagnostiquen en países subdesarrollados, donde las tasas de CMLA pueden alcanzar hasta el 60%.¹⁰

Según el Instituto Nacional del Cáncer, alrededor de 6 % de las mujeres tienen cáncer de mama metastásico cuando se les diagnostica por primera vez. Se necesitan más investigaciones para determinar cuántas personas con cáncer de mama no metastásico posteriormente presentan cáncer de mama metastásico.¹¹

En un análisis de cohorte retrospectivo de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de NIH del 2010 que incluyó 57,483 mujeres con cáncer de mama, 50,571 mujeres tenían receptor hormonal conocido (HR) combinación de receptor de estrógeno y receptor de progesterona y / o estado general de HER2. En mujeres con estatus de receptores conocido, el 72,7% fueron HR positivos y HER2 negativos.¹²

En un estudio realizado en España que recoge datos de 10.675 pacientes diagnosticados de cáncer de mama entre los años 1998 y 2001 (GEICAM 2014), 465 mujeres fueron diagnosticadas inicialmente en estadio IV y 1.365 pacientes diagnosticadas en estadios precoces con recaída a distancia posterior, que representan el 4,4 y el 13% del registro, respectivamente. Las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico presentaron una mediana de edad de 65 años y en su mayoría postmenopáusicas (79%). Entre las mujeres a las cuales se les determina receptores hormonales, el 79% muestran RH positivos y un 30% de casos son HER2 positivas. Los patrones de afectación metastásica más habituales son los viscerales que incluye hígado, pulmón o pleura (62%) o las metástasis óseas (58%). La mayoría las mujeres en estadio metastásico reciben distintas modalidades de tratamientos locales y sistémicos (52%), con una proporción notable que solamente recibe tratamiento sistémico (42%).¹³

¹⁰ Madigan L, Dinh P and J. and Graham D. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Research* (2020) 22:77

¹¹ American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de mama metastásico: Estadísticas. *Cancer Net*. 2021

¹² DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. T113654, Breast Cancer in Women; [updated 2018 Dec 03, cited place cited date here].

<https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113654>. Registration and login required.

¹³ Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015

d. DIAGNOSTICO

Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CMLA)

El manejo óptimo del CMLA requiere un diagnóstico histológico de alta calidad, que incluye pruebas inmunohistoquímicas y procedimientos de estadificación rigurosos que impulsarán decisiones multidisciplinarias con respecto a la selección y secuenciación de la cirugía, la radioterapia y la terapia sistémica con intención curativa.¹⁴

Cáncer de Mama Metastásico¹⁵

Para los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica, independientemente de haber presentado cáncer de mama temprano, se realiza la biopsia de una lesión metastásica para confirmar el estado del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y HER2. Esto se realiza debido que hasta el 15 por ciento de los cánceres metastásicos pueden tener una medición de ER discordante en comparación con el cáncer primario.

Según los criterios de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica/Colegio Estadounidense de Patólogos, la tinción inmunohistoquímica (IHC) de 0 a <1% se debe considerar negativa, mientras que $\geq 10\%$ se debe considerar positiva, de acuerdo a estos valores los pacientes no deben, o deben, ser candidatos para la terapia endocrina (ET), respectivamente. Los tumores con tinción IHC de 1 a 9 % de ER se consideran positivos y debe considerar para la ET, sin embargo, es menos probable que sea efectiva.

Para aquellos pacientes en quienes se confirma la positividad del receptor hormonal, se debe evaluar el estado del tumor según el inhibidor fosfoinositido 3-quinasa específico de isoforma alfa alpelisib (PIK3CA), ya sea en el diagnóstico inicial de enfermedad metastásica o en el momento de la progresión en la terapia de primera línea. Esta evaluación permite seleccionar pacientes para un posible tratamiento de segunda línea.

e. TRATAMIENTO HABITUAL PARA EL CANCER DE MAMA

El tratamiento del cáncer requiere un enfoque organizado, multidisciplinar y personal de trabajo calificado dentro de una infraestructura funcional.¹⁴

El tratamiento con intención curativa para el cáncer de mama invasivo se refiere al tratamiento multimodal prescrito para la enfermedad en estadio I a III, que incluye cirugía de mama, radioterapia y tratamiento sistémico adyuvante / neoadyuvante (quimioterapia citotóxica, tratamiento endocrino y agentes dirigidos), junto con la atención de apoyo adecuada para manejar el dolor relacionado con el cáncer, las toxicidades y efectos secundarios de la terapia dirigida contra el cáncer. Los principios de tratamiento de la terapia sistémica para el cáncer de mama son válidos en todas las etapas de la enfermedad.¹⁴

Cáncer de Mama Metastásico

En el manejo de pacientes con enfermedad metastásica (CMM), el control de los síntomas es la prioridad y se han centrado tradicionalmente en el cuidado paliativo. En la actualidad, la definición de cuidado paliativo se ha ampliado para incluir disposiciones

¹⁴ Mutebi M, Anderson B, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal GMS and et al. Tratamiento del cáncer de mama: un enfoque por fases para la implementación. Cancer. Volumen 126, Edición S10 15 de mayo de 2020. Páginas 2365-2378

¹⁵ Ma Cynthia X, Sparano Joseph A, Burstein Harold J, Vora Sadhna R. Enfoque de tratamiento del cáncer de mama metastásico on receptor hormonal positivo y negativo para HER2: terapia endocrina y agentes dirigidos. UptoDate. junio de 2021.

de cuidados de apoyo para abordar el tratamiento sintomático, incluido el manejo del dolor, así como el apoyo psicosocial y espiritual.¹⁴

Los posibles objetivos de la terapia paliativa son maximizar la supervivencia global sin progresión, reducir los síntomas relacionados con el tumor, mejorar y mantener el estado funcional, minimizar la toxicidad mejorar la comodidad y el control para los pacientes. El tratamiento es individual y variarán de acuerdo a las necesidades de cada paciente, requiere discusión y acuerdo con ellos.^{16,17} Los pacientes pueden elegir una forma de tratamiento luego que hayan sido completamente informados sobre la evidencia del beneficio y el riesgo de toxicidad de cada opción. Pueden ser necesarias diversas permutaciones de tratamiento. La selección del tratamiento adecuado es compleja y la mejor forma de manejo es con un equipo multidisciplinario de gran experiencia e implica la consideración de muchos factores que incluyen:

- Estado funcional
- Estado del receptor hormonal (estrógeno y progesterona) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)
- Sitio y número de metástasis
- Edad
- Estado menopáusico
- Enfermedades comórbidas
- Respuesta a terapias y toxicidades previas
- Necesidad de un control rápido de los síntomas / enfermedades
- Factores psicológicos
- Preferencia del paciente.

Las decisiones con respecto al momento y la agresividad de la terapia están influenciadas por el sitio de metástasis y la agresividad de la enfermedad. Por lo general, cuando la enfermedad se limita a los huesos y los tejidos blandos, la evolución es más indolente y la supervivencia es más prolongada. Los pacientes con metástasis viscerales generalmente tienen una afección más agresiva y la supervivencia es más corta. El término "crisis visceral" se define como una disfunción orgánica grave según la evaluación de los signos y síntomas, los estudios de laboratorio y la rápida progresión de la enfermedad. La crisis visceral no es la presencia de metástasis viscerales, implica un compromiso visceral importante que conduce a una indicación clínica de una terapia de eficacia más rápida, como la quimioterapia, en particular porque probablemente no será posible otra opción de tratamiento.

Tratamiento sistémico ¹⁸

En este tipo de tratamiento las opciones incluyen quimioterapias citotóxicas y terapia hormonal o endocrina para las mujeres con tumores positivos para el receptor de estrógeno (ER) o el receptor de progesterona (PgR). El objetivo de la terapia endocrina es bloquear la proliferación de células de cáncer de mama inducida por estrógenos.

En mujeres posmenopáusicas, se utilizan tres clases de terapia endocrina:

¹⁶ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

¹⁷ Ma Cynthia X, Sparano Joseph A, Burstein Harold J, Vora Sadhna R. Enfoque de tratamiento del cáncer de mama metastásico on receptor hormonal positivo y negativo para HER2: terapia endocrina y agentes dirigidos. UptoDate. junio de 2021

¹⁸ Lee Cl, 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.

1. Modificadores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), como el tamoxifeno. Estos agentes se unen directamente al RE como agonistas o antagonistas (lo activan en algunos tejidos y los bloquean en otros tejidos).
2. Inhibidores de la aromatasas (IA), como el letrozol, el anastrozol y el exemestano, reducen la producción de estrógeno mediante la inhibición de la enzima aromatasas (que convierte los andrógenos en estrógenos) en los tejidos periféricos, incluidos los huesos, los músculos, el tejido adiposo.
3. Reguladores descendentes selectivos de los receptores de estrógenos (SERD), como el fulvestrant, que se unen al RE e inducen su degradación.

A pesar de la sensibilidad inicial a los tratamientos endocrinos secuenciales, la progresión con estos agentes finalmente ocurrirá en la mayoría de los pacientes. En general, la duración del beneficio clínico se acorta con cada terapia endocrina subsiguiente, y luego se pueden considerar otros tratamientos como la quimioterapia citotóxica.

CMM con receptor hormonal positivo, HER2 negativo¹⁹

Terapia endocrina

La terapia endocrina está ampliamente aceptada como la terapia inicial de primera línea para la mayoría de los pacientes con CMM HER2 negativo con receptor hormonal (RE y / o PR) positivo, con metástasis en la piel, los ganglios linfáticos o el hueso. Siempre que las metástasis no progresen a crisis viscerales o progresión clínica rápida que requiera un rápido control de los síntomas y / o la enfermedad. Las terapias endocrinas secuenciales ofrecen facilidad de tratamiento con efectos adversos mínimos.

Aproximadamente tres cuartas partes de todos los pacientes son positivos para RE y dos tercios positivos para PR. Si ambos receptores son positivos, las tasas de respuesta a la terapia endocrina son de 50 a 70%. Si solo un receptor es positivo, la tasa de respuesta es aproximadamente del 33%.

El tipo de terapia endocrina que se ofrece a las pacientes con CMM HER2 negativo para receptores hormonales positivos depende del estado menopáusico y de la exposición previa a la terapia endocrina. La terapia endocrina en el contexto metastásico debe continuar hasta la progresión de la enfermedad.

Terapia endocrina adicional:

Se puede usar un agente progestacional como el megestrol. Los progestágenos no se utilizan debido a los efectos adversos. El megestrol puede ser eficaz para estimular el apetito en mujeres con CMM que padecen anorexia.

En este grupo de pacientes con CMM con receptor hormonal positivo, HER2; las respuestas al tratamiento endocrino, tienden a ser más breves con cada terapia subsiguiente hasta que el uso de la quimioterapia se vuelve inevitable. Después de tres líneas de terapia endocrina, la probabilidad de respuesta a una mayor manipulación endocrina es baja.

Inhibidores de ciclina dependientes de quinasa CDK4/6

El primer inhibidor de CDK4/6 en comercializarse, fue palbociclib, que recibió una aprobación acelerada en febrero de 2015 en combinación con letrozol para el tratamiento

¹⁹ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

del cáncer de mama metastásico HR positivo como terapia endocrina inicial en mujeres posmenopáusicas, sobre la base de los resultados del ensayo PALOMA-1.²⁰

Las CDK4/6, han mostrado una eficacia similar pero diferentes perfiles de efectos adversos. Actualmente, se usan indistintamente de acuerdo con las preferencias, disponibilidad y costo del médico y el paciente, así como de los efectos adversos específicos y la frecuencia de administración.

En la siguiente tabla se muestran los inhibidores de CDK4/6 empleados como terapia de primera línea.

Trial	Regimen	Phase	Menopausal Status	Pts.	ORR (%)	PFS (Mos) and Statistics	OS (%) and Statistics
PALOMA-1 ²⁰	Letrozole ± palbociclib	II	Post	165	39 vs. 55	10.2 vs. 20.2 HR 0.49, 95% CI [0.22, 0.75]; p = 0.0004	
PALOMA-22 ⁸	Letrozole ± palbociclib	III	Post	666	44 vs. 55	14.5 vs. 24.8 HR 0.58, 95% CI [0.46, 0.72]; p < 0.000001	
MONALEESA-2 ²⁹	Letrozole ± ribociclib	III	Post	668	38.8 vs. 54.5	16.0 vs. 25.3 HR 0.57, 95% CI [0.46, 0.7]; p = 9.63 × 10 ⁻⁸	
MONARCH-3 ³⁰	NSAI ± abemaciclib	III	Post	493	45.5 vs. 61.0	14.76 vs. 28.18 HR 0.54, 95% CI [0.41, 0.69]; p = 0.000002	
MONALEESA-2 ^{31,32}	ET + ovarian suppression ± ribociclib	III	Pre	672	36 vs. 51	13.0 vs. 23.8 HR 0.55, 95% CI [0.44, 0.69]; p < 0.0001	70.2% vs. 46% were alive at 42 months HR 0.71, 95% CI [0.54, 0.95]; p = 0.00973

Abbreviations: ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; ET, estrogen therapy; vs., versus; Pts., number of patients; CI, confidence interval.

Racionalidad en el tratamiento²¹

El manejo efectivo del cáncer de mama después de recibir un diagnóstico preciso y el desarrollo de un plan de tratamiento, requiere acceso a medicamentos esenciales. Debido a que el cáncer de mama es una condición de salud prioritaria y existen importantes discrepancias en el acceso a los medicamentos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calificado los medicamentos fundamentales para su manejo como medicamentos esenciales, que se definen como el número “minimo de medicamentos” para las necesidades de un sistema de atención médica básica, que enumere los medicamentos más eficaces, seguros y rentables para las afecciones prioritarias ”.

En el caso del cáncer de mama, los medicamentos esenciales para el tratamiento con intención curativa incluyen agentes como doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa y trastuzumab. Para el manejo de pacientes con CMM, los medicamentos esenciales cubren tratamientos de primera y segunda línea para la mayoría de los subtipos. Además, capecitabina, vinorelbina y otros agentes activos en la enfermedad metastásica se incluyen en la lista de medicamentos esenciales. Se debe dar prioridad para garantizar la disponibilidad de estos medicamentos esenciales en los países de ingresos bajos y medianos porque en muchos

²⁰ Acevedo J, Oshry L, and Ko N. Challenges in the Treatment of Advanced HR-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology. April 8, 2020

²¹ Mutebi M, Anderson B, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal GMS and et al. Tratamiento del cáncer de mama: un enfoque por fases para la implementación. Cancer. Volumen 126, Edición S10 15 de mayo de 2020. Páginas 2365-2378



entornos no lo están, lo que afecta negativamente la supervivencia del cáncer de mama para estas pacientes.

V. TECNOLOGÍA A EVALUAR: FULVESTRANT 250 mg/5 mL

a. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

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 2017 para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptor hormonal (HR) positivo y receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo en mujeres posmenopáusicas que no han sido tratadas previamente con terapia endocrina.

La eficacia de fulvestrant se estableció en base a un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico (FALCON, NCT01602380) en el que se comparó con anastrozol 1mg, alcanzando un HR de Sobrevida Libre de Progresión (SLP)= 0.797 (IC 95% 0.637- 0.999) $p = 0.049$. Al momento del análisis de los resultados (61% de los eventos requeridos) no se alcanzó la mediana de SG, HR= 0.874 (IC 95% 0.629 -1.216). Los datos de SLP mostraron un beneficio muy marginal a favor de fulvestrant, con tendencia a la no diferencia entre los dos tratamientos. El IC del HR para la mediana de SG mostro que las diferencias no fueron significativas.

b. MECANISMO DE ACCIÓN ²²

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. DOSIS²³

La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg para administrarse por vía intramuscular en las nalgas (área de los glúteos) lentamente (1 a 2 minutos por inyección) en dos inyecciones de 5 ml, una en cada nalga, los días 1,15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.

VI. TRATAMIENTO

CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

a. SUMARIOS

Best practice, Uptodate y Dynamed no reportan información de interés para el presente informe.

²² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica o resumen de las características del producto

²³ Food and Drug Administration (FDA). Fulvestrant injection, for intramuscular use. Label 2021

b. GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con receptor de estrógeno o con receptor de progesterona positivo, la terapia endocrina neoadyuvante (TNE) facilita la estadificación descendente del tumor y aumenta las tasas de cirugía conservadora de la mama. Sin embargo, la TNE siguen estando infrautilizados y existen guías clínicas muy limitadas sobre el agente terapéutico utilizar, o la duración óptima del tratamiento en mujeres posmenopáusicas.²⁴

Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE)²⁵

Recomienda un IA (no esteroideo o esteroideo) en los siguientes casos:

- Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER positivo y sin antecedentes de terapia endocrina.
- Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER positivo previamente tratadas con tamoxifeno.

Escuela Europea de Oncología (ESMO)²⁶

La adición de un inhibidor de quinasa CDK 4/6 a un IA, en pacientes menopáusicas sin experiencia o pre expuestos a ET.

CANCER DE MAMA METASTASICO (CMM)

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico Receptor Hormonal positivo y HER 2 negativo las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica se describen a continuación:

a. SUMARIOS

Best Practice²⁷

Fulvestrant o tamoxifeno como una segunda opción en la terapia de primera línea, para los casos sin crisis visceral.

Las opciones de primera línea incluyen un IA no esteroide (anastrozol o letrozol) como agente único, o en combinación con un inhibidor de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina (CDK4 / 6) Palbociclib, ribociclib o abemaciclib.

Para los casos de crisis visceral recomienda quimioterapia. Se prefiere la quimioterapia combinada, si se tolera, ya que ofrece mejores tasas de respuesta en tales escenarios. Se recomienda consultar los protocolos locales para la elección del régimen y las pautas de dosificación.

²⁴ Madigan L, Dinh P and J. and Graham D. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Research* (2020) 22:77

²⁵ Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE). Managing advanced breast cancer 2021

²⁶ F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 0: 1–24, 2018. doi:10.1093/annonc/mdy192

²⁷ BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

Dynamed

En caso de crisis visceral quimioterapia inicial y/o la terapia dirigida. Si no hay crisis visceral terapia endocrina con o sin inhibidor CDK4/6).

Seguir las recomendaciones de NCCN, ESO/ESMO y NICE para conocer las opciones de terapia endocrina de primera línea.

UpToDate

Recomienda IA como adyuvante para los pacientes que no han recibido terapia endocrina. Fulvestrant como agente único puede ser una alternativa, sin embargo, algunos pacientes pueden preferir la terapia oral (IA) a la inyección intramuscular.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

Escuela Europea de Oncología / Sociedad de Oncología Médica (ESO / ESMO)²⁸

- En casos con crisis visceral: quimioterapia
- La terapia endocrina es la opción de tratamiento preferida a menos que haya crisis visceral o resistencia endocrina (ESO / ESMO Grado A, Nivel I).
- La elección de la terapia endocrina depende tanto del tipo como de la duración de la terapia adyuvante y del tiempo transcurrido desde el final de la terapia endocrina adyuvante.
- Terapia endocrina de primera línea: para mujeres posmenopáusicas: IA, tamoxifeno o fulvestrant depende del tipo, la duración y el tiempo transcurrido desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante (grado ESO / ESMO A, Nivel I)

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)²⁹

- Con crisis visceral: quimioterapia
- Sin crisis visceral y sin terapia endocrina pasado los 12 meses: terapia endocrina, los agentes preferidos de primera línea
- IA: anastrozol, letrozol
- IA con inhibidor CDK4/6: abemaciclib, palbociclib o ribociclib
- Desregulador de receptor de estrógeno: fulvestrant, solo o con inhibidor de Aromatasa no esteroide (anastrozol, letrozol)
- Fulvestrant con inhibidor CDK4/6: abemaciclib, palbociclib o ribociclib
- Modulador selectivo del receptor de estrógeno: tamoxifeno o tormifene

Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE)²⁸

Terapia endocrina como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes. En mujeres posmenopáusicas las opciones incluyen inhibidor de la aromatasa (no esteroideo o esteroideo) si han recibido tratamiento previo con tamoxifeno o si no han recibido tratamiento previo de terapia endocrina.

Quimioterapia como terapia de primera línea si la enfermedad pone en peligro la vida de inmediato o si los síntomas debidos a una enfermedad visceral requieren un alivio temprano. Considerar la quimioterapia combinada solo en pacientes para quienes es importante una mayor probabilidad de respuesta y que comprenden y es probable que toleren la toxicidad

²⁸ DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. T113654, Breast Cancer in Women; [updated 2018 Dec 03, cited place cited date here]. Available from

²⁹ NCCN Guidelines for Patients Metastatic Breast Cancer 2020

adicional asociada con la terapia combinada, las opciones incluyen gemcitabina más paclitaxel en los casos en que docetaxel o docetaxel más capecitabina no serían apropiados

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)³⁰

Tratamiento endocrino de primera línea un IA no esterooidal: anastrozol o letrozol (basado en la evidencia, los beneficios superan a los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Tratamientos alternativos de primera línea:

- AI + fulvestrant
- AI + palbociclib

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)³¹

La primera opción recomendada es la terapia endocrina (TE) sólo aquellos pacientes que presentan metástasis visceral rápidamente progresiva son candidatos a quimioterapia como primera opción (nivel de certeza: alto; fuerza de la recomendación).

Los IA es la opción de primera línea con mejor evidencia en pacientes sin IA adyuvante previa (nivel de certeza: alto; fuerza de la recomendación: A).

En pacientes tratados con IA adyuvante, fulvestrant 500 mg es una buena opción (nivel de certeza: moderado; fuerza de la recomendación: B).

c. AGENCIAS DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud, CANADÁ (CADTH)³²

El comité revisor (pERC) del CADTH, recomendó el reembolso de fulvestrant como monoterapia para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama no visceral, localmente avanzado o metastásico, factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), independientemente de la edad, que no hayan sido previamente tratadas con terapia endocrina (incluyendo en el tratamiento adyuvante) que presenten un buen estado funcional. El tratamiento debe continuar hasta que la toxicidad o la progresión de la enfermedad sean inaceptables. El reembolso será condicionado sí, su rentabilidad mejora a un nivel aceptable.

Esta recomendación fue basada en el posible beneficio clínico fulvestrant (monoterapia) en comparación con anastrozol debido a una mejora clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP). Además, en la consideración que puede ser una opción de tratamiento adicional al ofrecer una mejora en la SLP que no afecta negativamente la calidad de vida.

Sin embargo, el comité concluyó que la monoterapia con fulvestrant probablemente no sea rentable porque existe una incertidumbre considerable en las estimaciones del efecto clínico (beneficios de Sobrevida Global [SG] inmaduros y probablemente sobreestimados en el modelo; análisis de subgrupos).

³⁰ 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

³¹ 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

³² Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)- Pan Canadian Oncologic Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report- Fulvestrant (Faslodex) for Metastatic Breast Cancer. February 1, 2018.

El Comité recomendó los próximos pasos potenciales para las partes interesadas que incluyen:

- Acuerdos de precios para mejorar la rentabilidad. - Se necesitaría una reducción en el precio de fulvestrant para mejorar la rentabilidad a un nivel aceptable.
- Recopilación de pruebas para reducir la incertidumbre en la magnitud del beneficio clínico y la rentabilidad de fulvestrant. - Para disminuir la incertidumbre en el efecto incremental y proporcionar una mayor comprensión de la verdadera rentabilidad de fulvestrant.
- Fulvestrant en relación con el panorama de tratamiento actual. - No existe ninguna necesidad urgente insatisfecha que pueda ser cubierta por fulvestrant en esta población de pacientes; sin embargo, los pacientes valoran las opciones de tratamiento alternativos con perfiles de toxicidad más favorables, así mismo indica que solo un pequeño número de pacientes calificarían para el tratamiento con fulvestrant, ya que la mayoría de los pacientes en el entorno clínico habrían recibido terapia hormonal adyuvante.

Ministerio de Salud de Chile³³

En la evaluación basada en la evidencia sobre Fulvestrant en relación al uso en primera línea sostienen lo siguiente:

- Se aplican a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama luminal avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico endocrino previo (para su enfermedad avanzada), en buen estado funcional.
- Se aplica para pacientes con metástasis viscerales, pero no a aquellas en crisis visceral (ej. meningitis carcinomatosa).
- Para la decisión se consideraron los desenlaces incluidos en los estudios considerados como críticos, en base a esta consideración fulvestrant podría disminuir la mortalidad comparado con IA, pero la certeza de la evidencia es baja. Esta afirmación está en contraposición al resultado obtenido con el desenlace primario SLP, pues la intervención superó al control y el valor que tiene la SLP para predecir beneficio en mortalidad en cáncer de mama avanzado, una patología donde la terapia secuencial con distintos agentes disponibles y larga supervivencia post tratamiento de primera línea podrían dificultar una demostración de beneficio a largo plazo en mortalidad. Por otro lado, fulvestrant aumentó los efectos adversos grado 3 o 4 (sin un aumento significativo de los efectos adversos serios).

Consortio de Medicamentos de Escocia (SMC)³⁴

El SMC informa las consideraciones de los Comités de Área de Medicamentos y Terapéutica y las Juntas del Sistema Nacional de Escocia (NHS) para determinar los medicamentos para uso local o inclusión en el formulario local.

³³ Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Mama. Santiago, MINSAL 2017.

³⁴ Scottish Medicines Consortium (SMC). fulvestrant 250 mg solution for injection. 2017



El SMC no recomienda el uso de fulvestrant en el NHS de Escocia para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas no tratadas previamente con terapia endocrina debido a que el titular de la autorización de comercialización no ha realizado ningún envío al SMC con respecto a este producto en este entorno.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Lee CI and et al, (2017)³⁵, realizaron una revisión sistemática 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 incluyeron para los análisis ensayos controlados aleatorios que incluyeron mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado sensible a 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 otra terapia estándar contra el cáncer.

Las intervenciones evaluadas incluyeron tratamientos anticancerosos (terapia endocrina o quimioterapia, o ambas): Comparador 1) cualquier agente endocrino estándar (tamoxifeno e IA) que no contienen fulvestrant y Comparador 2) cualquier otro tratamiento contra el cáncer (quimioterapia). La medida de resultado primarias fue SLP, definida como el tiempo entre la asignación al azar y la progresión del tumor, o la muerte por cualquier causa. Si no se reportó SLP, se incluyó el tiempo hasta la progresión (TTP), definido como el período desde la asignación al azar hasta el tiempo de progresión, o el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF), definido como el tiempo hasta la progresión, recaída o muerte por cualquier causa.

Las medidas de resultado secundarias incluyeron: 1. SG: definida como el tiempo desde la fecha de asignación al azar hasta la fecha de muerte por cualquier causa. 2. Tasa de beneficio clínico: definida como la proporción de mujeres con una respuesta objetiva o una mejor evaluación general del tumor de enfermedad estable (disminución de menos del 50% y aumento de menos del 25% sin la aparición de nuevas lesiones) durante 24 o más semanas. 3. Calidad de vida: definida como una expresión de bienestar y medida mediante una escala validada (Encuesta de salud de formulario corto de 36 elementos (SF-36), Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), Evaluación Funcional del Cáncer Terapia (FACT)), 4. Tolerabilidad: se incluyeron toxicidad y la tolerabilidad de la terapia, según lo registrado por los eventos adversos (según la clasificación de los Criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer). Los principales resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

Se incluyeron nueve estudios que asignaron al azar a 4514 mujeres. Cuatro estudios incluyeron solo a aquellos pacientes que habían recaído en la primera instancia y no habían recibido tratamiento en el contexto metastásico (FACT; FIRST; Howell, Fulvestrant vs Tamoxifen 2004; Mehta 2012). En la siguiente tabla se muestran los 4 estudios con sus respectivos grupos de intervención y comparador.

³⁵ 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.

Estudio	Intervención	comparador
FACT	Fulvestrant + Anastrozol	Anastrozol
FIRST – Estudio Fase II	Fulvestrant	Anastrozol
Howell 2004	Fulvestrant	Tamoxifeno
Mentha	Fulvestrant + Anastrozol	Anastrozol

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

El resultado global para el criterio principal de valoración SLP para las mujeres que recibieron fulvestrant fue HR= 0,95, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,89 a 1,02; p = 0.18, I² = 56% (4258 mujeres, 9 estudios, evidencia de alta calidad).

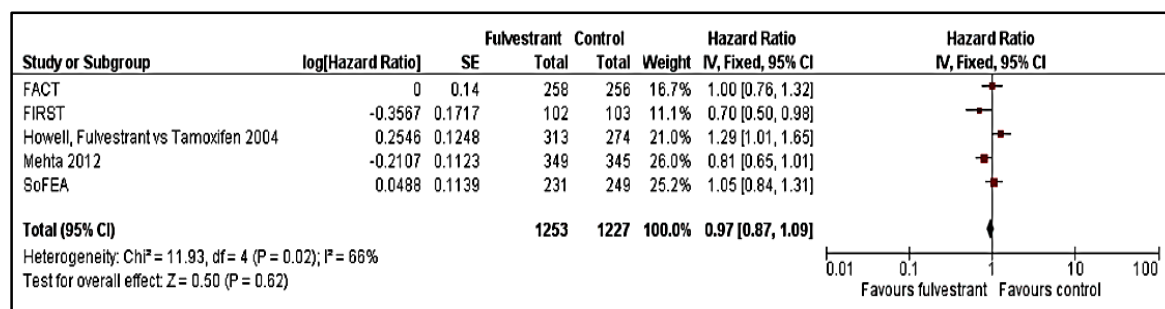
No hubo diferencia en la SLP en combinación con otra terapia endocrina o en el contexto de primera, en comparación con los tratamientos de control:

- Para monoterapia HR 0.97, IC del 95%: 0.90 a 1,04
- Terapia combinada en comparación con el control HR 0.87, 95% % IC del 95% 0,77 a 0,99
- En primera línea HR = 0.93 IC del 95%: 0.84 a 1,03

Sobrevida Global

En el único estudio de alta calidad que evaluó fulvestrant en la dosis 500 mg en comparación con anastrozol, el HR = 0.70, IC del 95%: 0.50 a 0.98; (205 mujeres). En el metaanálisis para la SG de los estudios que evaluaron fulvestrant en comparación a otra terapia endocrina el HR= 0.97; IC del 95%: 0,87 a 1,09; p = 0,62; I² = 66% (2480 mujeres, cinco estudios, evidencia de alta calidad).

En general, no hubo diferencias entre los tratamientos con fulvestrant. A continuación, se muestra los resultados obtenidos en el metaanálisis.



Calidad de Vida

Cuatro estudios informaron la calidad de vida, ninguno de los cuales informó una diferencia entre los brazos de fulvestrant y control, aunque no se presentaron datos específicos.

Ente las conclusiones de los autores se incluyen las siguientes:

- Para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado sensible a las hormonas, fulvestrant es al menos tan efectivo y seguro como las terapias endocrinas de comparación en los estudios incluidos.

- Sin embargo, fulvestrant puede ser potencialmente más efectivo que las terapias actuales cuando se administra a 500 mg, aunque esta dosis más alta se utilizó solo en uno de los nueve estudios incluidos en la revisión.
- No se observó ninguna ventaja con la terapia combinada, fulvestrant fue tan efectivo como las terapias de control tanto en el entorno de primera línea.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

Food and Drug Administration (FDA) 2021. Los datos del estudio FALCON no han actualizado a la fecha, manteniéndose lo reportados para la autorización de comercialización por la FDA. Estos resultados fueron reportados por Robertson J and et al, (2016). A continuación, se muestran los resultados del estudio FALCON, que se encuentran en la Ficha técnica de aprobación por la FDA del 2021.

	FASLODEX 500 mg N=230	Anastrozole 1 mg N=232
Progression-Free Survival		
Number of PFS Events (%)	143 (62.2%)	166 (71.6%)
Median PFS (months)	16.6	13.8
PFS Hazard Ratio (95% CI)	0.797 (0.637 - 0.999)	
p-value	0.049	
Overall Survival¹		
Number of OS Events	67 (29.1%)	75 (32.3%)
Median OS (months)	NR	NR
OS Hazard Ratio (95% CI)	0.874 (0.629 – 1.216)	
Objective Response for Patients with Measurable Disease		
	N=193	N=196
Objective Response Rate (%; 95% CI)	46.1% (38.9%, 53.4%)	44.9% (37.8%, 52.1%)
Median DoR (months)	20.0	13.2
NR: Not reached		
¹ . Interim OS analysis with 61% of total number of events required for the final OS analysis.		

Robertson J and et al (2016)³⁶ realizaron un estudio aleatorizado doble ciego de fase III (Estudio FALCON), con el objetivo de evaluar si fulvestrant podría mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con anastrozol en pacientes posmenopáusicas que no habían recibido terapia endocrina previa. Se reclutaron pacientes elegibles con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor de estrógeno positivo o receptor de progesterona positivo confirmado histológicamente o ambos, de 113 hospitales académicos y centros comunitarios en 20 países.

Los pacientes elegibles tenían un estado funcional de acuerdo a la OMS de 0 a 2 y al menos una lesión medible o no medible. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados (1: 1) a fulvestrant (500 mg por inyección intramuscular; en los días 0, 14, 28, luego cada 28 días a partir de entonces) o anastrozol (1 mg por vía oral al día) mediante un esquema de asignación al azar generado por computadora. El criterio de valoración principal fue SLP, la necesidad de intervención de cirugía o radioterapia debido al deterioro de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, evaluada por intención de tratar (ITT). E

³⁶ Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L and et al, Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2997–3005

Entre los criterios de valoración secundarios se incluyeron supervivencia global (tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa), calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy for Breast Cancer (FACT-B) y la puntuación total de FACT-B, así como los resultados de seguridad que se evaluaron en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento aleatorio (incluido el placebo). Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01602380. Los principales resultados fueron los siguientes:

Población incluida en el estudio

Entre el 17 de octubre de 2012 y el 11 de julio de 2014, se inscribieron 524 pacientes, de los cuales 462 pacientes fueron aleatorizados (230 para recibir fulvestrant y 232 para recibir anastrozol).

Sobrevida Libre de Progresión

Se presentaron 309 eventos de progresión al corte de datos, 62% (143 de 230) ocurrieron en el grupo de fulvestrant y 72% (166 de 232) en el grupo de anastrozol. La SLP alcanzó un HR= 0.797, IC del 95%: 0.637- 0.999, $p = 0.0486$.

La mediana de SLP fue de 16.6 meses (IC del 95%:13.83-20.99) con fulvestrant y 13.8 meses (11.99-16.59) con anastrozol (diferencia en medianas: 2.8 meses).

Supervivencia Global

No se pudo calcular la mediana de supervivencia global debido a que el tiempo de seguimiento fue insuficiente (31% de madurez).

En el punto de corte de los datos, 29% (67 de 230) pacientes en el grupo de fulvestrant y 32% (75) de los pacientes en el grupo de anastrozol habían fallecido, HR= 0.88, 95% IC 0.63-1.22, $p = 0.4277$).

Análisis de subgrupos

Los efectos del tratamiento sobre la SLP fueron en gran medida consistentes en los subgrupos de pacientes preespecificados (prueba de interacción global $p=0.1061$), con las siguientes excepciones: pacientes con quimioterapia previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica, pacientes con enfermedad no mensurable, pacientes que no tenían receptor de estrógeno positivo y receptor de progesterona positivo al inicio del estudio, y pacientes con enfermedad visceral.

Para los pacientes con enfermedad no visceral, el HR fue 0.59 (95% CI 0.42-0.84), con una mediana de SLP de 22.3 meses (95% IC 16.62-32.79) en el grupo de fulvestrant versus 13.8 meses (11.04-16.59) en el grupo de anastrozol.

En el subgrupo de enfermedad visceral, el HR fue 0.99 (0.74-1.33), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 13.8 meses (11.04-16.53) en el grupo de fulvestrant versus 15.9 meses (11.27-16.89) en el grupo de anastrozol.

Una prueba de interacción post-hoc para evaluar la consistencia de los efectos del tratamiento en los subgrupos visceral y no visceral dio un valor de $p = 0,0092$.

Calidad de vida

Las puntuaciones medias de FACT-B y del índice de resultados del ensayo se mantuvieron y fueron similares en ambos grupos de tratamiento. El tiempo hasta el deterioro no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento para la puntuación del índice de resultados del ensayo (HR = 0.90, IC del 95% 0.70-1.15, $p=0.4008$) y la puntuación total FACT-B (HR =0.84, IC del 95% 0.66-1.07, $p = 0.1594$).

c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Canadá (CADTH)³⁷. El objetivo de la ETS, fue evaluar la efectividad y la seguridad de fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 metastásico o localmente avanzado no visceral, independientemente de la edad y que no hayan sido tratadas previamente con terapia endocrina. En la revisión sistemática se identificaron dos ensayos controlados aleatorios FALCON y FIRST. Se consideraron subgrupos de enfermedad visceral (sí y no). El criterio de valoración principal en FALCON fue SLP y en FIRST la tasa de beneficio clínico (CBR) definida como la proporción de todos los pacientes asignados al azar que presentaron una mejor respuesta global (respuesta completa, una respuesta parcial o enfermedad estable durante al menos 24 semanas).

Magnitud y la dirección de los resultados

Los resultados de eficacia de los subgrupos no viscerales son similares a los de los resultados globales de los estudios.

Los resultados globales del ensayo en FALCON sugieren que fulvestrant prolonga significativamente la SLP en comparación con anastrozol y los resultados del estudio FIRST sugieren que fulvestrant no es inferior al anastrozol con respecto a CBR.

El comité evaluador (CGP) estableció las siguientes conclusiones:

- Se observa un beneficio clínico neto con el uso de fulvestrant en esta población.
- En el subgrupo de pacientes no viscerales en FALCON se logró una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la mediana absoluta del beneficio de SLP de 8,5 meses. El Hazard Ratios (HR) fue constante en ambos estudios, a pesar de una mejora de la SLP media absoluta de 12,7 meses en FIRST.
- Los datos de SG maduros no están disponibles, pero es poco probable que muestren un beneficio significativo debido a que el estudio no tiene la potencia para detectar una diferencia potencial y la cantidad significativa de años necesarios para acumular eventos. Aunque FIRST sugirió una ventaja de SG de fulvestrant sobre anastrozol, dadas las limitaciones del estudio, este resultado no puede interpretarse como concluyente.
- El CGP reconoció las limitaciones del ensayo FALCON, ya que el subgrupo de pacientes con enfermedad no visceral no tenía el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia. Debido a la alineación de los resultados con el estudio FIRST y la magnitud de los resultados absolutos de mSLP, es probable que exista un verdadero efecto del tratamiento.
- Ninguno de los estudios inscribió a pacientes con un estado funcional de 3 y se inscribió un pequeño número de pacientes con un estado funcional 2. Sin embargo, el CGP consideró que estos datos se pueden generalizar a todos los pacientes aplicables con un estado funcional <4.

³⁷ Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer. February 1, 2018

- El CGP notó un alto potencial de fluencia de la indicación. Los médicos podrían utilizar fulvestrant en pacientes con metástasis viscerales o en líneas de tratamiento posteriores, incluso después de los inhibidores de CDK4 / 6 o en combinación con inhibidores de CDK4/6.
- El CGP consideró que el uso de fulvestrant en pacientes con metástasis viscerales no es irrazonable dada la ausencia de una señal de disuasión, pero este tratamiento agregaría un costo adicional sin mejorar los resultados en esta población de pacientes. Sin embargo, el CGP consideró que debería considerarse el uso de fulvestrant en pacientes en los que se sospecha la adherencia o tolerabilidad a la medicación oral. La calidad de vida relacionada con la salud no se vio afectada negativamente por el uso de fulvestrant, medido por FACT-B y TOI. La toxicidad no fue marcada diferente entre el fulvestrant y el anastrozol.
- Se requerirán visitas de enfermería o visitas a la clínica adicionales para la administración de fulvestrant.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Lee CI and et al, (2017), en la revisión sistemática Cochrane realizada 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, incluyeron como medida de resultados secundarios el reporte de la Tolerabilidad en la que se reportó toxicidad y tolerabilidad de la terapia, registrando los eventos adversos según la clasificación de los Criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

En la RS se reportó que no se observaron diferencias significativas en:

- Toxicidad vasomotora RR = 1,02; IC del 95%: 0,89 a 1,18 (3544 mujeres, 8 estudios, evidencia de alta calidad)
- Artralgia RR = 0,96; IC del 95%: 0,86 a 1,09 (3244 mujeres, 7 estudios, alta evidencia de calidad)
- Toxicidad ginecológica RR= 1,22; IC del 95%: 0,94 a 1,57 (2848 mujeres, seis estudios, evidencia de alta calidad).

b. ENSAYOS CLINICOS

Robertson J and et al (2016),³⁸ en el estudio aleatorizado, doble ciego de fase III, con el objetivo de evaluar si fulvestrant podría mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con anastrozol, incluyeron como medida de resultados secundarios los eventos adversos.

En el punto de corte de los datos, la duración media de la exposición real a fulvestrant fue de 14.7 meses (rango 0.9-37.7) y al anastrozol fue de 13.9 meses (rango 0.2-36.0). 73% (166 de 228) pacientes en el grupo de fulvestrant y 75% (173 de 232) pacientes en el grupo de anastrozol reportaron eventos adversos.

En los pacientes que recibieron fulvestrant se presentaron 13% (30 de 228 pacientes) eventos adversos graves versus 13% (31 de 232 pacientes) que recibieron anastrozol.

³⁸ Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L and et al, Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2997–3005

En general, 7% (16 de 228 pacientes) en el grupo de fulvestrant y 5% (11 de 232 pacientes) en el grupo de anastrozol interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

El 22% (51 de los 228 pacientes) que recibieron fulvestrant y 18% (41 de los 232 pacientes) que recibieron anastrozol notificaron reacciones adversas de grado 3 o peores; ninguno ocurrió en más del 5% de los pacientes en cualquier grupo.

El 3% (6 de 228 pacientes) en el grupo de fulvestrant y el 3% (7 de 232 pacientes) en el grupo de anastrozol murieron debido a eventos adversos. Ninguna muerte debida a eventos adversos se consideró causalmente relacionada con el tratamiento.

El 26% (59 de 228 pacientes) en el grupo de fulvestrant y el 18% (42 de 232 pacientes) en el grupo de anastrozol informaron eventos adversos de especial interés trastornos articulares y dolor de espalda.

Todos los eventos adversos de especial interés fueron de gravedad leve o moderada (grado 1 o 2), con la excepción de un paciente (<1%) en el grupo de fulvestrant que tenía dolor de espalda de grado 3. Sin eventos adversos de especial interés que provocaran la interrupción del tratamiento o se presentara un desenlace fatal.

En general, no se observaron cambios clínicamente significativos en las variables de laboratorio, registros de electrocardiograma, examen físico o signos vitales en ninguno de los grupos.

Los eventos adversos más frecuentes que fueron reportados en el estudio son los siguientes:

- Artralgia 17% (38) en el grupo de fulvestrant frente al 10% (24) en el grupo de anastrozol Sofocos 11% (26) en el grupo de fulvestrant frente a 10% (24) en el grupo de anastrozol.

Eventos adversos con una frecuencia de más del 5% en cualquier grupo de tratamiento, independientemente de la causalidad en la población de análisis de seguridad.

	Fulvestrant 500 mg (n=228)	Anastrozole 1 mg (n=232)
Pacientes con algún evento adverso	166 (73%)	173 (75%)
Artralgia	38 (17%)	24 (10%)
Sofocos	26 (11%)	24 (10%)
Fatiga	26 (11%)	16 (7%)
Náuseas	24 (11%)	24 (10%)
Dolor de espalda	21 (9%)	14 (6%)
Alanina aminotransferasa aumentado	16 (7%)	7 (3%)
Mialgia	16 (7%)	8 (3%)
Hipertensión	15 (7%)	21 (9%)
Insomnio	15 (7%)	13 (6%)
Diarrea	14 (6%)	13 (6%)
Estreñimiento	13 (6%)	11 (5%)
Dolor en la extremidad	13 (6%)	10 (4%)
Aspartato aminotransferasa aumentado	12 (5%)	8 (3%)
Tos	12 (5%)	8 (3%)
Anemia	9 (4%)	20 (9%)



Disnea	9 (4%)	13 (6%)
Edema periférico	9 (4%)	13 (6%)
Los datos son n (%). Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos versión 4.0.		

c. AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Canadá (CADTH). En la ETS de Fulvestrant, con respecto a los resultados de los daños, las tasas generales de eventos adversos (cualquier grado, grado ≥ 3 , graves y discontinuaciones) fueron similares en los subgrupos no viscerales en comparación con los resultados generales de los ensayos FALCON y FIRST.

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDCAMENTOS

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 en mujeres posmenopáusicas Receptor Hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo no tratadas previamente con terapia endocrina.

b. 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.

X. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

Fulvestrant 250 mg/5 mL, cuenta con 1 Registro Sanitario (RS) otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas DIGEMID³⁹.

Anastrozol es un medicamento oncológico recomendado por los Sumarios y Guías de Práctica Clínica para la misma indicación solicitada para fulvestrant, se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales PNUME, cuenta con 7 RS: 4 vigentes y 3 vencidos al 2018 (posiblemente disponibles en el mercado farmacéutico nacional por encontrarse en etapa reinscripción)

XI. COSTOS

a. ESTUDIOS FARMACOECONOMICOS

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Canadá (CADTH).

El Panel de Orientación Económica (EGP) de pCODR del CADTH, realizó un análisis de costo-efectividad y costo-utilidad para el tratamiento hormonal con Fulvestrant como monoterapia en el cáncer de mama HER2- no visceral localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas, independientemente de su edad, que no

³⁹ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – Ministerio de Salud- Perú. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Acceso a la pag.web 03-07-2021



habían sido tratadas previamente con tratamiento endocrino. El beneficio de Fulvestrant fue tomado del reporte de SG del estudio FALCON.

El EGP, observo que los datos de supervivencia global (SG) del Estudio Falcon son inmaduros y ejercen el mayor impacto en la relación costo-efectividad incremental y concluyó que no es costo-efectivo como terapia de primera línea en comparación con anastrozol.

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 1000.25⁴⁰.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en licitación pública a través del SEACE en agosto 2020 adquirió Fulvestrant en la presentación 250 mg/5mL al precio de S/.795.00 soles y en abril del 2021 a S/.272.00⁴¹.

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).

XII. RESUMEN

El cáncer mama de avanzado o metastásico según la clasificación TNM es el cáncer que ha alcanzado un estadio III y IV respectivamente, su tratamiento es complejo, requiere de un manejo especializado con un equipo multidisciplinario y la consulta del paciente. La elección del tratamiento es individualizada, depende de muchos factores entre ellos el estado de los receptores hormonales, la sobreexpresión del receptor HERS2- en las células cancerosas, el tratamiento previo, la extensión a otros órganos y el estado funcional del paciente.

En los estadios avanzados, el tratamiento principal es sistémico, que incluye entre otros la hormonoterapia o terapia endocrina que anula las hormonas directamente o bloquea su acción haciendo que se detenga el crecimiento del tumor. En mujeres posmenopáusicas, se utilizan tres clases de terapia endocrina: Modificadores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), como el tamoxifeno, Inhibidores de la aromatasa (IA) como letrozol, anastrozol, exemestano y Reguladores descendentes selectivos de los receptores de estrógenos (SERD), como fulvestrant. un antagonista competitivo del receptor estrogénico (RE) con una afinidad comparable a estradiol.

El INEN, IREN Norte e IREN centro, han solicitado la inclusión de fulvestrant 250 mg/5 ml, en la Lista Complementaria de medicamentos Oncológicos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, el mismo que será usado como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor hormonal positivo y HER2-, que no hayan recibido previamente terapia endocrina.

⁴⁰ Observatorio de precios de DIGEMID-MINSA. Fecha de acceso a la página 14 Julio 2021

⁴¹ Órgano Supervisor de Contrataciones del Estado (SEACE). Fecha de acceso a la página 25 Julio 2021
<https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/fichaSeleccion/fichaSeleccion.xhtml>



Se ha realizado una búsqueda sistemática de la información científica para evaluar comparativamente fulvestrant en comparación a anastrozol para la indicación solicitada a fin de elaborar la presente revisión rápida a solicitud del comité técnico de la Lista Complementaria. Como resultado de la búsqueda se ha observado que existe escasa evidencia de estudios comparativos, se han identificado solo dos estudios uno de fase III (FALCON) y otro de fase II (FIRTZ).

En relación a la indicación solicitada y sin crisis visceral, los sumarios y Guías de Práctica clínicas recomiendan como primera línea de tratamiento la terapia sistémica endocrina con un inhibidor de aromataasa (anastrozol, letrozol) o fulvestrant ambos con o no inhibidores de ciclina dependiente de quinasa. La mayoría de los sumarios y GPC también recomiendan para la primera línea como primera opción entre los agentes a un inhibidor de aromataasa (IA) y a fulvestrant como una alternativa a esta primera opción.

En la evaluación comparativa de eficacia de Fulvestrant y Anastrozol los resultados globales del ensayo en FALCON sugieren que fulvestrant prolonga significativamente la SLP en comparación con anastrozol (HR= 0.797, IC del 95%: 0.637- 0.999, p= 0.0486; una diferencia en medianas SLP: 2.8 meses) y los resultados del estudio FIRST sugieren que fulvestrant no es inferior al anastrozol (HR = 0.70, IC del 95%: 0.50 a 0.98). Los datos de SG maduros no están disponibles. En relación a este resultado la ETS realizada por CADTH, afirma que es poco probable que se muestre un beneficio significativo debido a que el estudio no tiene la potencia para detectar una diferencia potencial y la cantidad significativa de años necesarios para acumular eventos. Así mismo, aunque el estudio FIRST sugirió una ventaja de supervivencia global del fulvestrant sobre el anastrozol, dadas las limitaciones del estudio, este resultado no puede interpretarse como concluyente. La medida de los resultados en Sobrevida Global (SG) para la evaluación de la eficacia y efectividad de los fármacos, se considera una variable de medida de resultado relevante para la salud (variable dura). Para el caso de los medicamentos oncológicos, sobrevida libre de progresión (SLP), tiempo para la progresión (TTP), beneficio clínico, respuesta objetiva son consideradas variables intermedias que deben validarse para comprobar que son variables pronósticas de resultados relevantes para la salud en esta población de pacientes. En el caso de Fulvestrant la SG en el estudio de FIRST es un resultado aun inmaduro que no permite validar los beneficios mostrados con las variables intermedias.

En relación a la seguridad en el estudio FALCON (Robertson J and et al 2016) se reportó que el 22% de los pacientes que recibieron fulvestrant y el 18% que recibieron anastrozol notificaron reacciones adversas de grado 3 o peores, el 26% en el grupo de fulvestrant y el 18% en el grupo de anastrozol informaron eventos adversos de especial interés trastornos articulares y dolor de espalda de gravedad leve o moderada (grado 1 o 2), con la excepción de un paciente (<1%) en el grupo de fulvestrant que tenía dolor de espalda.

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 un estudio de costo efectividad realizado por CADTH, se reportó que fulvestrant no era costo efectivo, como terapia de primera línea en comparación con anastrozol debido a la incertidumbre que genera su eficacia en los reportes de Sobrevida Global (SG) que por el momento son inmaduros y probablemente sobreestimados en el modelo; análisis de subgrupos que ejercen el mayor impacto en la relación costo-efectividad incremental. 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. Anastrozol 1mg tabletas su precio mínimo en el sector público es de S/. 0.09 soles.

XIII. CONCLUSIÓN

En base a la evidencia científica disponible sobre fulvestrant como monoterapia, el Comité Técnico para la Lista Complementaria de Enfermedades Neoplásicas, acuerda **no incluirlo** para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor hormonal positivo, no tratadas con tratamiento hormonal previo, debido a que la evidencia científica disponible es escasa y no permite observar un mayor beneficio relevante para la salud en este grupo de pacientes, en relación a las alternativas considerada en el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



ANEXO 01: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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]) Filters applied: Randomized Controlled Trial 36 results Ninguno cumplió con los criterios de inclusión</p> <p>(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Fulvestrant"[Mesh]) AND "Anastrozole"[Mesh]) OR "Aromatase Inhibitors"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]) Filters applied: Clinical Trial. 40 results Ninguno cumplió con los criterios de inclusión</p> <p>(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Fulvestrant"[Mesh]) <i>iltros aplicados: Ensayo controlado aleatorizado, en los últimos 5 años</i> 43 resultados 2 estudios cumplieron con los criterios de inclusión</p>	Robertson JFR, 2016
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	Fulvestrant AND advanced breast cancer Dynamed: 15 monografías elegibles 2 BMJ Best Practice: 1 monografía elegible Estudios:25 elegible 1 Revisiones sistemáticas: 1 elegible	Sumarios Uptodate: 1 monografía Dynamed: 2 monografías BMJ Best Practice:1 monografía RS: Cochrane 2017 Estudios: Falcon 2016
Cochrane	Fulvestrant AND advanced breast cancer	RS: Cochrane 2017
INAHTA	Fulvestrant CADTH: 1ETS	CADTH-ETS 2018