

Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo

Ciudad de Lima / Perú / Junio de 2020

*Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con
receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2020*

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

***Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2020***

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnolog%C3%ADas-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 07-2020.

Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2020

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS.....	25

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- En Perú, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (19,5%) y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general. Aproximadamente un 60%-70% de los cánceres de mama tienen receptores hormonales positivos (HR+).
- Fulvestrant es un antagonista del receptor de estrógeno indicado en monoterapia o terapia combinada con un inhibidor CDK4/6 para tratar el cáncer de mama avanzado HR+/HER2-. Cuenta con aprobación de FDA desde el 2002. En Perú cuenta con tres registros sanitarios.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de fulvestrant + iCDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- metastásico; **I:** Fulvestrant + iCDK4/6; **C:** inhibidor de aromatasas (IA); **O:** Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos (EA).
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), siete guías de práctica clínica (GPC) y cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS).
- No se identificaron estudios que comparen directamente fulvestrant + iCDK4/6 respecto a IA. Asimismo, los análisis se realizaron en postmenopáusicas con progresión a terapia endocrina. Las conclusiones podrían no aplicar a premenopáusicas o en el contexto de primera línea de tratamiento.
- Ninguna RS evaluó la sobrevida global. Se debe considerar si otros desenlaces intermedios como la sobrevida libre de progresión pueden ser considerados subrogados y valorar desde esta perspectiva el beneficio clínico neto de la tecnología.
- En comparación con IA, fulvestrant + iCDK4/6 redujo el riesgo de progresión de la enfermedad y mejoró las tasas de respuesta objetiva y beneficio clínico, sin diferencias en la discontinuación del tratamiento debido a EA (evidencia indirecta procedente de meta-análisis en red).
- Las GPC recomiendan en su mayoría el uso de IA como primera línea. En segunda línea, las GPC europeas y de sociedades médicas recomiendan fulvestrant + iCDK4/6 como alternativa de tratamiento, mientras que las GPC de Colombia y Chile no la incluyen en sus recomendaciones.
- Las ETS de CONETEC e IETSI no recomiendan dar cobertura a fulvestrant+palbociclib debido al impacto económico y alto nivel de incertidumbre sobre su beneficio clínico neto. La ETS del NICE recomienda fulvestrant + iCDK4/6 solo en personas con progresión a terapia hormonal y en caso la alternativa más apropiada a un iCDK 4/6 sea everolimus+exemestano.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como nivel de confianza medio. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió entre 60,1% y 80,8%.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes adultas con cáncer de mama HR+/HER2- metastásico; **I:** Fulvestrant + inhibidor CDK4/6 (iCDK4/6); **C:** inhibidor de aromatasas; **O:** Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual se forman células malignas en los tejidos de la mama, las cuales pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo formando metástasis. En Perú, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (19,5%) y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general. Aproximadamente, 60%-70% de los cánceres de mama tienen receptores hormonales positivos (HR+). El tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico se dirige a prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida, siendo la terapia endocrina considerada la piedra angular de tratamiento.

b. Tecnología sanitaria

Fulvestrant es un antagonista del receptor de estrógeno indicado en monoterapia o terapia combinada con un inhibidor CDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama avanzado HR+/HER2- en mujeres postmenopáusicas sin terapia endocrina previa o con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina. Su mecanismo de acción se basa en la unión competitiva al receptor de estrógenos y la regulación negativa de la proteína ER en las células de cáncer de mama. Las reacciones adversas más comunes incluyen dolor en sitio de inyección, náuseas, dolor de huesos, artralgia, dolor de cabeza, dolor de espalda baja, fatiga, sofocos, vómitos, anorexia, astenia, tos, disnea y constipación. Fulvestrant cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico desde el 2002. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant asociado a un inhibidor CDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Resultados relacionados con la eficacia

En postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y progresión a terapia endocrina, se observó una reducción de la progresión de la enfermedad con fulvestrant+palbociclib (HR: 0,63; IC 95%: 0,54 a 0,75) y fulvestrant+abemaciclib (HR: 0,69; IC 95%: 0,61 a 0,78), comparado con exemestano. Asimismo, se observó un incremento en la probabilidad de alcanzar respuesta parcial o completa con fulvestrant + palbociclib (OR: 2,66; IC 95%: 1,13 a 6,27) y fulvestrant + abemaciclib (OR: 2,63; IC 95%: 1,25 a 5,56), en comparación con exemestano. Finalmente, se observó un incremento en las tasas de beneficio clínico con fulvestrant + palbociclib (OR: 2,07; IC 95%: 1,52 a 2,83) y fulvestrant + abemaciclib (OR: 1,59; IC 95%: 1,21 a 2,09), comparado con exemestano.

Resultados relacionados con la seguridad

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y progresión a terapia endocrina previa, fulvestrant + palbociclib no incrementó el riesgo de discontinuación debido a eventos adversos, en comparación con anastrozol 1 mg, anastrozol 10 mg, letrozol 0,5 mg, letrozol 2,5 mg y exemestano 25 mg.

Recomendaciones en GPC:

Las GPC recomiendan en su mayoría el uso de inhibidores de aromatasa como primera línea de tratamiento. En segunda línea, las GPC europeas y de sociedades médicas recomiendan fulvestrant + inhibidor de CDK4/6 como alternativa de tratamiento, mientras que las GPC de Colombia y Chile no la incluyen en sus recomendaciones.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Las ETS del NICE (Reino Unido) recomiendan iCDK4/6 + fulvestrant como alternativa para el tratamiento de cáncer de mama RH+/HER2- metastásico en personas con progresión a terapia endocrina previa solo si exemestano más everolimus es la alternativa más apropiada a un iCDK 4/6. La ETS de CONETEC (Argentina) no recomienda palbociclib o ribociclib, considerando que el impacto económico sería no favorable y de importante magnitud. La ETS del IETSI (Perú) no aprueba el uso de palbociclib más fulvestrant debido a un balance de riesgo beneficio potencialmente desfavorable y un alto nivel de incertidumbre sobre su beneficio clínico neto.

Evaluación de la calidad metodológica:

Dos RS fueron considerada como nivel de confianza bajo, mientras que la RS restante fue considerada como nivel de confianza medio. Las GPC de MSPS, GEICAM, MINSAL y NICE obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (82,1%, 78,6% y 76,8% y 73,2%), mientras que las GPC de NCCN, ASCO y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (57,1%, 67,9% y 57,1%).

CONCLUSIONES

- No se identificaron estudios que comparen directamente fulvestrant + inhibidor CDK4/6 respecto a inhibidores de aromatasa. Asimismo, los análisis se realizaron en postmenopáusicas con progresión a terapia endocrina. Las conclusiones podrían no aplicar a premenopáusicas o en el contexto de primera línea de tratamiento.
- Ninguna RS evaluó la sobrevida global, debiendo considerar si otros desenlaces intermedios como la sobrevida libre de progresión pueden ser considerados subrogados y valorar desde esta perspectiva el beneficio clínico neto de la tecnología
- En comparación con inhibidores de aromatasa (IA), la combinación de fulvestrant + iCDK4/6 redujo el riesgo de progresión de la enfermedad y mejoró las tasas de respuesta objetiva y beneficio clínico, sin diferencias en la discontinuación del tratamiento debido a EA.
- Las GPC recomiendan en su mayoría el uso de IA como primera línea. En segunda línea, las GPC europeas y de sociedades médicas recomiendan fulvestrant + iCDK4/6 como alternativa de tratamiento, mientras que las Colombia y Chile no la incluyen en sus recomendaciones.
- Las ETS de CONETEC e IETSI no recomiendan fulvestrant + palbociclib debido al impacto económico y alto nivel de incertidumbre acerca de su beneficio clínico neto. La ETS del NICE recomienda fulvestrant + iCDK4/6 solo en personas con progresión a terapia hormonal y en caso exemestano más everolimus sea la alternativa más apropiada a un iCDK 4/6.

PALABRAS CLAVES: Fulvestrant, neoplasias de la mama, evaluación de la tecnología biomédica.

*Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2020*

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual se forman células malignas en los tejidos de la mama, las cuales pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis (1).

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más diagnosticado en mujeres con cerca de 2,1 millones de casos nuevos ($\approx 25\%$ del total de casos nuevos) y la principal causa de muerte por cáncer ($\approx 15\%$ del total de defunciones) (2). En Perú, según reporte del proyecto GLOBOCAN, durante el año 2018, se produjeron 6 985 casos nuevos de cáncer de mama y 1 858 muertes, siendo el tipo de cáncer más frecuente en mujeres (19,5%) y el sexto tipo de cáncer más letal en la población general (3).

El cáncer de mama se reconoce como una enfermedad de etiología multifactorial, en la que participan factores relacionados con el medioambiente (ej. exposición a radiación, pesticidas o contaminación del aire), los estilos de vida (ej. exceso de peso, dietas no saludables, consumo de alcohol, tabaquismo o sedentarismo), y factores hereditarios (ej. antecedentes familiares, raza caucásica o mutaciones autosómicas dominantes en los genes BRCA 1 y BRCA 2) (4).

Desde la perspectiva clínica, el cáncer de mama puede dividirse en tres subtipos principales: con receptores hormonales positivos (HR+), que consisten en tumores que expresan receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona; con sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano positivo (HER2+); y tumores triple-negativo, debido a la ausencia de expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y HER2 (5). Aproximadamente, 60%-70% de los cánceres de mama son HR+. En este tipo de cáncer, el estrógeno al unirse al receptor de estrógeno en las células del cáncer de mama constituye el principal impulsor del crecimiento tumoral (6).

El tratamiento para el cáncer de mama HR+/HER2- metastásico se dirige principalmente a prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida. La selección del tratamiento se basa principalmente en la extensión de la enfermedad, la respuesta previa a la terapia endocrina adyuvante, el estado clínico y la preferencia del paciente. La terapia endocrina se considera la piedra angular de tratamiento para el cáncer de mama HR+/HER2- y debe considerarse para la mayoría de pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos, con excepción de aquellos con enfermedad terminal, que experimentan crisis visceral, o con resistencia endocrina previa (5). Las terapias dirigidas a HER2 aprobadas por FDA, se presentan en la tabla 1:

Tabla 1. Terapias dirigidas aprobadas por FDA para el cáncer de mama HR+/HER2- metastásico

Nombre genérico	Nombre comercial	Año de aprobación	Vía de Administración	Registro sanitario en Perú
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)				
Goserelin	Zoladex	1995	Subcutánea	Si
Antagonista competitivo de los receptores de estrógeno				
Fulvestrant	Faslodex	2002	Intramuscular	Si
Inhibidor selectivo de mTOR				
Everolimus	Afinitor	2012	Oral	Si
Inhibidor CDK 4/6				
Palbociclib	Ibrance	2015	Oral	Si
Ribociclib	Kisqali	2017	Oral	Si
Abemaciclib	Verzenio	2017	Oral	Si
Modulador selectivo de los receptores de estrógeno				
Tamoxifeno	Nolvadex	1977	Oral	Si
Toremifeno	Fareston	1997	Oral	No
Inhibidor de aromatasa no esteroideo				
Anastrozol	Arimidex	1995	Oral	Si
Letrozol	Femara	1997	Oral	Si
Inactivador de aromatasa esteroideo				
Exemestano	Aromasin	1999	Oral	Si
Inhibidor PI3K				
Alpelisib	Piqray	2019	Oral	No

Fuente: Leo CP, Leo C, Szucs TD. Breast cancer drug approvals by the US FDA from 1949 to 2018. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(1):11.

b. Tecnología sanitaria

Fulvestrant es un antagonista del receptor de estrógeno indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado HR+/HER2- en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento previo con terapia endocrina, cáncer de mama avanzado HR+ en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina, cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2- en mujeres posmenopáusicas en combinación con ribociclib, como terapia endocrina inicial o tras la progresión de la enfermedad a terapia endocrina y en cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2- en combinación con palbociclib o abemaciclib en mujeres con progresión de la enfermedad a terapia endocrina (7).

Su mecanismo de acción se basa en la unión al receptor de estrógenos de manera competitiva con una afinidad comparable a la del estradiol, y la regulación negativa de la proteína ER en las células de cáncer de mama humano (7).

La forma de presentación consiste en inyecciones intramusculares que proporcionan 250 mg/5 ml de fulvestrant. La dosis recomendada es de dos inyecciones de 5 ml, los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces. Se recomienda una dosis de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (7).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) son dolor en sitio de inyección, náuseas, dolor de huesos, artralgia, dolor de cabeza, dolor de espalda baja, fatiga, dolor en las extremidades, sofocos, vómitos, anorexia, astenia, dolor musculo esquelético, tos, disnea y constipación. El aumento de enzimas hepáticas ocurre en $>15\%$ de pacientes sin ser dependiente de la dosis (7).

Fulvestrant cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico desde el año 2002, bajo la denominación comercial de Faslodex® (7). En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes bajo las denominaciones comerciales de Olvestrant® (R.S. EE02256), Faslodex® (R.S. EE03563) y Seletiv® (R.S. EE06106), en dosis de 250 mg/5 ml (8).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (9), el costo mensual de tratamiento con fulvestrant asociado a un inhibidor CDK4/6 (iCDK4/6) varía entre S/. 21 796,11 y S/. 22 255,00, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 2**).

Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2020

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de viales al mes	Subtotal (S/.)	Total (S/.)
Fulvestrant + palbociclib					
Faslodex® 250 mg/5 ml	1 237,50	Dosis inicial:500 mg, los días 1, 15, 29	6	7 425,00	22 255,00
Ibrance® 125 mg	706,21	Dosis inicial; 125 mg día x 21 días	21	14 830,00	
Fulvestrant + ribociclib					
Faslodex® 250 mg/5 ml	1 237,50	Dosis inicial:500 mg, los días 1, 15, 29	6	7 425,00	21 796,11
Kisqali® 200 mg	230,97	600 mg/día x 21 días	63	14 551,11	

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público.

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant asociado a un inhibidor CDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de fulvestrant asociado a un inhibidor CDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultas con cáncer de mama HR+/HER2- metastásico
I	Fulvestrant + inhibidor CDK4/6 (iCDK4/6)
C	Inhibidor de aromatasa
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos.

Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 07-2020

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant asociado a un inhibidor CDK4/6 para el tratamiento del cáncer de mama HR+/HER2- metastásico, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 18 de febrero de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (10). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (11), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (12), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó tres revisiones sistemáticas (13–15), siete guías de práctica clínica (16–22) y cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (23–27) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

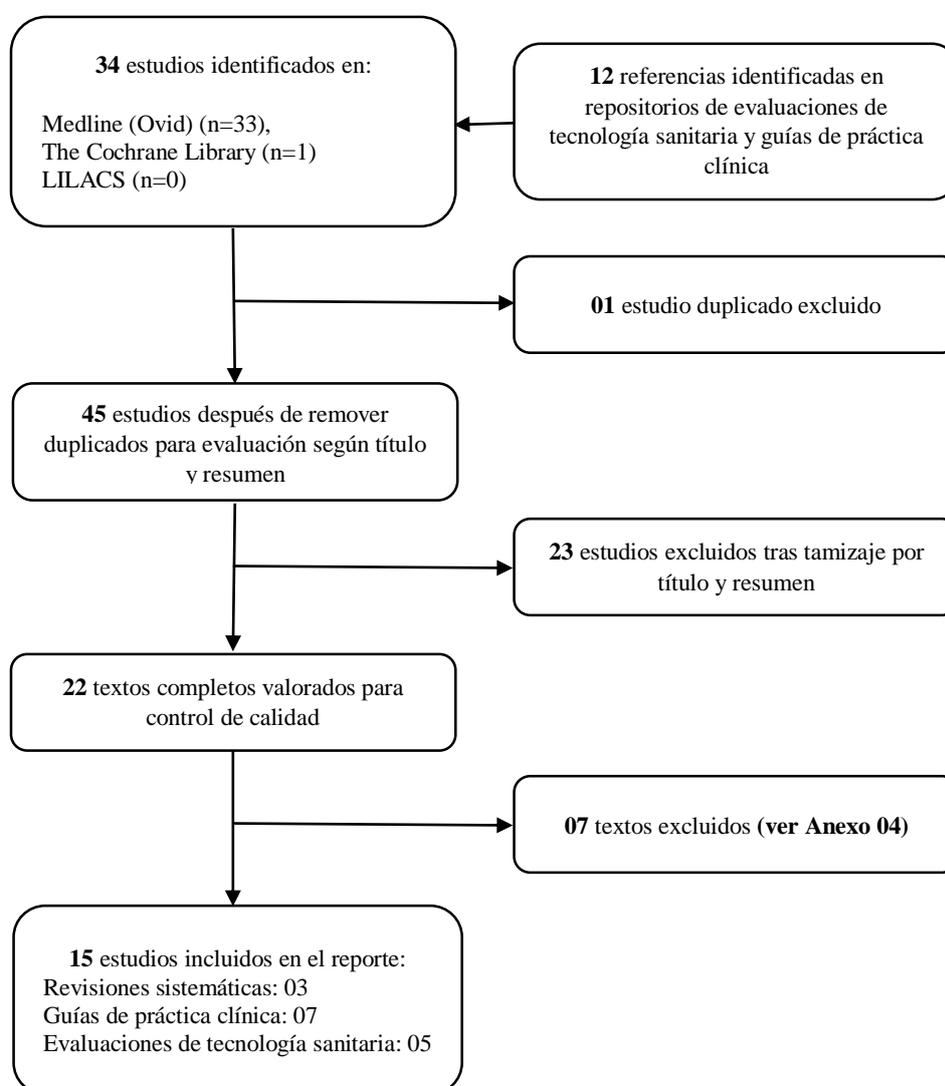
Las revisiones sistemáticas incluidas (13–15) fueron publicadas entre los años 2017 y 2019, y desarrollaron meta-análisis en red para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes terapias endocrinas en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2-. Cabe mencionar que la evidencia procede de meta-análisis de comparaciones indirectas, al no identificarse estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de fulvestrant más un iCDK 4/6 respecto a inhibidores de aromatasa. Dos revisiones sistemáticas (14,15) fueron financiadas por laboratorios privados, mientras que la revisión restante no declaró su fuente de financiamiento (13). Las características detalladas de las revisiones sistemáticas incluidas se presentan en el **Anexo 05**.

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas abarcaron un periodo de publicación comprendido entre los años 2009 y 2020, siendo desarrolladas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (16), European Society for Medical Oncology (ESMO) (17), Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS) (18), American Society of Clinical Oncology (ASCO)

(19), Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) (20), Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (21) y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (22).

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron desarrolladas por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido (23–25), la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CONITEC) de Argentina (26) y por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú (27). Todas las instituciones evaluadoras correspondieron a agencias gubernamentales.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Sobrevida global

No se identificaron estudios que evaluaran este desenlace.

Sobrevida libre de progresión

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y progresión a terapia endocrina previa, se observó una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad con fulvestrant + palbociclib (hazard ratio [HR]: 0,63; IC 95%: 0,54 a 0,75) y fulvestrant + abemaciclib (HR: 0,69; IC 95%: 0,61 a 0,78), en comparación con exemestano (13).

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- con progresión a terapia endocrina previa con un inhibidor de aromatasas no esteroideo, se observó una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad con fulvestrant + palbociclib (HR: 0,49; IC 95%: 0,34 a 0,69) (14).

Tasa de respuesta objetiva

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- con progresión a terapia endocrina previa, se observó un incremento significativo en la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial o completa con fulvestrant + palbociclib (odds ratio [OR]: 2,66; IC 95%: 1,13 a 6,27) y fulvestrant + abemaciclib (OR: 2,63; IC 95%: 1,25 a 5,56), en comparación con exemestano (13).

Tasa de beneficio clínico

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- con progresión a terapia endocrina previa, se observó un incremento significativo en las tasas de beneficio clínico con fulvestrant + palbociclib (odds ratio [OR]: 2,07; IC 95%: 1,52 a 2,83) y fulvestrant + abemaciclib (OR: 1,59; IC 95%: 1,21 a 2,09), en comparación con exemestano (13).

Resultados relacionados con la seguridad

Discontinuación por eventos adversos

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- con progresión a terapia endocrina previa, fulvestrant + palbociclib no incrementó el riesgo de discontinuación debido a eventos adversos en comparación con anastrozol 1 mg (OR: 1,19; IC 95%: 0,46 a 3,23), anastrozol 10 mg (OR: 1,01; IC 95%: 0,25 a 4,64), letrozol 0,5 mg (OR: 0,83; IC 95%: 0,30 a 2,36), letrozol 2,5 mg (OR: 1,07; IC 95%: 0,41 a 3,02) y exemestano 25 mg (OR: 1,03; IC 95%: 0,38 a 2,79) (15).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Las ETS del NICE (23–25) recomiendan abemaciclib, ribociclib y palbociclib en combinación con fulvestrant como alternativa para el tratamiento de cáncer de mama RH+/HER2- localmente avanzado o metastásico en personas que han recibido terapia endocrina previa solo si exemestano más everolimus es la alternativa más apropiada a un inhibidor CDK 4/6. La ETS de CONETEC (26) no recomienda dar cobertura obligatoria a palbociclib o ribociclib considerando que el impacto en la equidad sería probablemente negativo, y que el impacto económico sería no favorable y de importante magnitud, poniendo en riesgo la sustentabilidad del resto de prestaciones del sistema de salud. La ETS del IETSI (27) no aprueba el uso de palbociclib más fulvestrant debido a un balance de riesgo beneficio potencialmente desfavorable y al alto nivel de incertidumbre acerca de su beneficio clínico neto.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

En cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2-, la GPC de NCCN incluye la combinación de fulvestrant + iCDK4/6 dentro de los esquemas preferidos en primera línea y segunda línea (solo en pacientes sin exposición previa a iCDK4/6). La GPC de ESMO incluye fulvestrant + iCDK4/6 como alternativa de tratamiento, concluyendo que la secuencia óptima de tratamiento es incierta. La GPC del MSPS (Colombia) incluye inhibidores de aromatasa (IA) en primera línea, e IA, fulvestrant o acetato de megestrol en segunda línea. La GPC de ASCO recomienda IA en primera línea y fulvestrant + iCDK4/6 en segunda línea (en pacientes sin exposición previa a iCDK4/6). La GPC de GEICAM recomienda IA en primera línea y fulvestrant o exemestano más everolimus en segunda línea. La GPC de MINSAL (Chile) recomienda IA, fulvestrant o tamoxifeno sin especificar la línea de tratamiento. La GPC de NICE recomienda IA

Fulvestrant más inhibidor CDK 4/6 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 07-2020

en primera línea y fulvestrant + iCDK4/6 en personas que han recibido terapia endocrina previa (solo si exemestano más everolimus es la alternativa más apropiada a un iCDK 4/6). El detalle de las recomendaciones se describe en el **Anexo 07**.

Evaluaciones económicas

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Dos revisiones sistemáticas (13,14) fueron considerada como nivel de confianza bajo, mientras que la revisión restante fue considerada como nivel de confianza medio (15) (**Anexo 08a**). Las GPC de MSPS, GEICAM, MINSAL y NICE obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (82,1%, 78,6% y 76,8% y 73,2%, respectivamente), mientras que las GPC de NCCN, ASCO y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (57,1%, 67,9% y 57,1%, respectivamente), principalmente por no contar con documentos metodológicos de acceso público. (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- No se identificaron estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de fulvestrant + inhibidor CDK4/6 respecto a inhibidores de aromatasa. La evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones indirectas
- Todos los análisis incluyeron solo mujeres postmenopáusicas con progresión a terapia endocrina previa. Las conclusiones podrían no aplicar a mujeres premenopáusicas o al contexto de primera línea de tratamiento.
- Ninguna revisión sistemática evaluó la sobrevida global, por lo cual se debe considerar si otros desenlaces intermedios como la sobrevida libre de progresión pueden ser considerados subrogados y valorar desde esta perspectiva el beneficio clínico neto de la tecnología
- En comparación con inhibidores de aromatasa, la combinación de fulvestrant + inhibidor CDK4/6 redujo el riesgo de progresión de la enfermedad y mejoró las tasas de respuesta objetiva y beneficio clínico. No se observó diferencias en el riesgo de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.

- Las GPC recomiendan en su mayoría el uso de inhibidores de aromatasa como primera línea de tratamiento. En segunda línea, las GPC europeas y de sociedades médicas recomiendan fulvestrant + inhibidor de CDK4/6 como alternativa de tratamiento, mientras que las GPC de Colombia y Chile no la incluyen en sus recomendaciones.
- Las ETS de CONETEC (Argentina) e IETSI (Perú) no recomiendan dar cobertura a fulvestrant + palbociclib debido al impacto económico y alto nivel de incertidumbre acerca de su beneficio clínico neto. La ETS del NICE (Reino Unido) recomienda fulvestrant + inhibidor CDK4/6 solo en personas cuya enfermedad ha progresado a terapia hormonal y en caso exemestano más everolimus sea la alternativa más apropiada a un inhibidor CDK 4/6.
- Dos revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como nivel de confianza medio. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 57,1% y 82,1%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Alkabban FM, Ferguson T. Cancer, Breast. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 8 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
4. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:9-29.
5. Li J, Wang Z, Shao Z. Fulvestrant in the treatment of hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A review. *Cancer Med.* 2019;8(5):1943-57.
6. Olson E. Combination Therapies in Advanced, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol.* febrero de 2018;9(1):43-54.
7. Astrazeneca. Faslodex®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021344s038lbl.pdf
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 21 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
11. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
12. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
13. Huang H-W, Huang L-S, Xu Q-N, Wang H-B, Li X-Y, Lin J-Z. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(1):e13909.
14. Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, et al. Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(9):1645-52.

15. Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1457-66.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, versión 2.2020. Pennsylvania. Estados Unidos: NCCN;
17. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
18. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Bogotá, Colombia: MSPS; 2017.
19. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(25):3069-103.
20. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid, España: GEICAM; 2015.
21. Chile. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica AUGES: Cáncer de Mama. Santiago de Chile: MINSAL; 2015.
22. The National Institute for Health and Care Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (CG81). Londres: NICE; 2009.
23. The National Institute for Health and Care Excellence. Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (TA619). Reino Unido: NICE; 2020.
24. The National Institute for Health and Care Excellence. Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (TA593). Reino Unido: NICE; 2019.
25. The National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy (TA579). Reino Unido: NICE; 2019.
26. Argentina. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. Palbociclib y ribociclib en cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo HER2 negativo. Buenos Aires: CONETEC; 2019.
27. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Eficacia y seguridad de palbociclib más fulvestrant en el tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y progresión metastásica durante terapia hormonal. Lima, Perú: IETSI; 2018.
28. Robertson JFR, Jiang Z, Di Leo A, Ohno S, Pritchard KI, Ellis M, et al. A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2019;26(6):703-11.

29. Guo Q, Lin X, Ye L, Xu R, Dai Y, Zhang Y, et al. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Target Oncol.* 2019;14(2):139-48.
30. Zhang T, Feng F, Zhao W, Tian J, Yao Y, Zhou C, et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2018;11(101514322):2647-56.
31. Xu L, Yan N, Li Z, Luo L, Wu X, Liu Q, et al. A comparison of fulvestrant plus a targeted agent with fulvestrant alone in hormone receptor-positive advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2018;11(101514322):8389-98.
32. Wang J, Xu B, Wang W, Zhai X, Chen X. Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(3):535-44.
33. Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C. The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10746.
34. Chanchan G, Xiangyu S, Fangfang S, Yan C, Xiaoyi G. The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials. *PloS One.* 2018;13(9):e0204202.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Fulvestrant/	2283
2	Fulvestrant.ti,ab.	1428
3	Faslodex.ti,ab.	216
4	1 or 2 or 3	3066
5	exp Breast Neoplasms/	286681
6	(breast Cancer adj2 (advanced or metastas*)).ti,ab.	17392
7	5 or 6	289995
8	hormone-sensitive.ti,ab.	4300
9	HR-positive.ti,ab.	643
10	Estrogen Receptor-Positive.ti,ab.	4612
11	hormone receptor-positive.ti,ab.	3238
12	(HR+ or ER+).ti,ab.	311905
13	ER-positive.ti,ab.	5859
14	exp Receptors, Estrogen/	48869
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	347093
16	(systematic review or meta-analysis).pt. or (systematic review or meta-analysis).ti.	230766
17	4 and 7 and 15 and 16	34
18	(Editorial or Case Reports or Comment or Historical Article or Letter or Practice Guideline or Video-Audio Media).pt. or (Editorial or Case or Report\$ or Comment or Letter or Practice Guideline or Conference).ti.	4615686
19	17 not 18	33
20	(spa or spanish or eng or english).lg.	26324888
21	19 and 20	33

Fecha de búsqueda: 18 de febrero de 2020

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	fulvestrant [Palabras del resumen] and breast cancer [Palabras del resumen]	0

Fecha de búsqueda: 18 de febrero de 2020

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Fulvestrant] explode all trees	228
#2	(Fulvestrant):ti,ab,kw	658
#3	(Faslodex):ti,ab,kw	116
#4	#1 or #2 or #3	671
#5	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	12708
#6	((breast Cancer and (advanced or metastas*)):ti,ab,kw	9945
#7	#5 or #6	19195
#8	(hormone-sensitive):ti,ab,kw	435
#9	(HR-positive):ti,ab,kw	252
#10	(Estrogen Receptor-Positive):ti,ab,kw	1377
#11	(hormone receptor-positive):ti,ab,kw	1709
#12	(HR\$ or ER\$):ti,ab,kw	47883
#13	(ER-positive):ti,ab,kw	887
#14	MeSH descriptor: [Receptors, Estrogen] explode all trees	964
#15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	49655
#16	#4 and #7 and #15	460
#17	#16 in Cochrane Reviews	1

Fecha de búsqueda: 18 de febrero de 2020

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Breast cancer	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Breast cancer” Nice Guidelines	4	1	No metastásico (1), prevención (1), organización de servicios (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Breast cáncer	1	0	No metastásico (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Breast cancer Filter by product line, methods and guideline	6	0	Distinto tipo de publicación (6)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Cáncer de mama	1	1	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Cáncer de mama	2	1	Distinto tópico (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Cáncer de mama	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Cáncer de mama	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS), Perú	Cáncer de mama	1	0	No metastásico (1)
Ministerio de Salud, Perú	Cáncer de mama	1	0	GPCC adoptada de NCCN (1)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Breast cáncer	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Breast cáncer	1	1	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Breast cáncer	1	1	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Fulvestrant	0	0	
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de Las Américas (BRISA)	Fulvestrant	8	1	Duplicada (4), no metastásico (2), fulvestrant como monoterapia (1)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Fulvestrant AND cáncer de mama	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Fulvestrant Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Fulvestrant	2	1	Fulvestrant como monoterapia (1)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Fulvestrant	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Fulvestrant Filter: Technology appraisal guidance, published	7	3	Fulvestrant como monoterapia (2), distinta tecnología (2)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Robertson <i>et al.</i> (28)	Comparación con fulvestrant como monoterapia
2	Guo <i>et al.</i> (29)	Comparación con fulvestrant como monoterapia
3	Zhang <i>et al.</i> (30)	No incluye ninguna comparación con fulvestrant + inhibidor CDK4/6
4	Xu <i>et al.</i> (31)	Comparación con fulvestrant como monoterapia
5	Wang <i>et al.</i> (32)	Intervención evaluada es fulvestrant como monoterapia
6	Ding <i>et al.</i> (33)	No distingue intervenciones de interés
7	Chanchan <i>et al.</i> (34)	No distingue intervenciones de interés

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Huang <i>et al.</i> (2019) (13)	Pubmed, Embase Periodo de búsqueda: Enero, 2000 a Junio, 2018	Ensayos controlados aleatorios prospectivos de fase II o III en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama HR+/HER2-avanzado o metastásico y progresión a terapia previa con inhibidores de aromatasa	06 estudios (4063 pacientes)	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores CDK 4/6 (palbociclib y abemaciclib) • Inhibidores mTOR (everolimus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Tasa de beneficio clínico 	No reportado
Ayyagari <i>et al.</i> (2018) (14)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library, Periodo de búsqueda: 2007 a Junio, 2016	Ensayos controlados aleatorios en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2- y progresión a terapia previa con inhibidores de aromatasa no esteroideos	04 estudios (1781 pacientes)	Meta-análisis en red	Al menos una de las siguientes terapias, ya sea como monoterapia o como parte de una terapia combinada <ul style="list-style-type: none"> • Terapia endocrina (letrozol, anastrozol, exemestano, tamoxifeno, fulvestrant) • Terapia dirigida (palbociclib, everolimus, ribociclib, abemaciclib) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión 	Novartis Pharmaceuticals Corporation (laboratorio privado)
Chirila <i>et al.</i> (2017) (15)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library, Periodo de búsqueda: Hasta enero 2015	Ensayos controlados aleatorios en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama HR+/HER2-avanzado o metastásico sin tratamiento anticancerígeno sistémico previo o cuya enfermedad progresó después de la terapia endocrina previa	4 estudios (1044 pacientes)	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol • Letrozol • Tamoxifeno • Fulvestrant • Exemestano • Everolimus + exemestano • Palbociclib + fulvestrant 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta objetiva • Tasa de beneficio clínico • Discontinuación por eventos adversos 	Pfizer, Inc (laboratorio privado)

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Anexo 6.1. Resumen de eficacia

Población	Desenlace	Intervención	Control	Estimador de efecto	Tamaño del efecto (IC 95%)*
Mujeres postmenopáusicas con cáncer avanzado o metastásico HR+/HER2- con progresión a terapia endocrina previa	Sobrevida libre de progresión	Fulvestrant + palbociclib	Exemestano	HR	0,63 (0,54 a 0,75)
		Fulvestrant + abemaciclib	Exemestano	HR	0,69 (0,61 a 0,78)
		Fulvestrant + palbociclib	Inhibidor de aromatasas	HR	0,49 (0,34 a 0,69)
	Tasa de respuesta objetiva**	Fulvestrant + palbociclib	Exemestano	OR	2,66 (1,13 a 6,27)
		Fulvestrant + abemaciclib	Exemestano	OR	2,63 (1,25 a 5,56)
	Tasa de beneficio clínico***	Fulvestrant + palbociclib	Exemestano	OR	2,07 (1,52 a 2,83)
		Fulvestrant + abemaciclib	Exemestano	OR	1,59 (1,21 a 2,09)

Abreviaturas empleadas: OR: odds ratio; HR: hazard ratio

* Resultados en negritas indican diferencias estadísticamente significativas

** Respuesta parcial o completa, según criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

*** Correspondiente a la sumatoria de las tasas de respuesta objetiva y enfermedad estable.

Anexo 6.2. Resumen de seguridad

Desenlace	Población	Intervención	Control	Estimador de efecto	Tamaño del efecto (IC 95%)*
Discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos	Mujeres postmenopáusicas con cáncer avanzado o metastásico HR+/HER2- con progresión a terapia endocrina previa	Fulvestrant + palbocilib	Anastrozol 1 mg	OR	1,19 (0,46 a 3,23)
		Fulvestrant + palbocilib	Anastrozol 10 mg	OR	1,01 (0,25 a 4,64)
		Fulvestrant + palbocilib	Letrozol 0,5 mg	OR	0,83 (0,30 a 2,36)
		Fulvestrant + palbocilib	Letrozol 2,5 mg	OR	1,07 (0,41 a 3,02)
		Fulvestrant + palbocilib	Exemestano 25 mg	OR	1,03 (0,38 a 2,79)

Abreviaturas empleadas: OR: odds ratio

* Resultados en negritas indican diferencias estadísticamente significativas

ANEXO 07

RESUMEN DE RECOMENDACIONES SOBRE USO DE FULVESTRANT MÁS INHIBIDOR CDK 4/6 EN CÁNCER DE MAMA HR+/HER2-

National Comprehensive Cancer Network, 2020 (NCCN) (16)

- Los regímenes preferidos de terapia sistémica para el cáncer de mama HR+/HER2+ en estadio IV (M1) consideran fulvestrant + inhibidor CDK 4/6 (abemaciclib, ribociclib o palbociclib) como terapia de primera línea o segunda línea (solo en pacientes que no han usado previamente un inhibidor CDK 4/6)

European Society for Medical Oncology, 2018 (ESMO) (17)

- La secuencia óptima de terapia endocrina es incierta. Depende de qué agentes se usaron previamente, carga de enfermedad, preferencia de las pacientes, costos y disponibilidad. Las opciones disponibles incluyen inhibidores de aromatasa (IA), tamoxifeno, fulvestrant, IA/fulvestrant + inhibidor CDK4/6, IA/tamoxifeno/fulvestrant + everolimus. En líneas posteriores, también se pueden usar acetato de megestrol y estradiol, así como la repetición de agentes usados previamente.

Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia, 2017 (MSPS) (18)

- En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ se recomienda inhibidores de aromatasa como terapia hormonal de primera línea. Tamoxifeno sigue siendo una opción viable en un grupo selecto de pacientes. **(Recomendación fuerte a favor)**.
- Luego de la falla a inhibidores de aromatasa se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol. **(Recomendación fuerte a favor)**.

American Society of Clinical Oncology, 2016 (ASCO) (19)

- En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+ se recomienda inhibidores de aromatasa (IA) como terapia endocrina de primera línea. Se puede ofrecer IA no esteroide + fulvestrant de 500 mg en pacientes sin exposición previa a terapia endocrina adyuvante.
- Fulvestrant + palbociclib se puede ofrecer a pacientes sin exposición previa a inhibidores CDK4/6 que experimentaron progresión durante el tratamiento previo con IA con o sin una línea de quimioterapia previa.

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama, 2015 (GEICAM) (20)

- En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, se recomienda administrar alguna opción de terapia endocrina (análogos de la LH-RH, tamoxifeno, o una combinación de análogos de la LH-RH con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa), sin que se pueda recomendar ninguna como preferente.
- El Grupo de Trabajo considera que la evidencia disponible es insuficiente para formular una recomendación sobre la segunda línea de tratamiento hormonal de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, candidatas a hormonoterapia.
- En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- candidatas a hormonoterapia se recomienda tratamiento con inhibidores de la aromatasa de tercera generación en quienes no los hayan recibido como tratamiento adyuvante.

- En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, que hayan progresado a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, se recomienda como segunda línea el tratamiento con fulvestrant en dosis de 500 mg/día o una combinación de exemestano con everolimus.

Ministerio de Salud, Chile, 2015 (MINSAL) (21)

- En cáncer de mama metastásico HR+/HER2- se recomienda quimioterapia en enfermedad rápidamente progresiva (crisis visceral) o resistencia endocrina. En premenopáusicas, se recomienda supresión/ablación ovárica con terapia endocrina + tamoxifeno por 10 años. En postmenopáusicas, el esquema depende del tipo y duración de la terapia adyuvante previa, pudiendo usarse tamoxifeno, inhibidor de aromatasa o fulvestrant en dosis de 500mg cada 4 semanas.

National Institute for Health and Care Excellence, 2009 (NICE) (22)

- Se recomienda ofrecer terapia endocrina como tratamiento de primera línea para la mayoría de pacientes con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo.
- Se recomienda ofrecer quimioterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama avanzado con ER positivo, cuya enfermedad es potencialmente mortal o requiere un alivio temprano de los síntomas debido a una importante afectación de los órganos viscerales, siempre que comprendan y estén preparados para aceptar la toxicidad.
- Para pacientes con cáncer de mama avanzado con ER positivo que hayan sido tratadas con quimioterapia como tratamiento de primera línea, ofrezca terapia endocrina después de completar la quimioterapia.
- Ofrezca un inhibidor de aromatasa (no esteroideo o esteroideo) para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con ER positivo y sin antecedentes de terapia endocrina; y para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con ER positivo previamente tratadas con tamoxifeno.
- Ofrecer tamoxifeno y supresión ovárica como tratamiento de primera línea para mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado con ER positivo no tratado previamente con tamoxifeno.
- Ofrecer supresión ovárica a mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas que han sido tratadas previamente con tamoxifeno y luego experimentan progresión de la enfermedad.

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (10)

Descripción del ítem	Huang <i>et al.</i> (2019) (13)	Ayyagari <i>et al.</i> (2019) (14)	Chirila <i>et al.</i> (2018) (15)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No	Si
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No
¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	No	Si	Si
Debilidades críticas	1	1	0
Debilidades no críticas	3	2	2
Nivel de confianza	Baja	Baja	Media

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (12)

Dominio	Ítems	NCCN (16)	ESMO (17)	MSPS (18)	ASCO (19)	GEICAM (20)	MINSAL (21)	NICE (22)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	4	5	5	5	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	5	6	6	5	5	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	5	6	6	4	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	76,2	66,7	81,0	81,0	66,7	81,0	81,0
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	5	6	6	5	5	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	3	5	5	5	5	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	4	6	5	5	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	57,1	81,0	76,2	71,4	71,4	81,0
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5	6	5	6	6	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	4	6	5	5	5	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	4	6	5	5	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	4	5	6	5	5	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	4	6	5	6	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4	5	6	6	6	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	3	6	3	6	5	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	3	5	3	5	5	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	57,1	82,1	67,9	78,6	76,8	73,2

Dominio	Ítems	NCCN (16)	ESMO (17)	MSPS (18)	ASCO (19)	GEICAM (20)	MINSAL (21)	NICE (22)
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	5	6	5	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	4	5	5	6	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	4	5	5	5	6	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	66,7	76,2	71,4	85,7	76,2	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3	5	3	5	5	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	4	6	4	5	6	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	3	6	4	5	5	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	3	5	3	5	4	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	46,4	46,4	78,6	50,0	71,4	71,4	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	5	6	5	6	5	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	4	5	6	5	6	5	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	71,4	85,7	71,4	85,7	71,4	85,7
Valoración global de la GPC		4	4	6	6	5	6	6
Promedio global (%)		60,1	60,9	80,8	76,6	69,6	74,7	79,7