



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 630

Adyuvancia endocrina extendida con inhibidores de aromatasas versus placebo en mujeres post-menopausicas con cáncer de mama

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Adyuvancia endocrina extendida con tamoxifeno versus placebo en mujeres con cáncer de mama

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Gonzalez L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Adyuvancia endocrina extendida en cáncer de mama**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 630, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama y receptores hormonales positivos que completaron de tres a cinco años de tamoxifeno, el uso de terapia endocrina extendida con inhibidores de aromatasa por cinco años adicionales disminuye el riesgo de cáncer de mama contralateral e incrementa la sobrevida libre de enfermedad. Este beneficio se observa principalmente en aquellas mujeres con ganglios positivos y ambos receptores hormonales (estrógeno y progesterona) positivos al momento del diagnóstico. No se encontró evidencia que sustente el uso de inhibidores de aromatasa desde el inicio por 10 años.

Evidencia de alta calidad indica que el uso de tamoxifeno por 10 años en mujeres pre-menopáusicas está asociado a una disminución leve en el riesgo de muerte por cáncer de mama y a un incremento moderado en la incidencia de cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos.

Existe consenso en las guías de práctica clínica y recomendaciones de las principales sociedades internacionales en continuar la adyuvancia endocrina con inhibidores de aromatasa más allá de los cinco años de tamoxifeno en todas las mujeres cáncer de mama, principalmente cuando presentaban alto riesgo de recurrencia de manera inicial. Algunas de ellas también sugiere evaluar de manera individual el uso de 10 años de tamoxifeno en mujeres pre-menopáusicas.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica. Una evaluación económica realizada en Canadá concluye que la adyuvancia extendida es una intervención costo-efectiva. Las políticas de cobertura encontradas cubren la terapia endocrina con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa pero no hacen referencia a la duración total del tratamiento.

EXTENDED ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER**CONCLUSIONS**

High-quality evidence shows that in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer who completed three to five years of treatment with tamoxifen, extended adjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors for another five years decreases the risk of contralateral breast cancer and increases disease free survival. This benefit is mainly observed in those women with positive lymph nodes and who are positive for both hormone receptors (estrogen and progesterone) at the time of diagnosis. No evidence supporting the initial use of aromatase inhibitors for 10 years has been found.

High-quality evidence indicates that the use of tamoxifen for 10 years in premenopausal women is associated to a mild decrease in the risk of death due to breast cancer and a moderate increase in the incidence of endometrial cancer and thromboembolic events.

There is consensus among the clinical practice guidelines and recommendations from the main international societies on continuing adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors beyond 5 years with tamoxifen in all women with breast cancer, mainly when they show high risk of recurrence initially. Some of them also suggest assessing the use of 10 years of tamoxifen in premenopausal women case by case.

No cost-effectiveness or budget impact studies have been found in Latin America. An economic evaluation conducted in Canada concludes that extended adjuvant therapy is a cost-effective intervention. The coverage policies found cover the endocrine therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors, but they do not mention the total length of treatment

To cite this document in English: Gonzalez L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 630, Buenos Aires, Argentina. March 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres a nivel mundial.^{1,2} Durante el año 2012 se calcula que se diagnosticaron 1,7 millones nuevos casos y se registraron 521.900 muertes por cáncer de mama.^{1,2}

Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por tumores malignos de la mama.^{1,2} Aproximadamente cada año se diagnostican más de 17.000 casos cada año y mueren 5.400 mujeres, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad de 74 y 20,1 por 100.000 habitantes.^{2,3} De esta manera constituye la primera causa de mortalidad específica entre las mujeres.³ Aproximadamente el 75% de los casos expresan receptores hormonales de estrógenos o progesterona.⁴⁻⁶

En pacientes con diagnóstico de CM el tratamiento adyuvante por cinco años con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasasa (IA) está indicado en todos aquellos casos que expresan receptores hormonales en al menos 1% de las células neoplásicas.⁴⁻⁶ Su utilización por cinco años luego de la cirugía demostró una reducción en la probabilidad de recurrencia, en la incidencia de CM contralateral y la mortalidad.^{7,8} Este efecto es independiente del uso de quimioterapia previa, la edad de la paciente, el estado menopáusico o de afectación de los ganglios linfáticos axilares convirtiéndose en un tratamiento estándar para esta población de pacientes. La selección de tamoxifeno o un IA como el anastrozol, letrozol o exemestano está influenciada por el estado menopáusico, estando estos últimos indicados solo en mujeres post-menopáusicas.⁴⁻⁶

Sin embargo, y debido a que el riesgo de recurrencia y muerte por CM persiste una vez finalizado los cinco años de adyuvancia endocrina se plantea la prolongación en el tiempo de administración hasta 10 años.⁹

Se postula que la utilización de adyuvancia endocrina extendida (más de 5 años) con tamoxifeno o inhibidores de aromatasasa podría incrementar la sobrevivencia global y libre de enfermedad de las mujeres con cáncer de mama.

2. Tecnología

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno no esteroideo. Presenta un espectro complejo de efectos antagonistas y agonistas en diferentes tejidos.¹⁰ En pacientes con cáncer de mama, al nivel del tumor el tamoxifeno actúa principalmente como un anti-estrógeno evitando la unión del estrógeno con el receptor. La dosis diaria recomendada es de 1 comprimido de 20 mg una vez al día.

El anastrozol, letrozol y exemestano son inhibidores de la aromatasasa, enzima que en mujeres postmenopáusicas, produce la conversión de androstenediona a estrona y posteriormente a estradiol en tejidos periféricos. Su utilización anularía la única fuente de producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas. La dosis recomendada es 1 comprimido de 1 mg una vez al día.¹¹⁻¹³

La comercialización de todos ellos se encuentran autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento adyuvante de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con receptores hormonales

positivos, sin embargo solo letrozol cuenta con autorización para su uso extendido luego de cinco años de tamoxifeno.^{12,14,15}

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de adyuvancia endocrina extendida con tamoxifeno o inhibidores de aromataasa en cáncer de mama.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.
Intervención	Adyuvancia endocrina extendida (más de 5 años) con tamoxifeno o Inhibidores de la aromataasa.
Comparador	Tamoxifeno o IA por 5 años.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tasa de recurrencia contralateral y a distancia. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS con meta-análisis, una evaluación económica, cinco GPC, y 15 informes de políticas de cobertura.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo III.

5.1 Eficacia y seguridad

Ezzeldin y cols. publicaron en el año 2017 una RS con meta-análisis que evaluó la eficacia de la adyuvancia endocrina extendida con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa en mujeres con cáncer de mama (11 ECAs; n=48.287 pacientes).¹⁶ La mediana de seguimiento de los estudios incluidos osciló de 2,5 a 7,6 años. Al analizar de manera conjunta los estudios no mostraron que el uso de la adyuvancia endocrina extendida mejorara la supervivencia global -SG- (OR:0,98; IC 95%: 0,87 – 1,09; p=NS), pero sí se observó una reducción en la mortalidad específica por cáncer de mama (OR 0,87; IC 95%: 0,79 – 0,96; p<0,01), en la supervivencia libre de enfermedad -SLE- (OR 0,87; IC 95%: 0,75 – 0,99; p< 0,01), el riesgo de cáncer de mama contralateral (OR 0,74; IC 95%: 0,59 – 0,93; p<0,01) y de recurrencia distante (OR 0,76; IC 95%: 0,64 – 0,90; p<0,01). Sin embargo, en el análisis de subgrupos se observó que el beneficio se limitó a aquellas mujeres postmenopáusicas que después de un promedio de 5 años de tamoxifeno fueron aleatorizadas para continuar con inhibidor de aromatasa. En estas mujeres se observó un aumento en la SLE (OR 0,68; IC 95%: 0,57 – 0,82; p<0,02), un menor riesgo de recurrencia (OR 0,60; IC 95%: 0,48 – 0,74; p<0,01) y de cáncer de mama contralateral (OR ,56; IC 95%: 0,41 – 0,76; p<0,01). También se identificaron como grupos con mayor beneficio en aquellas mujeres con ganglios positivos, que tuvieran ambos receptores hormonales (estrógeno y progesterona) positivos. El uso de tamoxifeno por 10 años o más se asoció con una disminución en la mortalidad específica por cáncer de mama (OR 0,88; IC 95%: 0,80 – 0,97; p<0,01).

Un meta-análisis realizado por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) en el año 2018 no evidenció una mejoría de la SG con la utilización de adyuvancia endocrina extendida con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa en mujeres con cáncer de mama.¹⁷ Sólo fue evidente una mejoría estadísticamente significativa en la SLE en aquellas pacientes que después de un promedio de 5 años de tamoxifeno adyuvante fueron aleatorizadas para recibir un inhibidor de aromatasa por 5 años adicionales (3 ECAs; n=7.575; HR 0,61; IC 95%: 0,5 – 0,74), pero no en aquellos que continuaron sólo con tamoxifeno por más de cinco años (HR 0,92; IC 95%: 0,84 – 1,01). Al analizar la seguridad del tratamiento extendido se observó un incremento en la incidencia de cáncer de endometrio (3 ECAs; n=14.388; RR 1,87; IC 95%: 1,4 – 2,5), osteoporosis (un ECA; n=5.126; RR 1,35; IC 95%: 1,11 – 1,65), mialgias (un ECA; n=5.149; RR 1,23; IC 95%: 1,07 – 1,41), tromboflebitis o eventos tromboembólicos (tres ECAs, n=14.902; RR 2.17; IC 95%: 1,32 - 3,57). No se evidenciaron cambios en la calidad de vida relacionada a la salud al utilizar el instrumento SF-36 y uno específico para la menopausia (MENQOL, su sigla del inglés *Menopause-Specific Quality of Life*).

5.2 Costos de la tecnología

No se encontraron estudios que hayan evaluado la costo-efectividad de la adyuvancia endocrina extendida con tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa en pacientes con diagnóstico de CM en Argentina.

En Argentina, el precio de venta al público de un envase conteniendo tamoxifeno 20 mg, equivalentes a un mes de tratamiento, oscila de ARS 101 a 607 (pesos argentinos, enero 2017), correspondientes

aproximadamente USD 5,20 y 31,12 (dólares estadounidenses, diciembre 2017).^{18,19} El costo mensual del tratamiento con anastrozol (un IA) oscila entre ARS 984 y 4.586, equivalentes a USD 50,48 y 235,26 respectivamente. El costo estimado del uso de letrozol o exemestano oscilaría de ARS 2.888 a ARS 4.351 y ARS 1.966 a ARS 2.669 respectivamente.^{18,19} Si bien los valores reportados corresponden al precio de venta al público, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización o negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

Erman y cols. evaluaron la costo-efectividad de la adyuvancia endocrina extendida con tamoxifeno o letrozol en pacientes post-menopáusicas con diagnóstico de CM bajo la perspectiva del sistema de salud canadiense (Ontario).²⁰ Los costos fueron estimados en moneda local año 2012 (CAD, dólar canadiense) y convertidos a dólares estadounidenses (1 CAD = 0,99 USD). Por año de tratamiento el costo directo del tamoxifeno fue USD 124 y del letrozol USD 491. La adyuvancia endocrina extendida resultó ser costo-efectiva y dominante sobre el uso de tamoxifeno por 5 años. El uso de letrozol y tamoxifeno luego de cinco años de tamoxifeno estuvo asociado a un incremento en los costos de USD 3.368 y USD 5.289 por año de vida ajustado a calidad, respectivamente. Considerando un umbral de costo-efectividad de USD 49.500, el análisis de sensibilidad arrojó una probabilidad de 70% de que el tratamiento extendido con letrozol sea costo-efectivo, y de un 30% con tamoxifeno.

5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Consenso Internacional de Expertos en el tratamiento del cáncer de mama temprano de Saint Gallen recomienda extender el tratamiento con tamoxifeno hasta 10 años en mujeres pre-menopáusicas con alto riesgo de recurrencia que hayan concluido 5 años de tratamiento con el mismo.²¹ En mujeres post-menopáusicas la recomendación de extender el tratamiento con IA es para aquellas con alto riesgo de recurrencia (estadios II y III), principalmente en las que finalizaron cinco años de tamoxifeno.

Las guías de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*), la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) recomiendan considerar el tratamiento endocrino extendido tanto en mujeres pre y post-menopáusicas.⁴⁻⁶

En Brasil, no se recomienda tratamiento extendido por 10 años con IA en las pacientes posmenopáusicas que utilizaron IA como primera línea o luego de tres años de tamoxifeno.²² Sin embargo, el uso extendido de IA después de 5 años de tamoxifeno puede ser considerado individualmente. Adicionalmente, el uso de tamoxifeno extendido por 10 años debe ser considerado individualmente en pacientes con alto riesgo de recidiva, después de la evaluación de los riesgos y beneficios por el equipo médico asistente.

En Colombia, la terapia endocrina extendida con un inhibidor de aromatasa por 5 años sólo se recomienda en mujeres posmenopáusicas con ganglios positivos, que han completado 5 años de terapia adyuvante con tamoxifeno.²³ En Chile, las opciones de terapia endocrina adyuvante se deben adaptar al riesgo de recidiva y al perfil de toxicidad, pudiendo corresponder de 5 hasta 10 años de tamoxifeno en pacientes de bajo riesgo.²⁴ En aquellas pacientes con alto riesgo, se recomienda un inhibidor de aromatasa exclusivo o secuencial al tamoxifeno.

En el Reino Unido, la recomendación de hormonoterapia extendida con un IA se limita a aquellas mujeres post-menopáusicas que presenten un riesgo moderado o alto de recidiva y hayan completado de dos a cinco años con tamoxifeno;²⁵ mientras que otras situaciones se deberían considerar de manera individual.

Otros documentos referentes a políticas de cobertura por diferentes financiadores de salud públicos y privados a nivel mundial hacen referencia a la cobertura del tamoxifeno o IA pero no a la duración total del tratamiento.²⁶⁻³²

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Indicación
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{26,33}	Argentina	2004/2017	Sí/NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²²	Brasil	2018	Sí
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁷	Brasil	2018	Sí
	Garantías Explícitas en Salud (#) ^{24,34}	Chile	2016	Sí
	Sistema General de Seguridad Social ²³	Colombia	2013	Sí
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁵	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁶	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ³⁷	Alemania	2018	NM
	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) (#) ²⁸	Australia	2018	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁸	Canadá	2018	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁹	Francia	2018	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ²⁹	EE.UU.	2018	Sí
	Aetna ³⁰	EE.UU.	2017	Sí
	Anthem ³¹	EE.UU.	2017	Sí
Cigna ³²	EE.UU.	2017	Sí	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁵	Reino Unido	2017	Sí [§]	
Guías de práctica	American Society of Clinical Oncology (ASCO) ⁴	EE.UU.	2014	Sí
	European Society for Medical Oncology (ESMO) ⁵	Europa	2015	Sí
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁶	EE.UU.	2017	Sí
	Consenso Internacional de Saint Gallen ²¹	Internacional	2017	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. [§]Documento en actual proceso de revisión.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Mastología, Asociación Argentina de Oncología Clínica, Liga Argentina Contra el Cáncer, Movimiento Ayuda Cáncer de Mama y a la Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico.

Informe de Respuesta Rápida

Adyuvancia endocrina extendida en cáncer de mama

Fecha de realización: Marzo del 2018

ISSN 1668-2793

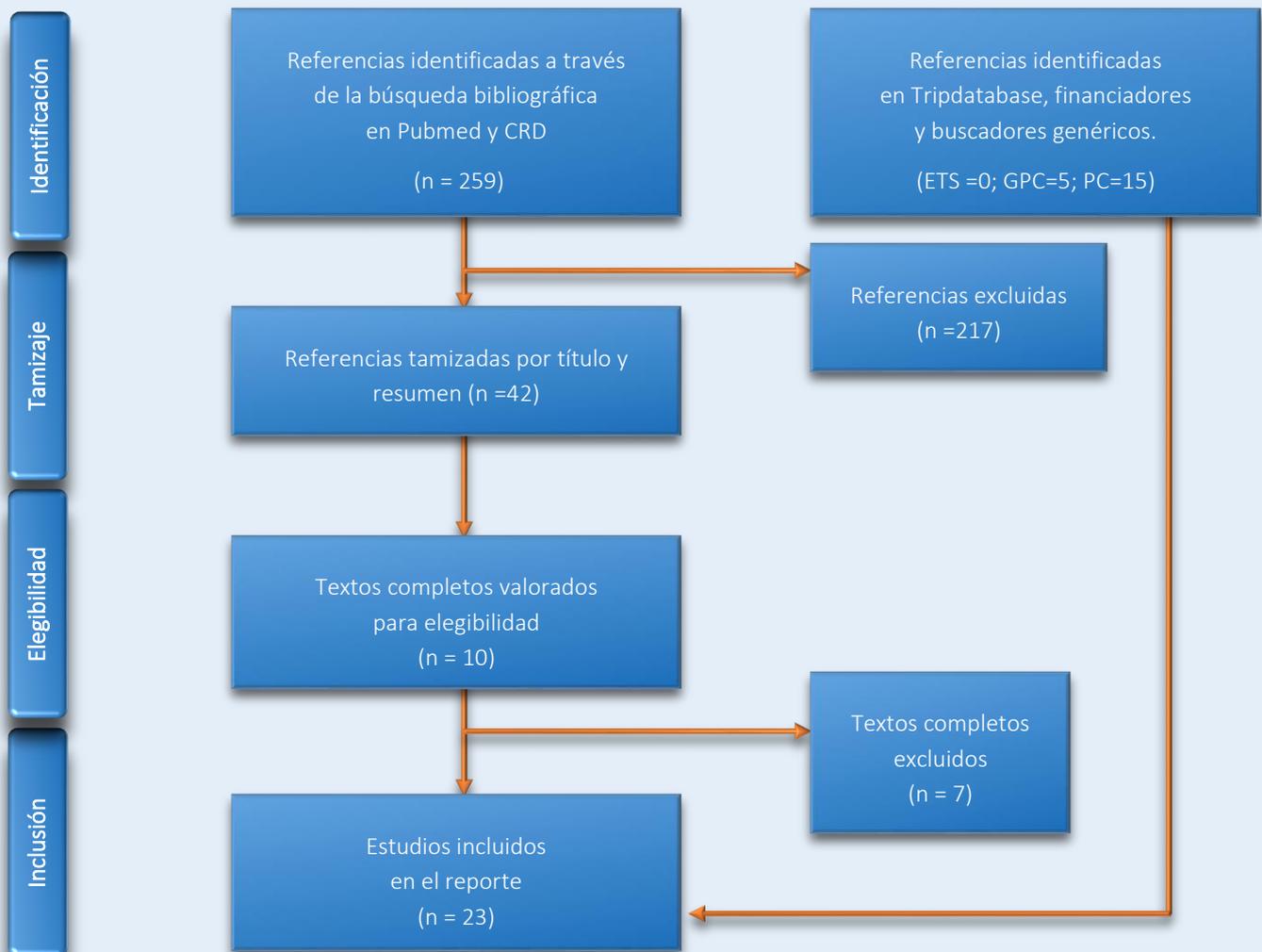
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el día 30 de enero de 2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Tamoxifen [Mesh] OR Tamoxifen [tiab] OR anastrozole [Supplementary Concept] OR anastrozole [tiab]) AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Cancer*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] or Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab]) AND ("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR Adjuvant [tiab]) AND (Extended[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



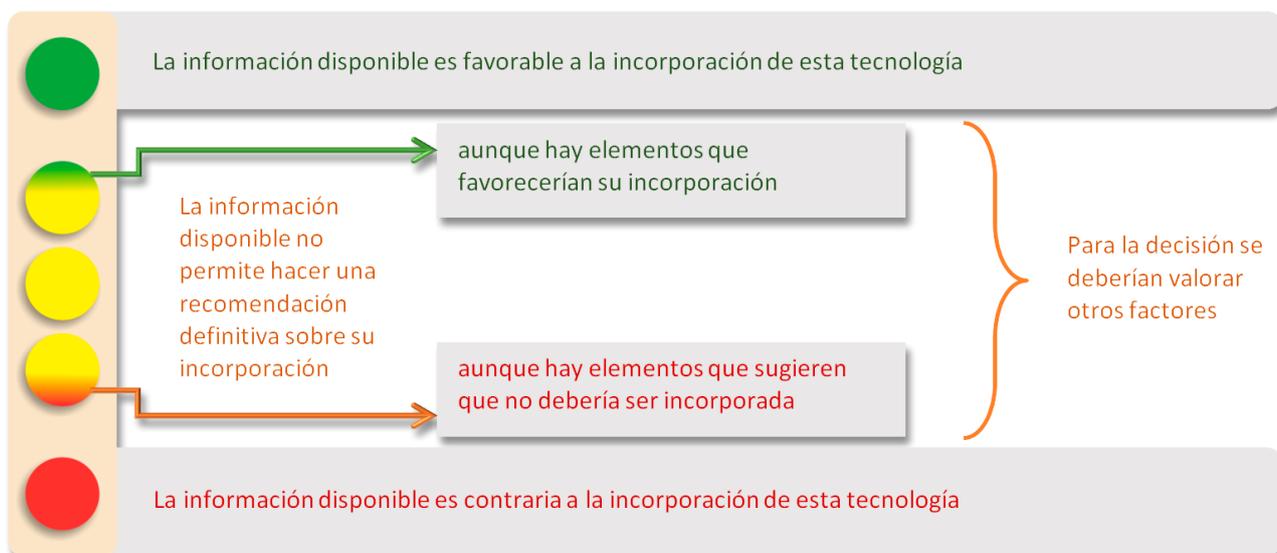
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) [€]	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG) [¥]	
Mayor	Sobrevida (RR ≤0,85) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	Sobrevida (RR >0,95 y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,90 y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

[€]Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.

[¥] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>

[‡]Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Adyuvancia extendida con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa en cáncer de mama

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Mujeres con cáncer de mama que cumplan con **todos** los siguientes criterios:

- Estadios I, II y III (ausencia de metástasis a distancia);
- Presenten receptores hormonales positivos (>1% de positividad celular);
- Que hayan finalizado el tratamiento con 5 años de tamoxifeno.

En el caso de solicitar un inhibidor de aromatasa las pacientes deben ser post-menopáusicas o se les haya realizado ooforectomía bilateral.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa se renovarán cada seis meses de tratamiento.

Ej de presentaciones habituales:

- Tamoxifeno 20 mg x 30 comprimidos.
- Anastrozol 1 mg x 28 o 30 comprimidos.
- Letrozol 2,5mg x 30 comprimidos.
- Exemestano 25mg x 30 comprimidos.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de los tratamientos con tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología especificando fecha de diagnóstico y valoración de estado funcional según la escala ECOG. Se deberán adjuntar los resultados de anatomía patológica, con certificación de la presencia de receptores hormonales, al igual que aquellos estudios que muestren la ausencia de metástasis a distancia o la irreseccabilidad del tumor. En caso de duda con respecto al estado menopáusico se deberá adjuntar niveles de estradiol y de hormona folículo estimulante (FSH) en sangre.

ANEXO III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE): tiempo transcurrido desde la aleatorización la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, o aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra, o la muerte por cualquier causa.

Sobrevida libre de recurrencia: tiempo transcurrido desde la aleatorización la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cáncer.

Sobrevida libre de recaídas se define como cualquier recidiva de la enfermedad (local, regional o distante), sin incluir muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. Mar 1 2015;136(5):E359-386.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France; 2013: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed December 15, 2017.
3. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Serie 5 Número 59 Año 2015 Argentina; 2016: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>. Accessed 13-12-2017.
4. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 20 2014;32(21):2255-2269.
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2015;26 Suppl 5:v8-30.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Breast Cancer: Version 3.2017. United State; 2017: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Accessed December 13, 2017.
7. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. Aug 27 2011;378(9793):771-784.
8. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. Oct 3 2015;386(10001):1341-1352.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine*. Nov 9 2017;377(19):1836-1846.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products: Tamoxifen Citrate. New Drug Application (NDA): 017970 2018: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=017970>. Accessed February 01, 2018.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products: Anastrozole. New Drug Application (NDA): 022214 2018: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022214>. Accessed February 01, 2018.
12. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products: Letrozole. New Drug Application (NDA): 020726. 2018: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020726>. Accessed February 01, 2018.
13. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products: Exemestane. New Drug Application (NDA): 020753 2018: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020753>. Accessed February 01, 2018.
14. European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre Femara y denominaciones asociadas (letrozol, 2,5 mg comprimidos). United Kingdom; 2012: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Femara_30/WC500124196.pdf. Accessed February 01, 2018.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Certificado N°:46677 - FEMARA/LETROZOL. Argentina; 2017: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3258-17.pdf. Accessed February 01, 2018
16. Ibrahim EM, Al-Hajeili MR, Bayer AM, Abulkhair OA, Refae AA. Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. Jul 2017;34(7):131.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management [D] Evidence reviews for endocrine therapy for invasive disease. United Kingdom; 2018: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10016/documents/evidence-summary-4>. Accessed January 29, 2018.
18. Alfabeta SACIFyS. Precios de medicamentos. Argentina; 2018: <http://www.alfabeta.net/precio/srv>. Accessed January 31, 2018.

19. Banco Central de la República Argentina. Publicaciones y Estadísticas; Cotizaciones por fecha. Argentina; 2018: http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha_2.asp Accessed February 02, 2018.
20. Erman A, Nugent A, Amir E, Coyte PC. Cost-effectiveness analysis of extended adjuvant endocrine therapy in the treatment of post-menopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. Jun 2014;145(2):267-279.
21. Curigliano G, Burstein HJ, E PW, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 1 2017;28(8):1700-1712.
22. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes diagnósticas e terapêuticas carcinoma de mama. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos 2018: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf. Accessed February 01, 2018.
23. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Guía No. 19. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social; 2013: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%A9nica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf> Accessed January 30, 2018.
24. Ministerio de Salud de Chile. Guías Clínicas AUGÉ: Cáncer de Mama. 2015: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/0712015-GPC-CaMama-Final-Ly-P-Publicaci%C3%B3n.pdf> Accessed January 30, 2018.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. United Kingdom; 2018: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10016/documents/draft-guideline> Accessed January 29, 2018.
26. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002: Argentina. Ministerio de Salud de la Nación 2002: https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php. Accessed December 15, 2017.
27. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura mínima de plano. Brasil; 2018: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano> Accessed January 30, 2018.
28. Pharmaceutical Benefits Scheme. A-Z medicine listing. Australia. Department of Health; 2018: <http://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>. Accessed January 31, 2018.
29. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare prescription drug formulary Guidance. CY18 Formulary Reference File (v07.18.17) United State; 2017: https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html Accessed December 15, 2017.
30. Aetna, Inc. 2018 Comprehensive Formulary List of Covered Drugs (Formulary ID Number: 18057 Version 10). 2018: https://www.aetnamedicare.com/documents/individual/2018/formularies/FORM_2018_18057AETG_C12_A3_EN.pdf. Accessed February 01, 2018.
31. Anthem Insurance Companies, Inc. Formulary/Drug Lists. 2018: <https://www11.anthem.com/pharmacyinformation/#formulary>. Accessed January 31, 2018.
32. Cigna, Inc. Drug and Biologic Coverage Policy. Oncology Medications. 2017: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf. Accessed December 13, 2017.
33. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R.). Resolución 46/2017 Argentina. Ministerio de Salud de la Nación; 2017: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Accessed December 15, 2017.
34. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas: Anexo decreto régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile; 2016: http://dipreprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf. Accessed December 15, 2017.
35. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos: Edición 2016. Mexico; 2017: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf Accessed 15/11/2017.
36. Sistema Nacional Integrado de Salud. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Normativa de Cobertura: Tratamiento sistémico del cáncer de mama con Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab

Emtansine (T-DM1), Lapatinib Y Fulvestrant. Uruguay; 2017:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canmama.pdf.

Accessed December 15, 2017.

37. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2018: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Accessed January 31,2018.
38. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2018: <https://www.cadth.ca/>. Accessed January 31,2018.
39. Haute Autorité de sante. Transparency Committee. FEMARA 2.5 mg. France; 2007: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/femara_ct_3754.pdf Accessed January 31, 2018.