INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 034-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FULVESTRANT COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL METASTÁSICO QUE HAYAN PROGRESADO A INHIBIDORES DE AROMATASA

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN - VºBº

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 30 de noviembre del 2021

MC. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:
Fradis Gil Olivares

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 034-2021. Eficacia y seguridad del fulvestrant como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de mama luminal metastásico que hayan progresado a inhibidores de aromatasa. Lima, noviembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

http://www.inen.sld.pe
mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	14
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	15
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	16
X.	DISCUSIÓN	16
XI.	CONCLUSIONES	17

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN - V°B°

I.RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es una enfermedad con una alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, latinoamericano y en Perú. Se describen cuatro subtipos de cáncer de mama según la expresión o no de cuatro marcadores (receptor de estrógeno, RE; receptor de progesterona, RP; HER2 y Ki67): Luminal, HER2 y triple negativo. Los luminales representan el subtipo con mayor cantidad de casos.

- El fulvestrant es un agente endocrino antiestrogénico puro, actúa a nivel de receptores de estrógenos al inhibir la dimerización del receptor y no ejerce efectos agonistas parciales Actualmente, este medicamento está aprobado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos, HER-2 negativo ya sea solo o en combinación con palbociclib.

- Se decidió realizar un informe de ETS que permita evaluar la eficacia y seguridad de fulvestrant 500mg comparada con tratamiento médico estándar (Fulvestrant 250 mg, anastrozole, letrozol, tamoxifeno, exemestane) en pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión hormonal que hayan progresado a tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa. Se encontró la GPC de NCCN que recomienda el uso de fulvestrant con un inhibidor de CDK 4/6 (Abemaciclib, palbociclib o ribociclib) como el primer régimen preferido en segunda línea (Categoria 1). Además, en otros regímenes recomendados se menciona al fulvestrant monoterapia como tratamiento de primera línea o subsecuente. Categoría 2A, la GPC de ESMO que menciona la combinación de Alpelisib/fulvestrant como una opción de tratamiento para pacientes con PIK3CA mutado, la guía de ASCO recomienda ofrecer fulvestrant y un inhibidor de CDK4 / 6 a pacientes con progresión de enfermedad y a nivel institucional el documento técnico se menciona que las opciones de terapia endocrina disponibles en primera y segunda línea incluye: CDKi (palbociclib o ribociclib, o abemaciblib) + AI/fulvestrant; everolimus + AI/ tamoxifeno/ fulvestrant; alpelisib + fulvestrant (para tumores con mutación PIK3CA). En el caso de informes de ETS se encontraron 02 de los cuales uno recomienda fulvestrant en esta población y el otro informe no lo recomienda. Con respecto a los estudios de la búsqueda sistemática se encontró 03 revisiones sistemáticas con metanalisis que habían encontrado beneficios superiores a los riesgos.

- Con respecto a la disponibilidad del medicamento y aprobación por organismos reguladores a nivel internacional y nacional se ha encontrado que fulvestrant está aprobado tanto por FDA, EMA y DIGEMID y que está disponible en más de 01 marca según el portal de DIGEMID. Además, en el tema de costos se encontró que el medicamento viene en presentación de 2 viales de 250 mg/5mL, solución inyectable y tiene un costo de S/. 337.28 por ambos. Si se pronostica un tratamiento por 06 meses implicaría un costo de 2698.24 soles.

- Finalmente, el panel multidisciplinario tomando en cuenta la evidencia y la discusión realizada, brinda opinión favorable para continuar con el uso de fulvestrant como parte de las opciones terapéuticas de segunda línea para pacientes con cáncer de mama metastásico tipo luminal que hayan progresado

a terapia hormonal en primera línea.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento de las funciones como UFETS; del inciso e "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", realizamos esta revisión rápida sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con expresión hormonal que hayan progresado a tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	FULVESTRANT COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA
Indicación específica:	Pacientes con cáncer de mama metastásico con expresión hormonal que hayan progresado a tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa
Población	15 - 40 pacientes al año [a]

(a) Coordinado con el departamento de Medicina Oncológica.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En Pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión hormonal que hayan progresado a tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa ¿Cuál es la eficacia y seguridad de fulvestrant comparado con el tratamiento médico estándar (anastrozole u otras opciones terapéuticas)?

P	Pacientes con cáncer de mama avanzado con expresión hormonal que hayan progresado a tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa
I	Fulvestrant 500 mg
C	Fulvestrant 250 mg, anastrozole, letrozol, tamoxifeno, exemestane, etc.
O	Supervivencia global

	Supervivencia libre de progresión Calidad de vida Eventos Adversos serios Beneficio clínico Tasas de respuesta

b. RECOLECCIÒN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Medline (A través de pubmed) y CENTRAL (Cochrane)

Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta la actualidad

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda sin restricciones en el idioma y año. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta setiembre de 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	(((((((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Breast Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Breast Tumors[Title/Abstract])) OR (Breast Cancer[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract])) OR (Breast Carcinoma[Title/Abstract])) AND (((((Fulvestrant[MeSH Terms]) OR (Fulvestrant[Title/Abstract])) OR (Faslodex[Title/Abstract])) OR (ICI	**63 Seleccionados: 02**

	182780[Title/Abstract])) OR (ZM 182780[Title/Abstract]))) AND (("second-line therapy"[Text Word]) OR ("second-line treatment"[Text Word]))	
Cochrane	(fulvestrant):ti,ab,kw AND (breast cancer):ti,ab,kw	**01 RS – 804 ECA Seleccionados: 01 RM**

V.INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de mama a nivel mundial tiene una incidencia y mortalidad de 47.8 y 13.6 casos por cada 100 mil habitantes, respectivamente. Si bien a nivel de Latinoamérica y el Caribe se encuentra en el segundo lugar luego del cáncer de próstata, los valores de incidencia y mortalidad no varían mucho pudiendo ser superiores comparados a nivel mundial. Las estimaciones que se reportan para Perú son: Una incidencia de 35.9 y mortalidad de 9.1 por cada 100 mil casos y sigue ocupando el segundo lugar luego del cáncer de próstata. [1] [2]

Dentro de los subtipos de cáncer de mama encontramos a tres grupos bien definidos. El primer grupo es de pacientes con cáncer de mama de tipo hormonal que expresa receptores de estrógenos y progesterona. El segundo grupo está conformado por aquellos que son HER2+. El tercer grupo está conformado por pacientes con cáncer de mama que no expresan positividad para los dos grupos anteriormente mencionados y se les conoce como pacientes con cáncer de mama triple negativo. Es importante conocer a que subgrupo pertenece cada paciente con cáncer de mama porque ello permitirá un tratamiento dirigido y mejores desenlaces. [3] [4]

Fulvestrant, es un agente endocrino antiestrogénico puro, actúa a nivel de receptores de estrógenos al inhibir la dimerización del receptor y no ejerce efectos agonistas parciales. El potencial clínico de fulvestrant se identificó a principios de la década de 1990, cuando ICI182, 780 demostró una inhibición competitiva de receptores de

[1] Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/.

[2] Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. Cancers (Basel). 2021 Aug 25; 13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287. PMID: 34503097; PMCID: PMC8428369.

[3] Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, Suazo JF, Neciosup SP, León M, de la Cruz MA, Vigil CE. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. Clin Breast Cancer. 2010 Aug 1; 10(4):294-300. doi: 10.3816/CBC.2010.n.038. PMID: 20705562.

[4] Zaharia Mayer, Gómez Henry. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2013 Oct [citado 2021 Oct 13] ; 30(4): 649-656. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400018&lng=es.

estrógenos dentro de un útero de rata[5]. Fueron estos hallazgos preliminares los que llevaron a la selección de fulvestrant para más ensayos clínicos y preclínicos. Actualmente, este medicamento está aprobado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos, HER-2 negativo ya sea solo o en combinación con palbociclib. La dosis actual y administración es de 500mg intramuscular en el área glútea por un tiempo de inyección de 1 a 2 minutos en los días 1 y 15 el primer mes y una vez el mes en los meses posteriores[6]. A pesar de que anteriormente se había planteado una dosis de 250mg, ésta ha sido reservada solamente para aquellos casos en los cuales el paciente presente insuficiencia hepática moderada. Los estudios CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2 y otros han permitido evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento frente a otras drogas encontrándose en algunos casos ser mejor o tan buena como el comparador [7 8 9].

Por ello, el presente informe busca mostrar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant en cáncer de mama metastásico luminal en pacientes que hayan progresado a tratamiento de primera línea con inhibidores de aromatasa comparado con otros medicamentos. Además, hacer un análisis de costos de los mismos.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O DOCUMENTOS INSTITUCIONALES.

Entre las principales guías de práctica clínica, tenemos las siguientes:

- **Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, NCCN**: La GPC recomienda el uso de fulvestrant con un inhibidor de CDK 4/6 (Abemaciclib, palbociclib o ribociclib) como el primer régimen preferido en segunda línea (Categoria 1). Además, en otros regímenes recomendados se menciona al fulvestrant monoterapia como tratamiento de primera línea o subsecuente.

[5] Robertson JF, Harrison M. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. Br J Cancer. 2004 Mar;90 Suppl 1(Suppl 1):S7-10. doi: 10.1038/sj.bjc.6601630. PMID: 15094758; PMCID: PMC2750771.
[6] Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):204-10. doi: 10.1016/j.clbc.2011.02.002. Epub 2011 May 4. PMID: 21729658.
[7] Soleja M, Raj GV, Unni N. An evaluation of fulvestrant for the treatment of metastatic breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2019 Oct;20(15):1819-1829. doi: 10.1080/14656566.2019.1651293. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31486688.
[8] Blackburn SA, Parks RM, Cheung KL. Fulvestrant for the treatment of advanced breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Jul;18(7):619-628. doi: 10.1080/14737140.2018.1473038. Epub 2018 May 15. PMID: 29749272.
[9] 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 May;8(5):1943-1957. doi: 10.1002/cam4.2095. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31004402; PMCID: PMC6536994.

Categoría 2A. [10]

- **Breast Cancer, European Society of Medical Oncology:** La selección de la terapia de segunda línea (Quimioterapia versus terapia endocrina adicional) debe basarse en la agresividad de la enfermedad, la extensión y la función del órgano, y considerar el perfil de toxicidad asociado. En esta guía se menciona la combinación de Alpelisib/fulvestrant como una opción de tratamiento para pacientes con PIK3CA mutado. [11]

- **Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update, 2021:** Se debe ofrecer fulvestrant y un inhibidor de CDK4 / 6 a pacientes con progresión de enfermedad durante el tratamiento con IA (o que desarrollen una recidiva dentro de 1 año de la terapia adyuvante con IA) con o sin una línea de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, o como terapia de primera línea. El tratamiento debe limitarse a pacientes sin exposición previa a los inhibidores de CDK4 / 6 en el contexto metastásico[12]

- **Documento técnico: Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico (INEN):** Las opciones de terapia endocrina disponibles en primera y segunda línea incluye: CDKi (palbociclib o ribociclib, o abemaciblib) + AI/fulvestrant; everolimus + AI/ tamoxifeno/ fulvestrant; alpelisib + fulvestrant (para tumores con mutación PIK3CA); Inhibidores de Aromatasa; tamoxifeno; fulvestrant. Palbociclib + fulvestrant en segunda línea (mejoría en SLP, SG y CV). Ribociclib + fulvestrant en primera y segunda línea (mejoría en SLP y SG pero no en CV. Abemaciclib + fulvestrant en segunda línea (mejoría en SLP y SG pero no en CV.[13]

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN - V°B°

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS O INFORMES SIMILARES.

- **Efectividad y seguridad de fulvestrant comparado con anastrozol y exemestane, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente, receptor hormonal positivo, con falla a la terapia hormonal con inhibidores de aromatasa. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Colombia. 2006:** Se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente como fulvestrant o acetato de megestrol (Fuerte, Alta). Seguridad: no se describen diferencias en la frecuencia de eventos adversos entre fulvestrant y exemestane. [14]

---

[10] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. 2021

[11] ESMO. Breast Cancer. 2020.

[12] Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, Johnston SRD, Korde LA, Litton JK, Macrae ER, Peterson LL, Vikas P, Yung RL, Rugo HS. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 10;39(35):3959-3977. doi: 10.1200/JCO.21.01392. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34324367.

[13] Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento Técnico: Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico. 2021.

[14] Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Efectividad y seguridad de fulvestrant

- **"Dictamen Preliminar de ETS. Eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos no tributarios a quimioterapia, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos":** El informe incluyó 02 guías de práctica clínica, 02 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, y el estudio de Efect (Chia et al 2008). Dentro de lo reportado por los autores del informe se describe que no se llegó a estimar la SG, tiempo de progresión ni la tasa de respuesta objetiva. Tampoco se llegó a hacer estimaciones de calidad de vida y los EA fueron similares. Por ello, decidieron no aprobar el uso de fulvestrant para el tratamiento endocrino de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos en mujeres post-menopaúsicas no tributarias a quimioterapia que han progresado a terapia con inhibidores de aromatasa no esteroideos. [15]

6.2.- ESTUDIOS PRIMARIOS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas desde el inicio de los tiempos; de las cuales al buscar las revisiones sistemáticas/metaanálisis se incluyó un manuscrito:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA
Network MA Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following	La revisión sistemática con metaanalisis en red realizó un análisis de los diferentes estudios que habían incluido mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado después del fracaso de una terapia endocrina previa y evaluaron la eficacia y seguridad de fulvestrant como terapia de segunda línea. El estudio encontró una supervivencia global (SG) (Fulvestrant (F500mg) vs Everolimus (E10mg)+Exemestane (E25mg) de 1.49 (1.04, 2.15), SG (F500mg vs F250mg) de 1.26 (1.00, 1.59), SG (F500mg vs Letrozole2.5mg) de 1.35 (0.89, 2.05), SG (F500mg vs Anastrozole (A1g)) de 1.28 (0.96, 1.73), SG (F500mg vs E25mg) de 1.21 (0.88, 1.67). Además, se realizó un análisis para ver la mejor opción de	MODERADA

comparado con anastrazol y exemestane, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o recurrente, receptor hormonal positivo, con falla a la terapia hormonal con inhibidores de aromatasa. Colombia. 2006.

[15] Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación, EsSalud. Dictamen Preliminar de ETS. Eficacia y seguridad de fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos no tributarios a quimioterapia, que han progresado a inhibidores de aromatasa no esteroideos. Perú. 2016

Failure on Prior Endocrine[16]	las diferentes terapias y se encontró que fulvestran ocupaba el primer lugar (62.53%) seguido de E10mg+E25mg: (29.58%).	
Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. [17]	Revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane y que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del fulvestrant en mujeres posmenopáusica con cáncer de mama hormonosensible localmente avanzado o metastásico. Se encontró que fulvestrant de 500 mg tuvo resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) comparado con anastrozol tuvo un HR de 0.66 [IC: 0.47, 0.93]. Con respecto a específicamente terapia de segunda línea se encontró que la SLP de fulvestrant comparado con anastrozol fue de 0.96 [0.88, 1.04]. En beneficio clínico se encontró que fulvestrant de 500mg comparado con anatrozol fue de 1.08 [0.90, 1.30] y cuando se evalúo todas las dosis de fulvestrant comparado con anastrozol para la mediana de supervivencia global se encontró 1.03 [0.92, 1.15].	MODERADA
Progression-Free Survival with Fulvestrant 500 mg and Alternative Endocrine Therapies as Second-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis with Parametric	Los autores realizaron una revisión sistemática con metaanálisis en red para evaluar la supervivencia libre de progresión con el uso de fulvestrant 500 mg en una población de pacientes con cáncer de mama posmenopáusico ER+ metastásico con recaída a terapia endocrina previa. Se encontró que Fulvestrant 500 mg tenía una mediana de supervivencia libre de progresión de 10.87 (IC 95%: 9.21 - 13.07) a 17.02 (IC 95%: 13.33 - 22.02). Además, se encontró una supervivencia libre de progresión más prolongada, un HR de0.26 (IC: 0.12, 0.41), comparada con otras alternativas terapéuticas.	MODERADA

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - UFETS - INEN - SIS — V°B°

[16] Telford C, Jones N, Livings C, Batson S. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy. Clin Breast Cancer. 2016 Jun;16(3):188-95. doi: 10.1016/j.clbc.2016.02.007. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26971303.

[17] Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3;1(1):CD011093. doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2. PMID: 28043088; PMCID: PMC6464820.

Survival Models. [18]		

a. Análisis de la evidencia Fulvestrant 500 mg.

El estudio de Telford [17] y colaboradores es una revisión sistemática con metaanálisis en red que tuvo como objetivo evaluar la eficacia relativa, en términos de supervivencia global, de fulvestrant 500mg comparado con otras alternativas terapéuticas como tratamiento en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivo. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane library y bases de datos de resúmenes en sociedades y asociaciones más representativas de oncología. Se utilizó la distribución de Weibull para encontrar la mejor distribución que permita arreglar las curvas y brindar una apropiada extrapolación de la data más allá del periodo estimado por el ensayo clínico. Además, se utilizaron modelos paramétricos usando la técnica de Monte Carlo Markov Chain. Se incluyeron 07 ensayos clínicos fase III que habían reportado análisis de supervivencia global. Se realizó una comparación de los Hazzard Ratio (HR) entre fulvestrant 500mg (F500mg), fulvestrant 250mg (F250mg), everolimus (E10mg), Exemestane (E25mg), acetato de megestrol (M40mg), anastrozol (A1g), letrozol (L2.5m). Se encontró que comparando F500mg con E10mg+E25mg había una asociación estadísticamente significativa a favor de F500mg de 1.49 (1.04 - 2.15); comparando F500mg con F250mg había una asociación estadísticamente significativa a favor de F500mg de SG (F500mg vs F250mg): 1.26 (1.00, 1.59); comparando F500mg con L2.5mg no se encontró asociación estadísticamente significativa (1.35 (0.89, 2.05)); comparando F500mg con A1g no se encontró asociación estadísticamente significativa (1.28 (0.96, 1.73)); comparando F500mg con E25mg no se encontró asociación estadísticamente significativa (1.21 (0.88, 1.67)). Se encontró según el ranking de mejor opción de tratamiento que F500mg presentaba una probabilidad de

[18] Cope S, Ouwens MJ, Jansen JP, Schmid P. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. Value Health. 2013 Mar-Apr;16(2):403-17. doi: 10.1016/j.jval.2012.10.019. Epub 2013 Jan 26. PMID: 23538193.

62.53% de ser mejor que las otras opciones y el segundo lugar lo ocupaba E10mg+E2.5mg con una probabilidad de 29.5%. Por ello los autores concluyen que los resultados sugieren una mejor SG para fulvestrant 500 mg frente a fulvestrant 250 mg y acetato de megestrol 40 mg, y una supervivencia global similar (ventajas numéricas) a otros comparadores del estudio. Por otro lado, el estudio presenta algunas limitaciones por el hecho de ser un metaanálisis en red, sus resultados y conclusiones han sido basados en evidencia indirecta, se han realizado suposiciones en base a las equivalencias de los brazos de tratamiento con el ECA puente. Por ello, la calidad de la evidencia ha sido graduada como moderada.

El estudio de Lee [18] fue una revisión sistemática con metaanálisis que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o localmente avanzada sensibles a terapia hormonal comparada con otros agentes endocrinos estándar. Los desenlaces priorizados para evaluar en la revisión sistemática fueron supervivencia libre de progresión (principal) y supervivencia global, beneficio clínico, calidad de vida y tolerabilidad. El análisis incluyó a 05 estudios en los cuales se había evaluado la eficacia y seguridad de fulvestrant (Ya sea en dosis de 250mg o de 500mg). En el análisis global de supervivencia libre de progresión de los 05 estudios se encontró que no había asociación estadísticamente significativa a favor de fulvestrant cuando se le comparaba con el tratamiento con anastrozole (0.96 [0.88, 1.04]) cuando se utilizaba en primera línea o posteriores. Sin embargo, en el análisis en donde solamente se utilizó fulvestrant de 500mg comparado con anastrozole se encontró una diferencia estadísticamente significativa para supervivencia libre de progresión ((F500mg vs A):0.66 [0.47, 0.93]) y por otro lado en el desenlace de beneficio clínico no se encontró asociación estadísticamente significativa para fulvestrant de 500mg cuando se le comparó con anastrozol ((F500mg vs A):1.08 [0.90, 1.30]). Los autores concluyen que fulvestrant fue tan efectivo como las otras terapias y es una terapia sistémica segura y efectiva que puede considerarse como una opción válida en la secuencia de tratamientos para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonosensible. Por otro lado, dentro de las limitaciones de este estudio fue que incluyó tanto a terapias de 250mg como terapias de 500mg. Los estudios no hacen una diferenciación en segunda línea exclusivamente, sino que incluyen a pacientes de segunda línea o posteriores para el análisis por subgrupos. El análisis de eventos adversos que se realizó como parte del estudio fue a nivel global y no se estableció este análisis para el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento en segunda línea o posteriores. Por ello la calidad de evidencia es moderada.

El estudio de Cope [19] es una revisión sistemática con metaanálisis en red que tuvo como objetivo estimar la supervivencia libre de progresión esperada con fulvestrant 500mg y terapias hormonales para el manejo del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas que hayan recaído a un tratamiento previo de terapia endocrina. Las intervenciones que se incluyeron dentro del metaanálisis fueron fulvestrant, letrozol, anastrozol, exemestane y acetato de megestrol. Para el análisis estadístico se utilizaron las siguientes funciones paramétricas de supervivencia: Weibull, log-normal y log-logistic. Todos los modelos fueron analizados usando las técnicas Monte Carlo Chain Markov con

WinBUGS 1.4.1. Luego del diseño de la estrategia de búsqueda y el análisis de los estudios los autores incluyeron a 11 ensayos clínicos aleatorizados que respondían al objetivo de interés. Se encontró que fulvestrant tenía una supervivencia libre de progresión esperada prolongada y que la diferencia a través de la distribución en términos de supervivencia libre de progresión esperada fueron los más pronunciados, variando desde 10.87 (IC 95%: 9.21 - 13.07), 14.6 (IC 95%: 11.44 - 19.26) y 17.02 (IC 95%: 13.33 - 22.02) meses para las distribuciones de Weibull, log-normal y log-logistic, respectivamente. Los autores concluyen que en base a los resultados del metaanálisis en red se espera que fulvestrant 500 mg sea más eficaz que fulvestrant 250 mg, acetato de megestrol y anastrozol 1 mg, y sea al menos tan eficaz como exemestano y letrozol 2.5 mg. Además, fulvestrant 500 mg proporciona una alternativa de tratamiento importante para las mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos con cáncer de mama avanzado después del fracaso de la terapia endocrina. Por otro lado, dentro de las limitaciones del estudio se tiene que al ser un metaanálisis en red, existe evidencia indirecta al plantear las comparaciones y que se han realizado análisis estadísticos basados en algunos supuestos estadísticos. Por ello la calidad de evidencia es moderada.

Finalmente, las revisiones sistemáticas revisadas han incluido ensayos clínicos aleatorizados como el FIRST, FALCON, CONFIRM. En ellos el beneficio de pacientes con metástasis no visceral (definida como aquella enfermedad que no se ha propagado a órganos dentro del tórax o abdomen) de supervivencia libre de progresión 22.3 meses vs 13.8 meses comparado con anastrozol.

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN - V°B°

b. Análisis de la evidencia institucional

A nivel institucional durante el 2019 se hizo una proyección de atención de 20 casos anuales. Durante el año 2020 han sido tributarios de tratamiento 28 pacientes y durante el año 2021 a la fecha de realizado el informe de la Dirección de Medicina Oncológica, se habían atendido 16 pacientes. Se realizó un análisis descriptivo de 36 pacientes con edades de entre 25 años a 81 años. Los 26 casos fueron de pacientes con adenocarcinoma. De los pacientes 05 habían recibido 06 cursos a más, 06 habían recibido 05 cursos, 05 habían recibido 04 cursos, 03 habían recibido 03 cursos, 05 habían recibido 02 cursos y 09 habían recibido un curso. De los 36 pacientes, 17 habían tenido respuesta completa, 02 tenían respuesta parcial, 04 tenían enfermedad estable, 09 tenían progresión de enfermedad y en 19 no hubo evaluación de respuesta. Con respecto a toxicidad se reportó 01 caso con neutropenia grado 03, 03 casos con emesis grado 02, 01 caso con edema laríngeo grado 02, 01 caso con erotrodistesia palmo-plantar grado 02, un caso con astenia grado 02, un caso con diarrea grado 02, un caso con palpitaciones grado 01, un caso con fístula perianal grado 01, un caso con suboclusión intestinal. De los 36 casos seguidos, treinta siguen vivos y 06 han fallecido.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Fulvestrant se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución.

Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente hasta el 2025.[19]

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario (Aprox.)
Fulvestrant (Faslodex)	LABORATORIOS BIOPAS SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	Dos viales de 250 mg/5mL, solución inyectable	S/. 337.28 [20] por la caja que contiene dos viales

Adicionalmente al análisis comparativo de eficacia y seguridad del medicamento, se realizó un análisis de costos de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o que podrían representar opciones terapéuticas. El análisis se realizó revisando las bases de datos del observatorio de precios de DIGEMID, el repositorio de precios institucional [21] [22]. Se encontró que en base a un tratamiento de aproximadamente de 06 meses el tratamiento con fulvestrant representa un costo extra de 2, 658. 64 soles.

Esquema terapeútico	Dosis promedio por cada medicamento	Cantidad consumida (6 mes)	(Aprox.) Costo por aplicación/ tab	Global (06 meses)
Fulvestrant	500 mg	8 pares amp	S/. 337.28	S/. 2,698.24
Anastrozole	1 g	180 tabletas	0.22	S/39.6
				S/ 2,658.64

https://portal.inen.sld.pe/farmacia-precios/
http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

[19] https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx
[20] Correo electrónico que contiene información del producto
[21] https://portal.inen.sld.pe/farmacia-precios/
[22] http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) [23]	Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés European Medicines Agency) [24]	Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). [25]
FULVESTRANT	FASLODEX 500 mg debe administrarse por vía intramuscular (área de los glúteos) lentamente (1-2 minutos por inyección) como dos inyecciones de 5 ml, una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces	La dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.	Aprobado su uso a nivel nacional.

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - UFETS - INEN V°B°

X. DISCUSIÓN

Durante las reuniones del panel por parte del área usuario se comentó que la droga ya había sido estudiada en este escenario y había suficiente evidencia que sustenta su uso tanto en guías de práctica clínica como estudios primarios. Por ello lo reportado como parte de la ponencia tiene justificación para aprobar el uso de fulvestrant en cáncer de mama avanzado luminal que haya progresado a inhibidores de aromatasa.

El representante de la oficina de seguros manifestó si bien se han presentado aspectos de eficacia y seguridad bien planteados en los estudios presentados y sobre lo cual no hay duda, se tendría que conversar con la aseguradora para que el análisis de impacto

[23] Denosumab. FDA Approves XGEVA denosumab. U.S. Food and Drug Administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf
[24] Xgeva - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2021 May]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva
[25] Denosumab (Xgeva). DIGEMID [Internet]. [Cited 2019 Oct 7]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Buscador.asp?q=denosumab

presupuestario nos brinde algunos aspectos con respecto al costo efectividad de la intervención.

Desde el área de normatividad se expresó la necesidad de que se continúe usando el medicamento y que la evidencia presentada sustenta y consolida el uso a nivel institucional. Ello permitirá que se continúe recolectando la información de los pacientes tratados con este medicamento.

Además, a nivel nacional en el catálogo PNUME no se tiene una opción para terapia de segunda línea en pacientes con cáncer de mama avanzado que hayan progresado a terapia hormonal. Se tiene anastrozol que es una opción que también se usa en primera línea y tamoxifeno que es un tratamiento que no es superior a inhibidores de aromatasa. No se cuenta en el PNUME con medicamentos como everolimus, exemestane, etc. Por ello, debería mantenerse la opción de fulvestrant como medicamento no PNUME en estos pacientes ya que esta opción disponible y útil hasta que ingresen nuevas tecnologías que actualmente a nivel nacional no están disponibles pero que han demostrado superioridad como terapia combinada. A pesar de que la evidencia es moderada, las revisiones sistemáticas con metaanálisis han realizado estimaciones de desenlaces críticos como supervivencia global y desenlaces que podrían considerarse importante como supervivencia libre de progresión, beneficios clínicos o eventos adversos.

Con respecto a evaluaciones económicas, se han encontrado evaluaciones económicas en otros contextos que son favorables para el uso de fulvestrant. [26] [27] Sin embargo, a nivel nacional no se llegaron a encontrar análisis de impacto presupuesto o evaluaciones económicas que permitan realizar una valoración del medicamento en términos de costo efectividad en nuestro contexto.

XI. CONCLUSIONES

1. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en base a la información del departamento de oncología médica se han proyectado de manera anual un promedio de 15 a 40 pacientes con cáncer de mama tipo luminal metastásico que han progresado a tratamiento hormonal en primera línea.

2. Se realizó una búsqueda sistemática y una búsqueda dirigida de la evidencia para evaluar la eficacia y seguridad del uso de fulvestrant 500mg comparado con fulvestrant 250mg, anastrozol u otras terapias usadas en segunda línea para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama tipo luminal metastásico que hayan progresado a una terapia en primera línea hormonal. Se incluyó la revisión de 03 guías de práctica clínica internacionales y un documento técnico institucional, 03 evaluaciones de tecnologías sanitarias o informes relacionados, 03 revisiones sistemáticas de las cuales una fue con metaanálisis y 02 con metaanálisis en red.

[26] Cameron DA, Camidge DR, Oyee J, Hirsch M. Economic evaluation of fulvestrant as an extra step in the treatment sequence for ER-positive advanced breast cancer. Br J Cancer. 2008
[27] Sabale U, Ekman M, Thunström D, Telford C, Livings C. Economic Evaluation of Fulvestrant 500 mg Compared to Generic Aromatase Inhibitors in Patients with Advanced Breast Cancer in Sweden. Pharmacoecon Open. 2017

3. Las guías de práctica revisadas corresponden a NCCN, ESMO, ASCO y la guía institucional. Todas las guías de práctica clínica revisadas han incluido a fulvestrant como parte del tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico tipo luminal con progresión a terapia hormonal.

4. Las 03 ETS e informes relacionados corresponden a IETS-Colombia, DIGEMID-Perú y IETSI-PERU. No se ha evidenciado un consenso entre estos documentos para la aprobación de la intervención.

5. En el caso de las revisiones sistemáticas, las 03 han concluido que fulvestrant es una opción de manejo como parte de la segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico tipo luminal con progresión a terapia hormonal. Además, los desenlaces evaluados en las revisiones sistemáticas fueron supervivencia global, supervivencia libre de progresión, beneficio clínico y eventos adversos. La calidad de la evidencia fue moderada.

6. El medicamento está disponible a nivel nacional y ha sido aprobado tanto por FDA, EMA y DIGEMID para su uso en pacientes con cáncer de mama metastásico.

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN - V°B°

7. Con respecto al costo, éste podría significar un costo extra de 2,658. 64 soles por 06 meses de tratamiento de cada paciente. Los estudios de costo efectividad evaluados en otros contextos han sido favorables para la inclusión de fulvestrant en estos pacientes.

8. Finalmente, el panel multidisciplinario tomando en cuenta la evidencia y la discusión realizada, brinda opinión favorable para continuar con el uso de fulvestrant como parte de las opciones terapéuticas de segunda línea para pacientes con cáncer de mama metastásico tipo luminal que hayan progresado a terapia hormonal en primera línea sobre todo en pacientes con metástasis no visceral (por ejemplo: ósea, partes blandas, ganglionar).