



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 005-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FULVESTRANT EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO, RH
POSITIVO, HER2 NEGATIVO, SIN CRISIS VISCERAL, CON
INTOLERANCIA O PROGRESIÓN DURANTE LA TERAPIA
ENDOCRINA CON ANASTROZOL Y EXEMESTANO**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Febrero, 2022

 **EsSalud**
Perú saludable

IETSI INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías. IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Sally Corrales Sequeiros – médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CDK	Quinasa dependiente de ciclina
CMM	Cáncer de mama metastásico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Hazard ratio
IA	Inhibidor de la aromatasa
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds ratio
RH	Receptor hormonal
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FULVESTRANT.....	10
III.	METODOLOGÍA	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
IV.	RESULTADOS.....	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
	i. Guías de práctica clínica	18
V.	DISCUSIÓN	26
VI.	CONCLUSIONES.....	29
VII.	RECOMENDACIONES	30
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	35



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo. En el 2019, en Perú se reportaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres y cerca de 1,840 muertes asociadas a esta neoplasia. El cáncer de mama metastásico (CMM) es una condición incurable. Se estima que la mediana de sobrevida global (SG) en pacientes con CMM es de aproximadamente tres años y que la tasa de SG hasta los 5 años es de aproximadamente 27 %.
- En EsSalud, las pacientes posmenopáusicas con CMM, receptor hormonal (RH) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, con intolerancia o enfermedad progresiva a los dos inhibidores de aromatasa (IA) disponibles en la institución (anastrozol y exemestano) son generalmente tratadas con quimioterapia. Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de fulvestrant (terapia endocrina) como una alternativa de tratamiento al uso de la quimioterapia. La justificación de uso de fulvestrant en lugar de la quimioterapia se basó en el mejor perfil de seguridad que tendría fulvestrant.
- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia), en comparación con la quimioterapia, en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano. Los desenlaces de interés fueron la SG, la sobrevida libre de progresión (SLP), los eventos adversos (EA) y la calidad de vida.
- La búsqueda de literatura permitió identificar tres guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la European Society for Medical Oncology (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO). No se encontraron estudios que evaluaran el uso de fulvestrant versus la quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen.
- En cuanto a las GPC, hubo discordancia entre las recomendaciones elaboradas para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con progresión durante la terapia endocrina. La guía de la NCCN recomienda el uso de la terapia endocrina, incluido fulvestrant, en el subgrupo de pacientes con CMM sin resistencia a la terapia endocrina¹;

¹ Definido por la NCCN como aquellos cánceres de mama que responden a una terapia endocrina previa con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo.

mientras que, en el subgrupo de pacientes con CMM resistente a la terapia endocrina, la NCCN recomienda el uso de la quimioterapia. Por su parte, la guía de la ESMO recomienda el uso de la terapia endocrina, incluido fulvestrant, en la población objetivo del presente dictamen, y no elabora recomendaciones sobre la quimioterapia para esta población específica. Finalmente, la guía de la ASCO recomienda el uso de la terapia endocrina (con o sin terapia dirigida) y la quimioterapia de un solo agente, sin preferencias entre una u otra, en la población objetivo del presente dictamen.

- En cuanto a la información relevante para abordar el problema de decisión planteado en este dictamen, ninguna GPC citó evidencia que ayudara a responder a la pregunta PICO establecida. En el caso de la ESMO, no se citó evidencia alguna. Tampoco se describieron los argumentos que apoyaron su recomendación de uso de fulvestrant. Cabe señalar que la ESMO no emite recomendación ni a favor ni en contra del uso de la quimioterapia en la población objetivo de la presente evaluación, por lo que su opinión al respecto es incierta. Así, la información descrita en esta guía no ayuda a orientar la toma de decisión sobre la pregunta PICO establecida en este dictamen.
- La guía de la NCCN cita evidencia que compara el uso de fulvestrant versus otras terapias endocrinas (comparador que no es el objeto de este dictamen) en un contexto de segunda línea para el CMM. Si bien, esta evidencia no ayuda a responder a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen, apoya el uso de la terapia endocrina con fulvestrant como opción terapéutica en la población objetivo del presente dictamen. En cuanto a la quimioterapia, no se cita evidencia para sustentar su uso en la población objetivo. Tampoco se cita evidencia u argumentos para apoyar la recomendación de fulvestrant u la quimioterapia según la resistencia terapéutica previa. En este sentido, se desconoce la razón por la cual la NCCN subdivide su recomendación en la población de interés, más aún teniendo en cuenta que en la literatura no existe un consenso uniforme sobre la definición de "resistencia a la terapia endocrina previa".
- Por su parte, la guía de la ASCO respalda su recomendación en evidencia de estudios que evaluaron la terapia endocrina más la terapia dirigida (intervención que no es el objeto de este dictamen) versus la quimioterapia en pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo, que progresaron durante la terapia endocrina. En general, esta evidencia sugiere una eficacia similar entre la terapia endocrina más la terapia dirigida versus la quimioterapia y resultados discordantes con respecto a la seguridad. Esta guía, a pesar de no citar evidencia que ayude a responder la pregunta PICO de la presente evaluación, presenta evidencia procedente de ECA que sugiere que la quimioterapia de agente único también sería una alternativa terapéutica válida en la población de interés del presente dictamen.



- Así, actualmente, no hay estudios que comparen el uso de la terapia endocrina con fulvestrant (monoterapia) versus la quimioterapia en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina. En ese sentido, existe incertidumbre sobre si fulvestrant aportaría un beneficio adicional con respecto a la quimioterapia en la población objetivo de la presente evaluación, en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG, la calidad de vida y los EA. La quimioterapia de agente único es una opción de tratamiento recomendada por la guía más reciente de la ASCO para mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con progresión durante la terapia endocrina. En EsSalud, hay varias opciones de quimioterapia disponibles en el Petitorio Farmacológico y existe una amplia experiencia en el uso de la quimioterapia en el tratamiento del CMM.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de fulvestrant en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión a anastrozol y exemestano.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia), en comparación con la quimioterapia, en el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico (CMM), receptor hormonal (RH) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés) negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión a anastrozol y exemestano. Así, el médico especialista en Oncología, Edgardo Salinas Alva, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico fulvestrant no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO (acrónimo de P=población, I=intervención, C=comparador y O=outcome o desenlace):

Tabla 1. Pregunta PICO de la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente postmenopáusica con cáncer de mama metastásico, con receptores hormonales positivos, cuya enfermedad ha progresado a inhibidores de aromatasa
I	Fulvestrant 500 mg intramuscular día 1, 15, 29 y luego 500 mg mensual
C	Quimioterapia estándar
O	Aumento de sobrevida libre de progresión Aumento de sobrevida global Mejorar la calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica remota con la médica especialista en Oncología, Sally Corrales Sequeiros, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente posmenopáusica con diagnóstico de cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, sin crisis visceral ^a , con intolerancia ^b o progresión ^c durante el tratamiento para la enfermedad metastásica con anastrozol y exemestano
I	Fulvestrant (monoterapia) 500 mg/mes más 500 mg el día 14 del mes 1
C	Quimioterapia

O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida
---	--

^a Crisis visceral: disfunción orgánica severa evaluada por signos, síntomas y estudios de laboratorio, como resultado de la rápida progresión de la enfermedad neoplásica. Es indicativo de un compromiso visceral sustancial y puede servir como indicación para una intervención terapéutica más agresiva (National Cancer Institute 2021).

^b Toxicidades intolerables del tratamiento.

^c Progresión de la enfermedad o evidencia radiológica (es decir, evidencia de nuevas metástasis o aumento del tamaño de las lesiones metastásicas previamente documentadas) (Schott 2021).

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del cáncer de mama se han descrito previamente en los Dictámenes Preliminares N.º 022-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021a), N.º 008-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021b) y N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).

Brevemente, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo (Institute for Health Metrics and Evaluation 2021). En el 2019, en Perú se detectaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres, y cerca de 1,840 muertes debido a esta condición clínica (Institute for Health Metrics and Evaluation 2021). El cáncer de mama con RH positivo es el tipo más común de cáncer de mama, y representa el 75 % de todos los cánceres de mama (Pritchard 2021). El tratamiento de elección del cáncer de mama con RH positivo es la terapia endocrina (Pritchard 2021; National Cancer Institute 2021). Específicamente, en las mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, la terapia endocrina de primera línea más utilizada son los IA, como el agente no esteroideo anastrozol y el agente esteroideo exemestano (National Cancer Institute 2021). Muchos de estos pacientes eventualmente presentan intolerancia o enfermedad progresiva durante la terapia endocrina con IA. En este contexto, las opciones de tratamiento son limitadas, e incluyen el uso de la quimioterapia (National Cancer Institute 2021; Ma and Sparano 2021).

En EsSalud, las pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con intolerancia o enfermedad progresiva a los dos IA disponibles en la institución (anastrozol y exemestano) son generalmente tratadas con quimioterapia. Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de fulvestrant (terapia endocrina) como una alternativa de tratamiento al uso de la quimioterapia. La justificación de uso de fulvestrant, en lugar de la quimioterapia, se basó en el mejor perfil de seguridad que tendría fulvestrant.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia), en comparación con la quimioterapia, en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FULVESTRANT

La información detallada sobre esta tecnología sanitaria se encuentra disponible en los Dictámenes Preliminares N.º 022-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021a) y N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).

El fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor del estrógeno que bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin poseer actividad agonista parcial (de tipo estrógeno). El mecanismo de acción está asociado con la regulación a la baja de los niveles de la proteína del receptor de estrógeno (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021).



En Europa, el fulvestrant como monoterapia ha sido autorizado por la European Medicines Agency (EMA), para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, RH positivo, no tratadas previamente con terapia endocrina, o cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante antiestrogénico, o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico (European Medicines Agency 2021). En Estados Unidos, el fulvestrant como monoterapia ha sido autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina; y para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, RH positivo, y progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina (U.S. Food and Drug Administration 2021). En Perú, el fulvestrant tiene las mismas indicaciones que las autorizadas por la EMA y la FDA (DIGEMID - MINSA 2021a).



Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$) con fulvestrant son: dolor en el lugar de la inyección, náuseas, dolor óseo, artralgia, dolor de cabeza, dolor de espalda, fatiga, dolor en las extremidades, sofocos, vómitos, anorexia, astenia, dolor musculoesquelético, tos, disnea y estreñimiento (U.S. Food and Drug Administration 2021).

El fulvestrant debe administrarse por vía intramuscular, como dos inyecciones de 5 ml (500 mg), una en cada glúteo, los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021). Al respecto, debe mencionarse que hasta antes del 2010 la dosis de fulvestrant autorizada

tanto por la FDA como la EMA era de 250 mg cada 28 días. Sin embargo, tras la evidencia del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, CONFIRM, se realizaron modificaciones en las etiquetas del producto para reemplazar el régimen de 250 mg por el de 500 mg (la dosis autorizada en la actualidad). El ECA CONFIRM se evalúa al detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021a).

En la Tabla 3 se muestran los registros sanitarios vigentes de fulvestrant en Perú (DIGEMID - MINSA 2021b).

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de fulvestrant en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	EE02256	Olvestran 250 mg/5ml	Solución inyectable	Biotoscana Farma de Perú S.A.C.	18/11/2025
2	EE03563	Faslodex 250 mg/5ml	Solución inyectable	Astrazeneca Perú S.A.	30/07/2023
3	EE06106	Seletiv 250 mg/5ml	Solución inyectable	Eurofarma Perú S.A.C.	25/06/2023
4	EE08719	Fulvestrant 250 mg/5ml	Solución inyectable	Novartis Biosciences Peru S.A.	03/07/2025
5	EE09242	Fuvescord 250 mg/5ml	Solución inyectable	Accord Healthcare S.A.C	06/12/2025
6	EE09546	Favesan 250 mg/5ml	Solución inyectable	Sarmiento Ccoscco Agrisino	04/03/2026
7	EE09890	Fulvestrant 250 mg/5ml	Solución inyectable	GP Pharm S.A.	28/06/2026

Costos de medicamentos

En la Tabla 4 se muestran los costos estimados del tratamiento con fulvestrant y quimioterapia con doxorubicina por paciente, solo contemplando los costos de los medicamentos. Se tomó como referencia un área de 1.7 m² y las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA.

Tabla 4. Cuadro comparativo de costos de tratamiento

Tratamiento	Precio/unidad S/	Posología de terapia	Costo mensual S/	Costo anual S/
Fulvestrant 250 mg	790.00 – 980.00 ^{a,b}	500 mg los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes	Primer mes: 4,740.00 – 5,880.00 Segundo mes en adelante: 1,580.00– 1,960.00	22,120.00 – 27,440.00
Doxorubicina 50 mg	15.00 – 65.00 ^{a,b}	60 a 75 mg/m ² IV cada 21 días	Cada 21 días ^c : 45.00 – 195.00 Cada mes: 65.70 - 292.50	810.00 – 3,500.00

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020). ^b Menor precio – mayor precio. ^c Se consideró el uso de tres viales de doxorubicina 50 mg, que incluye un excedente de medicamento.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia) en comparación con la quimioterapia en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros; además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer de mama como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH² y términos en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

² Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis, ECA y estudios observacionales que abordaran la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Se incluyeron estudios en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

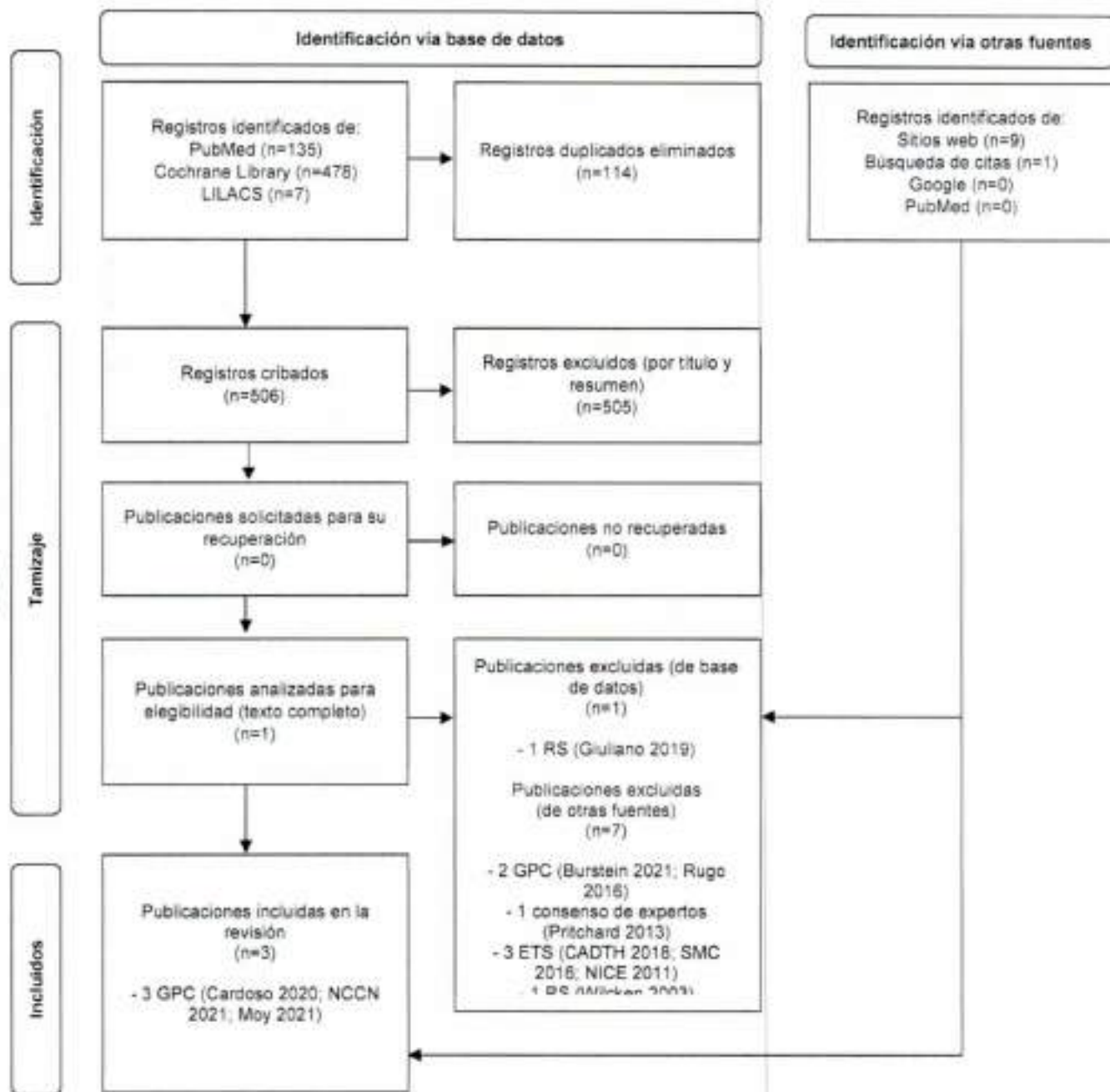
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, solo se consideraron aquellas guías publicadas después de la fecha de aprobación de uso de fulvestrant en la dosis actualmente autorizada por la FDA y la EMA para la condición clínica de interés del presente dictamen (2010) y que elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia, utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. También se revisaron las guías de referencia para el servicio de oncología de EsSalud.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S³, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Cardoso et al., 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) (Cardoso et al. 2020).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 8.2021 - September 13, 2021 (NCCN 2021).
- Moy et al., 2021. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update (Moy et al. 2021).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente guía se excluyó por limitarse a evaluar tres preguntas clínicas específicas para intervenciones diferentes a fulvestrant y quimioterapia (intervenciones de interés del presente dictamen).

- Burstein et al., 2021. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update (Burstein et al. 2021).

La siguiente guía se excluyó por ser una guía desactualizada cuya recomendación con respecto a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ha sido reemplazada por la establecida en la guía actualizada de la ASCO sobre quimioterapia y terapia dirigida (Moy et al. 2021).

- Rugo et al., 2016. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline (Rugo et al. 2016).

El siguiente documento se excluyó por tratarse de un consenso de expertos.

- Pritchard et al., 2013. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive her2-negative advanced breast cancer after

³ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) **E**studios individuales (**Studies** por sus siglas en inglés).

progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: A Canadian consensus statement (Pritchard et al. 2013).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente ETS se excluyó por evaluar el uso de fulvestrant en pacientes nunca antes tratados con terapia endocrina.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Recommendation Fulvestrant (Faslodex) for Metastatic Breast cancer (CADTH 2018).

Las siguientes ETS se excluyeron por evaluar el uso de fulvestrant en pacientes con CMM, RH positivo, que progresa durante o después del uso de un antiestrogénico (tamoxifeno):

- Scottish Medicines Consortium (SMC). Fulvestrant, 250 mg, solution for injection (Faslodex®). SMC No. (114/04) (SMC 2016).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer (NICE 2011).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS se excluyeron por no brindar información sobre la comparación de interés, fulvestrant (monoterapia) versus la quimioterapia.

- Giuliano et al., 2019. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis (Giuliano et al. 2019).
- Wilcken et al., 2003. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Wilcken, Hornbuckle, and Ghersi 2003).

Ensayos clínicos aleatorizados

No se encontraron ECA que respondieran a la pregunta PICO evaluada en el presente dictamen.



Estudios observacionales

No se encontraron estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO evaluada en el presente dictamen.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO evaluada en el presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Cardoso et al., 2020. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) (Cardoso et al. 2020)

Es una GPC europea para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama avanzado elaborado por la ESMO y la European School of Oncology (ESO). La guía utilizó un instrumento de gradación para sus recomendaciones, tanto para calificar la calidad de la evidencia (Tabla 5) como la fuerza de las recomendaciones (Tabla 6). Además, aplicó el instrumento Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) utilizado para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, en donde los grados oscilan entre A-C para los entornos curativos y 1-5 para los entornos no curativos.

Tabla 5. Niveles de evidencia

I	Evidencia de al menos un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ECA bien realizados sin heterogeneidad.
II	ECA pequeños o grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o metaanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios de cohorte prospectivos.
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo control, reportes de casos, opiniones de expertos.

Tabla 6. Grados de recomendación

A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o el resultado adverso, generalmente no se recomienda.
E	Fuerte evidencia contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado.

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la ESMO para el cáncer de mama avanzado, RH positivo, HER2 negativo en mujeres previamente tratadas con terapia endocrina (segunda línea)

- En un contexto de segunda línea, las opciones de tratamiento recomendadas por la ESMO incluyen el fulvestrant. Nivel de evidencia: I; Grado de recomendación: A; Consenso: 100 %.
- No se realizan recomendaciones específicas sobre el uso de la quimioterapia en la población de interés.

Evidencia que respalda la recomendación:

No se describe evidencia para sustentar las recomendaciones del uso de fulvestrant o IA en la población de interés.

Análisis crítico

Con respecto al rigor del desarrollo de la guía, no se identificó una descripción detallada sobre el proceso de búsqueda y selección de la evidencia (tanto en la GPC como en los documentos metodológicos disponibles en la página web de la ESMO) y tampoco se citó la evidencia que sustenta la recomendación. Esto reduce la confiabilidad de si las recomendaciones se desarrollaron teniendo en cuenta la literatura pertinente. Además, impide evaluar si hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basaron. Finalmente, no se informó un proceso de revisión externa y, con respecto a los conflictos de interés, 16 de 45 miembros del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con AstraZeneca, la compañía farmacéutica que produce fulvestrant de marca. Esto aumenta el riesgo de elaborar recomendaciones a favor de fulvestrant (Lundh et al. 2017).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 8.2021 - September 13, 2021 (NCCN 2021)

Es una guía americana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama elaborado por la NCCN. Esta organización basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, siendo 1 la recomendación con más alto nivel de evidencia y consenso (Tabla 7). De manera adicional, las recomendaciones se clasifican según categorías de preferencia institucionales y del panel (Tabla 8). La metodología incluyó una búsqueda sistemática de la evidencia utilizando la base de datos PubMed.

Tabla 7. Categorías de evidencia y consenso de la NCCN

Categoría 1	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 2A	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 2B	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.
Categoría 3	Basado en cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo en la NCCN de que la intervención es apropiada.

Tabla 8. Categorías de preferencia de la NCCN

Intervención preferida	Intervenciones que se basan en una eficacia, seguridad y evidencia superiores; y, cuando sea apropiado, asequibilidad.
Otra intervención recomendada	Otras intervenciones que pueden ser algo menos eficaces, más tóxicas o basadas en datos menos maduros; o significativamente menos asequible para resultados similares.
Útil en ciertas circunstancias	Otras intervenciones que pueden usarse para poblaciones de pacientes seleccionadas (definidas con recomendación).

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la NCCN para el CMM, RH positivo, HER2 negativo en mujeres posmenopáusicas previamente tratadas con terapia endocrina (segunda línea o más)

En pacientes con progresión o toxicidad inaceptable durante la terapia endocrina de primera línea, sin resistencia a la misma, las opciones de tratamiento recomendadas por la NCCN incluyen el fulvestrant (régimen preferido con categoría 2A).

En pacientes con progresión o toxicidad inaceptable durante la terapia endocrina de primera línea, con resistencia a la misma, la NCCN recomienda la quimioterapia de agente único (régimen preferido con categoría 2A).

La resistencia o refractariedad se definió como cánceres de mama que no responden a una terapia endocrina con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo (beneficio clínico).

Al respecto, los autores de la guía manifiestan que muchas mujeres se benefician del uso subsecuente de terapias endocrinas cuando hay enfermedad progresiva. En ese aspecto, los autores mencionan que las mujeres con cáncer de mama que responden a la terapia endocrina, evidenciado por una reducción del tumor o la estabilización de la enfermedad a largo plazo, deberían recibir terapia endocrina adicional en la progresión de la enfermedad. También describen que la secuencia óptima de la terapia endocrina no está bien definida, pero que la selección depende del tratamiento previo, la tolerancia del tratamiento y las preferencias del paciente. Con respecto a la quimioterapia, los autores mencionan que esta debería utilizarse en los casos que tienen tumores HR positivos que son refractarios a la terapia endocrina.

Evidencia que respalda la recomendación:

Monoterapia con fulvestrant:

- Los autores mencionan que la evidencia de dos ECA (Osborne et al. 2002; Howell et al. 2002) sugiere que la monoterapia con fulvestrant 250 mg (250 mg cada 28 días) es al menos tan eficaz como el anastrozol en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, cuya enfermedad progresó con el tamoxifeno.
- Además, se describen los resultados de un ECA de fase 2 (estudio FIRST) que encontró que el fulvestrant 500 mg (500 mg/mes más 500 mg el día 14 del primer mes) era tan eficaz como el anastrozol en términos de tasa de respuesta objetiva (36.0% frente a 35.5%; odds ratio [OR], 1.02; intervalo de confianza del 95% [IC 95 %], 0.56 - 1.87; p=0.947) (Robertson et al. 2009). En este estudio, la mayoría de las pacientes no habían recibido terapia endocrina previa (75 %). Además, se observó una mejora en el tiempo de progresión con fulvestrant, en comparación con anastrozol (la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 23.4 meses para fulvestrant versus 13.1 meses para anastrozol; hazard ratio [HR], 0.63; IC 95 %, 0.39 - 1.00; p=0.0496) (Robertson et al. 2012). Asimismo, se observó que la mediana de SG era más prolongada en el grupo de fulvestrant que en el grupo de anastrozol (54.1 frente a 48.4 meses; HR, 0.70; p=0.041) (Ellis et al. 2015).

- De manera adicional, se describe un estudio de fase 2 (Ingle et al. 2006) de fulvestrant 250 mg (250 mg cada 28 días), sin grupo de comparación, en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo y progresión de la enfermedad después de la terapia con IA. Se refiere que el estudio documentó una tasa de respuesta parcial del 14.3 % y una tasa de enfermedad estable durante al menos 6 meses del 20.8 %.
- Finalmente, se describe un ensayo de fase 3 (estudio EFECT) de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivo que experimentaron progresión de la enfermedad con una terapia previa con IA no esteroideos (Chia et al. 2008). Al respecto, se informa que las tasas de beneficio clínico de exemestano versus fulvestrant 500/250 mg (500 mg el día 0, 250 mg los días 14, 28 y luego, mensualmente) fueron comparables (32.2 % frente a 31.5 %; $p=0.853$). Los autores resaltan que en el estudio se administró fulvestrant como una dosis de carga de 500 mg seguida de dosis de 250 mg el día 14, el día 28 y luego mensualmente (es decir, no correspondió a la dosis autorizada en la actualidad).

Análisis crítico

Los autores de la guía de la NCCN recomiendan el uso de la terapia endocrina en pacientes con enfermedad sensible a la terapia endocrina, es decir, cuyos tumores muestran beneficio clínico con la terapia endocrina previa (respuesta o enfermedad estable a largo plazo), y el uso de la quimioterapia en el subgrupo de pacientes con resistencia a la terapia endocrina. La evidencia citada en esta guía no ayuda a responder la pregunta PICO planteada en este dictamen, ya que no compara el uso de fulvestrant versus la quimioterapia en la población de interés. En su lugar, se citan estudios que comparan el uso de fulvestrant versus otras terapias endocrinas (anastrozol, exemestano) en pacientes que progresaron a la terapia endocrina previa (Osborne et al. 2002; Howell et al. 2002; Chia et al. 2008) o que, en su mayoría, no habían recibido terapia endocrina previa (Robertson et al. 2009; Robertson et al. 2012; Ellis et al. 2015). Además, se cita la evidencia de un estudio sin brazo de comparación, la que no permite atribuir los resultados reportados a fulvestrant (Ingle et al. 2006). Con respecto a la recomendación de la quimioterapia, no se cita evidencia que sustente su uso en la población de interés. Tampoco se cita evidencia ni se describen argumentos que apoyen el hecho de realizar una recomendación subdividida según la resistencia a la terapia endocrina previa. En ese sentido, se considera que no hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia citada en la guía.

Otras limitaciones incluyen la falta de información sobre un proceso de revisión externa y los conflictos de interés con la compañía farmacéutica que produce fulvestrant de marca (AstraZeneca) declarados por algunos miembros del panel de elaboración de la

guía (7 de 45 miembros). Lo descrito anteriormente aumenta el riesgo de recomendaciones sesgadas a favor de fulvestrant (Lundh et al. 2017).

Moy et al., 2021. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update (Moy et al. 2021)

Se trata de una GPC americana cuyo objetivo fue desarrollar recomendaciones sobre quimioterapia y terapia dirigida para el CMM, RH positivo, HER2 negativo. La guía buscó responder cuatro preguntas clínicas específicas, una de las cuales compete a la presente evaluación: ¿Cuáles son las indicaciones para la quimioterapia versus la terapia endocrina en pacientes con CMM, RH positivo, previamente tratados con terapia endocrina? Como parte de la metodología se realizó una revisión sistemática de la literatura, priorizándose la evidencia de revisiones sistemáticas y ECA. La base de datos utilizada para la búsqueda de literatura fue PubMed. La guía utilizó un instrumento de gradación para sus recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia fue medida como alta, intermedia, baja e insuficiente (Tabla 9) y la fuerza de las recomendaciones como fuerte, moderada y débil (Tabla 10).



Tabla 9. Calidad de evidencia

Alta	Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto.
Moderada	Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Muy baja	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.



Tabla 10. Fuerza de recomendación

Fuerte	En las recomendaciones para una intervención, los efectos deseables de una intervención superan a sus efectos indeseables. En las recomendaciones contra una intervención, los efectos indeseables de una intervención superan a sus efectos deseables. Todas o casi todas las personas informadas tomarían la decisión recomendada a favor o en contra de una intervención.
Débil	En las recomendaciones para una intervención, los efectos deseables probablemente superan a los efectos indeseables, pero existe una incertidumbre apreciable.

	<p>En las recomendaciones contra una intervención, los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables, pero existe una incertidumbre apreciable.</p> <p>La mayoría de las personas informadas elegirían el curso de acción recomendado, pero un número sustancial no lo haría.</p>
--	---

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación;

Recomendación de la ASCO para el CMM, RH positivo, HER2 negativo en mujeres previamente tratadas con terapia endocrina (no se especifica la línea)

- La guía de la ASCO recomienda que los pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo con progresión durante la terapia endocrina con o sin terapia dirigida reciban tratamiento con terapia endocrina con o sin terapia dirigida (*ver la guía complementaria de la ASCO sobre terapia endocrina y terapia dirigida (Burstein et al. 2021)*) o quimioterapia de un solo agente (tipo: basado en la evidencia; los beneficios superan a los daños; calidad de la evidencia: moderada; fuerza de la recomendación: fuerte).
- La recomendación se complementa con el algoritmo de tratamiento, en donde se indica que los pacientes con CMM, RH positivo con progresión de la enfermedad durante la terapia endocrina previa pueden ser tratadas con terapia endocrina o quimioterapia de un solo agente (segunda línea).



Sobre la guía complementaria de la ASCO que aborda la terapia endocrina y terapia dirigida en pacientes con CMM, RH positivo (Burstein et al. 2021), cabe mencionar que esta se limita a evaluar tres preguntas clínicas específicas para intervenciones diferentes a las de interés del presente dictamen. En ese sentido, se la excluyó de la presente evaluación.

Evidencia que respalda la recomendación

Se citan tres estudios que no responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen por evaluar el uso de la terapia endocrina más la terapia dirigida versus la quimioterapia en el CMM, HR positivo, HER2 negativo, que progresa durante el tratamiento con terapia endocrina (Jerusalem et al. 2018; Martin et al. 2021; Siamon et al. 2018). Además, se menciona que la elección del tratamiento debe basarse en las evaluaciones individualizadas de los riesgos y beneficios, la respuesta al tratamiento previo, la carga tumoral, y las preferencias del paciente. Asimismo, se manifiesta que las consideraciones individuales deben incluir la solidez de la respuesta previa del



paciente a la terapia endocrina, la calidad de vida, los efectos secundarios, las comorbilidades y los costos del tratamiento de bolsillo.

Análisis crítico

Esta guía recomienda de manera general el uso de terapia endocrina con o sin terapia dirigida o la quimioterapia, sin preferencias entre una u otra, en la población objetivo del presente dictamen, que son pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con progresión de la enfermedad durante la terapia endocrina. No se cita evidencia concerniente a la pregunta PICO establecida en la presente evaluación, es decir, que compare el uso de fulvestrant versus la quimioterapia en la población objetivo. Todos los estudios que respaldaron la recomendación en mención evaluaron el uso de la terapia endocrina en combinación con la terapia dirigida versus la quimioterapia en el CMM, HR positivo, HER2 negativo, que progresa durante el tratamiento con terapia endocrina. La recomendación se complementa con aquellas descritas en la guía de la ASCO sobre terapia endocrina y terapia dirigida (Burstein et al. 2021), sin embargo, esta guía también se limita a revisar evidencia que evalúa el uso de la terapia endocrina más la terapia dirigida (fulvestrant más inhibidores de CDK 4/6 versus fulvestrant más placebo) (Turner et al. 2015; Sledge et al. 2017; Slamon et al. 2018).


En vista de la limitada información brindada en esta guía y, en particular, la que concierne a la pregunta PICO del presente dictamen, se considera que no hubo una relación explícita entre la recomendación y la evidencia en la que esta se basó. Con respecto a los conflictos de interés, nueve de 24 miembros del panel de elaboración de la GPC reportaron un conflicto de interés con AstraZeneca, lo que aumenta el riesgo de reportar recomendaciones favorables para fulvestrant. En cuanto a un proceso de revisión externa de la guía, se menciona que esta fue revisada por tres revisores externos con experiencia en contenido, lo que puede reducir el riesgo de sesgo inherente a los conflictos de interés declarados por algunos integrantes del panel de elaboración de la guía.




V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia) en comparación con la quimioterapia en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano. Los desenlaces de interés fueron la SG, la SLP, los eventos adversos (EA) y la calidad de vida.

Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica que respondiera a la pregunta PICO de interés. También se revisaron GPC y ETS que brindaran información relevante con respecto a la pregunta PICO. La búsqueda de literatura permitió identificar tres GPC, una elaborada por la ESMO (Cardoso et al. 2020), otra por la NCCN (NCCN 2021) y otra por la ASCO (Moy et al. 2021). No se encontraron estudios que evaluaran el uso de fulvestrant versus la quimioterapia en la población de interés.



En cuanto a las GPC identificadas, hubo discordancia entre las recomendaciones elaboradas para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con progresión a terapia endocrina. La guía de la NCCN (NCCN 2021) subdivide su recomendación según la resistencia a la terapia endocrina previa. Específicamente, la NCCN recomienda la terapia endocrina en pacientes con tumores sensibles a la terapia endocrina, definido como tumores que responden a una terapia endocrina previa con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo, y la quimioterapia en pacientes con tumores resistentes a la terapia endocrina. Por su parte, la guía de la ESMO recomienda el uso de la terapia endocrina, incluido fulvestrant, en la población de interés, y no elabora recomendaciones sobre la quimioterapia en esta población (Cardoso et al. 2020). Finalmente, la guía de la ASCO (Moy et al. 2021) recomienda el uso de la terapia endocrina con o sin terapia dirigida y de la quimioterapia con un solo agente, sin preferencias entre una u otra, en la población objetivo del dictamen; enfatizando la necesidad de seleccionar el tratamiento basado en las evaluaciones individualizadas de los riesgos y beneficios, la respuesta al tratamiento previo, la carga tumoral, y las preferencias del paciente.



Sobre la evidencia utilizada para realizar las recomendaciones, la ESMO (Cardoso et al. 2020) no citó evidencia alguna, mientras que la NCCN y la ASCO citaron evidencia que no respondía a la pregunta establecida en el presente dictamen. La guía de la NCCN (NCCN 2021) cita evidencia que compara el uso de fulvestrant versus otras terapias endocrinas (comparador que no es el objeto de este dictamen) en un contexto de segunda línea para el CMM. Por su parte, la guía de la ASCO (Moy et al. 2021) respalda su recomendación en evidencia de estudios que evaluaron la terapia endocrina más la terapia dirigida (intervención que no es el objeto de este dictamen) versus la

quimioterapia en pacientes con CMM, RH positivo, HER2 negativo, que progresaron durante la terapia endocrina. Específicamente, se citan tres ECA que compararon la eficacia y seguridad de everolimus más exemestano versus capecitabina (Jerusalem et al. 2018) y palbociclib más terapia endocrina (exemestano o fulvestrant) versus capecitabina (Martin et al. 2021; Slamon et al. 2018); dos de los tres estudios se realizaron en mujeres posmenopáusicas (Jerusalem et al. 2018; Martin et al. 2021) y uno en mujeres premenopáusicas (Slamon et al. 2018). En general, esta evidencia sugiere una eficacia similar entre la terapia endocrina más la terapia dirigida versus la quimioterapia y resultados discordantes con respecto a la seguridad. Esta guía, a pesar de no citar evidencia que ayude a responder la pregunta PICO planteada, presenta evidencia de ECA que respalda el uso de la quimioterapia de agente único como una alternativa terapéutica en la población objetivo del presente dictamen.

Considerando que ciertas GPC internacionales, como la NCCN, opta por limitar el uso de la quimioterapia a pacientes que presentan resistencia a la terapia endocrina, se indagó más con respecto al tema. Así, en la actualidad, no hay un consenso sobre la definición de "resistencia a la terapia endocrina". Por ejemplo, según la ESMO, la resistencia a la terapia endocrina, en la población objetivo del dictamen, se define como la progresión que ocurre durante el tratamiento endocrino previo para la enfermedad avanzada (Cardoso et al. 2020), mientras que la NCCN, como se describió anteriormente, la define como la falta de respuesta a una terapia endocrina previa con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo (NCCN 2021). En este aspecto, cabe mencionar, que el paciente que motivó la pregunta PICO del presente dictamen no mostró la respuesta esperada después de 12 meses de tratamiento con anastrozol (intolerancia) y exemestano (progresión durante el tratamiento), por lo que según ambas definiciones se trataría de una población resistente a la terapia endocrina. Independientemente de la definición de resistencia a la terapia endocrina, de acuerdo a los expertos de la ASCO, la quimioterapia es una opción de tratamiento para la población objetivo del presente dictamen.

Así, en el momento actual, no hay evidencia que compare el uso de la terapia endocrina con fulvestrant (monoterapia) versus la quimioterapia en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con intolerancia o progresión durante terapia endocrina. En ese sentido, existe incertidumbre sobre el beneficio adicional de fulvestrant con respecto a la quimioterapia en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG, la calidad de vida y los EA. De relevancia, la guía actualizada de la ASCO sobre quimioterapia y terapia dirigida (Moy et al. 2021) ahora recomienda el uso de la quimioterapia o la terapia endocrina (lo que incluye la monoterapia con fulvestrant) en la población objetivo del presente dictamen. En la práctica clínica, es común que se utilice la quimioterapia en la población señalada, independientemente de si existe o no resistencia a la terapia endocrina previa (Swallow et al. 2014). La quimioterapia es una opción de tratamiento para las mujeres

posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano, y existen varias opciones de quimioterapia disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de fulvestrant (monoterapia) en comparación con la quimioterapia en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano.
- La búsqueda de literatura permitió identificar tres GPC realizadas por la ESMO, la NCCN y la ASCO.
- En cuanto a las GPC identificadas, hubo discordancia entre las recomendaciones elaboradas para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con progresión durante la terapia endocrina.
- La NCCN recomienda el uso de la terapia endocrina, incluido fulvestrant, en el subgrupo de pacientes sin resistencia a la terapia endocrina, y la quimioterapia en el subgrupo con resistencia a la terapia endocrina. La ESMO recomienda el uso de la terapia endocrina, incluido fulvestrant, en la población objetivo, y no elabora recomendaciones sobre la quimioterapia. La ASCO recomienda el uso de la terapia endocrina con o sin terapia dirigida y la quimioterapia de un solo agente, sin preferencias entre una u otra.
- Sobre la evidencia utilizada para realizar las recomendaciones, la ESMO no citó evidencia alguna, mientras que la NCCN y la ASCO citaron evidencia que no respondía a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.
- En el momento actual no hay evidencia que compare la terapia endocrina con fulvestrant (monoterapia) versus la quimioterapia en mujeres posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina. En ese sentido, existe incertidumbre sobre el beneficio adicional del uso de fulvestrant sobre la quimioterapia en la población objetivo.
- La quimioterapia de agente único es una opción de tratamiento recomendada por la guía de la ASCO para la población objetivo de la presente evaluación. En EsSalud, hay varias opciones de quimioterapia disponibles en la Petitorio Farmacológico y existe una amplia experiencia en el uso de la quimioterapia en el tratamiento del CMM.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de fulvestrant en pacientes posmenopáusicas con CMM, RH positivo, HER2 negativo, sin crisis visceral, con intolerancia o progresión durante la terapia endocrina con anastrozol y exemestano.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-ETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burstein, Harold J., Mark R. Somerfield, Debra L. Barton, Ali Dorris, Lesley J. Fallowfield, Dharamvir Jain, Stephen R. D. Johnston, et al. 2021. "Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology*, JCO.21.01392. doi:10.1200/jco.21.01392.
- CADTH. 2018. "Final Recommendation Fulvestrant (Faslodex) for Metastatic Breast Cancer." <https://www.cadth.ca/>.
- Cardoso, F., S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M.S. Aapro, F. André, C.H. Barrios, et al. 2020. "5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)." *Annals of Oncology* 31 (12). doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- Chia, Stephen, William Gradishar, Louis Mauriac, Jose Bines, Frederic Amant, Miriam Federico, Luis Fein, et al. 2008. "Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared with Exemestane after Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results from EFFECT." *Journal of Clinical Oncology* 26 (10): 1664-70. doi:10.1200/JCO.2007.13.5822.
- DIGEMID - MINSA. 2021a. "Consulta de Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas." Accessed June 25. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>.
- DIGEMID - MINSA. 2021b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed December 1. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- Ellis, Matthew J., Antonio Llombart-Cussac, David Feltl, John A. Dewar, Marek Jasiówka, Nicola Hewson, Yuri Rukazenzov, and John F.R. Robertson. 2015. "Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II First Study." *Journal of Clinical Oncology* 33 (32): 3781-86. doi:10.1200/JCO.2015.61.5831.
- European Medicines Agency. 2021. "Find Medicines." Accessed June 25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- Giuliano, Mario, Francesco Schettini, Carla Rognoni, Manuela Milani, Guy Jerusalem, Thomas Bachelot, Michelino De Laurentiis, et al. 2019. "Endocrine Treatment versus Chemotherapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *The Lancet Oncology* 20 (10). Elsevier Ltd: 1360-69. doi:10.1016/S1470-2045(19)30420-6.
- Howell, A., J. F.R. Robertson, J. Quaresma Albano, A. Aschermannova, L. Mauriac, U. R. Kleeberg, I. Vergote, B. Erikstein, A. Webster, and C. Morris. 2002. "Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer Progressing after Prior Endocrine Treatment." *Journal of Clinical Oncology* 20 (16): 3396-3403. doi:10.1200/JCO.2002.10.057.
- IETSI-EsSalud. 2016. "Eficacia y Seguridad de Fulvestrant En Pacientes Con Cáncer de

Mama Metastásico Con Receptores Hormonales Positivos, No Tributarios a Quimioterapia, Que Ha Progresado a Inhibidores de Aromatasa No Esteroides." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016*. Lima, Perú.

IETSI-EsSalud. 2021a. "Eficacia y Seguridad de Fulvestrant En Mujeres Posmenopáusicas Con Cáncer de Mama Metastásico, RH Positivo, HER2 Negativo y Progresión de La Enfermedad Después Del Uso de Un Inhibidor de Aromatasa." Lima, Perú.

IETSI-EsSalud. 2021b. "Eficacia y Seguridad de Ribociclib Más Fulvestrant En Mujeres Posmenopáusicas Con Cáncer de Mama Metastásico, RH-Positivo y HER2-Negativo, Sin Tratamiento Previo o Con Una Línea Previa de Terapia Endocrina Para Enfermedad Metastásica." Lima, Perú.
http://www.essalud.gob.pe/ietesi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html.

Ingle, James N., Vera J. Suman, Kendrith M. Rowland, Deepu Mirchandani, Albert M. Bernath, John K. Camoriano, Paul A.S. Fishkin, Daniel A. Nikceovich, and Edith A. Perez. 2006. "Fulvestrant in Women With Advanced Breast Cancer After Progression on Prior Aromatase Inhibitor Therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032." *Journal of Clinical Oncology* 24 (7): 1052–56. doi:10.1200/JCO.2005.04.1053.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Jerusalem, Guy, Richard H. De Boer, Sara Hurvitz, Denise A. Yardley, Elena Kovalenko, Bent Ejlersen, Sibel Blau, et al. 2018. "Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-8 Randomized Clinical Trial," *JAMA Oncology* 4 (10): 1367–74. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2262.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero, 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

Ma, Cynthia X, and Joseph A Sparano. 2021. "Treatment Approach to Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer: Endocrine Therapy and Targeted Agents." Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.

Martin, M., C. Zielinski, M. Ruiz-Borrego, E. Carrasco, N. Turner, E. M. Ciruelos, M. Muñoz, et al. 2021. "Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy versus Capecitabine in Hormonal Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor 2-Negative, Aromatase Inhibitor-Resistant Metastatic Breast Cancer: A Phase III Randomised Controlled Trial—PEARL." *Annals of Oncology* 32 (4). Elsevier Ltd.: 488–99. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.013.

Moy, Beverly, R. Bryan Rumble, Steven E. Come, Nancy E. Davidson, Angelo Di Leo, Julie R. Gralow, Gabriel N. Hortobagyi, et al. 2021. "Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology*, no. May 2013: JCO.21.01374. doi:10.1200/jco.21.01374.

National Cancer Institute. 2021. "NCI Thesaurus." Accessed August 12.

<https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>.

National Cancer Institute. 2021. "Hormone Therapy for Breast Cancer." *Cancer.Gov*.
<https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet>.

NCCN. 2021. "NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 8.2021 - September 13, 2021."
https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

NICE. 2011. "Fulvestrant for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Technology Appraisal Guidance 239." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239>.

Osborne, C.K., J. Pippen, S.E. Jones, L.M. Parker, M. Ellis, S. Come, S.Z. Gertler, et al. 2002. "Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial." *Journal of Clinical Oncology* 20 (16): 3386–95. doi:10.1200/JCO.2002.10.058.

Pritchard, Kathleen I., K. A. Gelmon, D. Rayson, L. Provencher, M. Webster, D. McLeod, and S. Verma. 2013. "Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Her2-Negative Advanced Breast Cancer after Progression or Recurrence on Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy: A Canadian Consensus Statement." *Current Oncology* 20 (1): 48–61. doi:10.3747/co.20.1316.

Pritchard, Kathleen I. 2021. "Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer." Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.

Robertson, John F. R., Justin P. O. Lindemann, Antonio Llombart-Cussac, Janusz Rolski, David Feltl, John Dewar, Laura Emerson, Andrew Dean, and Matthew J. Ellis. 2012. "Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Follow-up Analysis from the Randomized 'FIRST' Study." *Breast Cancer Research and Treatment* 136 (2): 503–11. doi:10.1007/s10549-012-2192-4.

Robertson, John F.R., Antonio Llombart-Cussac, Janusz Rolski, David Feltl, John Dewar, Euan Macpherson, Justin Lindemann, and Matthew J. Ellis. 2009. "Activity of Fulvestrant 500 Mg versus Anastrozole 1 Mg as First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results from the FIRST Study." *Journal of Clinical Oncology* 27 (27): 4530–35. doi:10.1200/JCO.2008.21.1136.

Rugo, Hope S., R. Bryan Rumble, Erin Macrae, Debra L. Barton, Hannah Klein Connolly, Maura N. Dickler, Lesley Fallowfield, et al. 2016. "Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 34 (25): 3069–3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487.

Schott, Anne F. 2021. "Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer." Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. www.uptodate.com.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

Slamon, Dennis J., Patrick Neven, Stephen Chia, Peter A. Fasching, Michelino De Laurentiis, Seock Ah Im, Katarina Petrakova, et al. 2018. "Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3." *Journal of*

Clinical Oncology 36 (24): 2465–72. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909.

Sledge, George W., Masakazu Toi, Patrick Neven, Joohyuk Sohn, Kenichi Inoue, Xavier Pivot, Olga Burdaeva, et al. 2017. "MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy." *Journal of Clinical Oncology* 35 (25): 2875–84. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585.

SMC. 2016. "Fulvestrant, 250mg, Solution for Injection (Faslodex®). SMC No. (114/04)." <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Swallow, Elyse, Jie Zhang, Darren Thomason, Ruo Ding Tan, Andrew Kageleiry, and James Signorovitch. 2014. "Real-World Patterns of Endocrine Therapy for Metastatic Hormone-Receptor-Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative (HER2-) Breast Cancer Patients in the United States: 2002-2012." *Current Medical Research and Opinion* 30 (8): 1537–45. doi:10.1185/03007995.2014.908829.

Turner, Nicholas C., Jungsil Ro, Fabrice André, Sherene Loi, Sunil Verma, Hiroji Iwata, Nadia Harbeck, et al. 2015. "Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 373 (3): 209–19. doi:10.1056/NEJMoa1505270.

U.S. Food and Drug Administration. 2021. "FDA Approved Drug Products." Accessed June 25. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Wlicken, Nicholas, Jo Hornbuckle, and Davina Gherzi. 2003. "Chemotherapy Alone versus Endocrine Therapy Alone for Metastatic Breast Cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021 (2). doi:10.1002/14651858.CD002747.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Fulvestrant[Mesh] OR Fulvestrant[tiab] OR Faslodex[tiab]) AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]) AND (Postmenopause[Mesh] OR Postmenopaus*[tiab] OR Post-Menopaus*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	135



Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Fulvestrant] explode all trees	268
	#2 Fulvestrant:ti,ab,kw	837
	#3 Faslodex:ti,ab,kw	127
	#4 #1 OR #2 OR #3	849
	#5 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13847
	#6 (Mammary NEAR/2 Neoplas*) :ti,ab,kw	12
	#7 (Mammary NEAR/2 Cancer) :ti,ab,kw	57
	#8 (Mammary NEAR/2 Tumor*) :ti,ab,kw	43
	#9 (Mammary NEAR/2 Carcinom*) :ti,ab,kw	96
	#10 (Breast NEAR/2 Tumor*) :ti,ab,kw	1813
	#11 (Breast NEAR/2 Cancer) :ti,ab,kw	36565
	#12 (Breast NEAR/2 Carcinom*) :ti,ab,kw	1999
	#13 (Breast NEAR/2 Neoplas*) :ti,ab,kw	14943
	#14 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	39109
	#15 MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees	4813
	#16 Postmenopaus* :ti,ab,kw	22059
	#17 Post-menopaus* :ti,ab,kw	3540
	#18 #16 OR #17	22350
	#19 #14 AND #18	5148
	#20 #4 AND #19	478



Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MH Fulvestrant OR Fulvestrant OR Faslodex [Words]	7

