

Análisis de Impacto Presupuestal de Fulvestrant para el manejo del cáncer de mama metastásico

Grupo desarrollador

Unión temporal Instituto Nacional de Cancerología (INC) - Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS).

Autores

Diana Consuelo Acero
Oscar Andrés Gamboa
Nelly Astrid Moreno
Teófilo Lozano Apache
Carlos Adolfo Gamboa
Lina Angélica Buitrago

Expertos Clínicos

Oscar García

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama a nivel mundial es el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres, con 1,38 millones de nuevos casos estimados diagnosticados en el 2008 (23%) de los cánceres de género, y ocupa el segundo lugar general (10,9%) del total. El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial (458.000 muertes) y la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres (269.000, 12.7% del total). (1)

En Colombia, el cáncer de mama se ubica en primer lugar de las neoplasias del género con 6.655 nuevos casos estimados para el año 2008 con una tasa ajustada por edad 31.2 casos por 100.000 habitantes. (2). La mortalidad por cáncer en Colombia para el año 2010 reportó 2381 defunciones con una tasa ajustada por edad de 10 por cada 100.000 habitantes. (3)

Los departamentos con mayores tasas de incidencia por cáncer de mama en mujeres en el periodo 2002- 2006 fueron en orden decreciente San Andrés y Providencia, Valle del Cauca, Atlántico y Quindío. (2)

Con respecto al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, reportan que los estadios avanzados se encuentran entre los más frecuentes como el estadio IIIB con un 24,6% seguido por IIB con un 15,9%, el estadio IV se reporta con un 8%. (4)

El tratamiento hormonal puede ser utilizado en diferentes fases de la historia natural del cáncer de mama. En adyuvancia, la hormonoterapia añade a la quimioterapia un beneficio en supervivencia en pacientes con tumores que expresan receptores de estrógenos (5). En el manejo del cáncer de mama metastásico, la hormonoterapia ha demostrado tener tasas de respuestas clínicas desde el 30% al 70%, especialmente en pacientes con una alta expresión de receptores hormonales. (6)

En la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama, se recomienda la terapia hormonal en enfermedad metastásica en pacientes posmenopáusicas en los siguientes escenarios:

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo, se recomienda como terapia hormonal de primera línea inhibidores de aromatasa. El tamoxifeno sigue siendo una opción viable en un grupo selecto de pacientes. (Recomendación fuerte),

Luego de falla a inhibidores de aromatasa, se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol. (Recomendación fuerte),

El objetivo de este análisis de impacto presupuestal es estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción del Fulvestrant en el tratamiento de cáncer de mama en la indicación: tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas luego de falla a inhibidores de aromatasa, lo anterior en un horizonte temporal a 3 años.

TRATAMIENTO ACTUAL

Actualmente el tratamiento sistémico con terapia hormonal en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, se maneja de la siguiente manera de acuerdo a la opinión de los expertos:

Primera línea: tamoxifeno, inhibidores de aromatasa (especialmente en casos en los cuales el tamoxifen fue utilizado en adyuvancia),

Segunda línea: inhibidores de aromatasa no esteroideos (anastrozol y letrozol), o inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestane),

Tercera línea: fulvestrant (esta tecnología no se encuentra cubierta por el plan obligatorio de salud),

Según la guía clínica de cáncer de mama avanzado publicado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), se recomienda para la primera línea de tratamiento hormonal los inhibidores de aromatasa esteroideos o no esteroideos para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con ER positivo estadio IV, o en cánceres que progresan, si las pacientes han sido previamente tratadas con terapia endocrina adyuvante con tamoxifen.

TECNOLOGÍA EVALUADA

El fulvestrant es un antagonista de los estrógenos que pertenece a una clase de agentes conocidos como reguladores negativos selectivos del receptor de estrógeno –SERDs- (NICE).

La GPC (15) recomienda en pacientes con falla a la terapia hormonal con tamoxifeno e inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestane) una alternativa en tercera línea de manejo es la administración de fulvestrant en mujeres posmenopáusicas. Se recomienda la terapia con fulvestrant o exemestane, ya que ha mostrado beneficio clínico similar en pacientes que previamente recibieron inhibidores de aromatasa no esteroideos.

Nombre: Fulvestrant

Nombre comercial: Faslodex

ATC: L02BA03

Registro Sanitario INVIMA: 2005M-0004795

Presentación: jeringa pre llenada de 250 mg / 5ml para uso intramuscular

Dosis: 500 mg mensual en el estudio CONFIRM (D6997C0002) Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico donde evaluaron la terapia con fulvestrant a dosis de 500 mg vs 250 mg encontrando una mayor sobrevida en las pacientes del grupo de fulvestrant de 500 mg HR (95% CI): 0.80 (0.68, 0.94) P valor: 0.006. En un estudio fase II en la terapia endocrina neoadyuvante para mujeres con tumores estrógeno-sensibles (NEWEST) la actividad biológica del fulvestrant de 500 mg fue comparada con la dosis de 250 mg en el tratamiento neoadyuvante y se encontró una reducción significativa del índice KI67 en la semana 4 para fulvestrant de 500 mg comparada con dosis de 250 mg (-78.8% vs el - 47.3% P < .0001) para grupos de fulvestrant de 500 y 250 mg respectivamente. (7)

Grupo farmacológico: antagonista de los receptores de estrógeno.

Mecanismo de acción: muchos cánceres de mama presentan receptores de estrógeno (RE) y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por el estrógeno. El fulvestrant es un antagonista de los receptores de estrógeno que se conjuga con estos receptores en forma competitiva, con una afinidad similar a la del estradiol. El fulvestrant regula por disminución la proteína de los RE en las células de cáncer mamario humano.

Eventos adversos: el fulvestrant a diferencia del tamoxifeno, el cual tiene propiedades agonistas parciales (asociadas con mayor riesgo de cáncer de endometrio, problemas tromboembólicos y exacerbación del tumor), no tiene eventos agonistas conocidos. (7)

De la revisión bibliográfica existente, se encontraron 4 estudios sobre la seguridad del fulvestrant de 500 mg vs 250mg, FINDER1, FINDER2, NEWEST, CONFIRM, los cuales incluyeron datos de 560 pacientes tratados con fulvestrant de 500 mg y 567 pacientes tratados con fulvestrant de 250 mg. En los estudios CONFIRM y FINDER los pacientes fueron mujeres postmenopáusicas con receptor de estrógeno y cáncer de mama avanzado. En general ambos tratamientos fueron bien tolerados, se reporta al menos un evento adverso en el 70.2% de los pacientes en el grupo de 500 mg y 68.3% en el grupo de pacientes de 250 mg. 6 pacientes en

el grupo 500 mg (1.1%) y 7 pacientes en el grupo de 250 mg (1.2%) murieron debido a eventos adversos. Eventos adversos serios fueron reportados en 8.6% de pacientes en el grupo de 500 mg y 7.6 % de pacientes en el grupo de 250 mg. La incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción del estudio del tratamiento fue baja 2% y 2.3% para los grupos de 500 mg y 250 mg respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron: dolor en el sitio de inyección para el grupo de 500 mg fue ligeramente mayor (13.9%) que el grupo de 250 mg (10.2%), náuseas, calores, y dolor de cabeza, problemas gastrointestinales, desórdenes cardiovasculares, problemas articulares, osteoporosis, problemas tromboembólicos, vaginitis y aumento de peso. (7)

Eficacia

Varios estudios han evaluado la eficacia de la administración de fulvestrant en pacientes con cáncer metastásico previamente tratadas con varias líneas de hormonoterapia, incluyendo tamoxifeno e inhibidores de aromataza tanto esteroideos como no esteroideos. En ellos se demostró que a pesar de la resistencia hormonal a los diferentes tipos de terapia endocrina utilizados, el fulvestrant continuó siendo activo en un porcentaje no despreciable de las pacientes (entre el 19% y 48%), las cuales obtuvieron una respuesta tumoral parcial o una estabilización de la enfermedad con medianas de duración del efecto de alrededor de 6 meses.(8) (9)(10)

Estudios más recientes evaluando la eficacia del fulvestrant utilizado en primera o segunda línea frente a inhibidores de aromataza, han demostrado una eficacia similar en cuanto a tiempo a progresión de la enfermedad. Estos hallazgos, sumados a la razones de comodidad de administración, costos y una experiencia previa ganada con los inhibidores de aromataza, han motivado a que en la práctica clínica se indique el fulvestrant a pacientes con progresión luego del uso de tamoxifen y de los inhibidores de aromataza. (10)(11)(12)(13)(14) En el anexo 1 se muestra el resumen de la evidencia para fulvestran.

INSUMOS Y MÉTODOS

- *Población objeto de análisis*

De acuerdo con la "Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama" (15) se recomienda la terapia hormonal en enfermedad metastásica en pacientes postmenopáusicas en los siguientes escenarios:

1. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo se recomienda como terapia hormonal de primera línea inhibidores de aromatasas. El tamoxifeno sigue siendo una opción viable en un grupo selecto de pacientes. (Recomendación fuerte).
2. Luego de falla a inhibidores de aromatasas se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasas con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol. (Recomendación fuerte)

- *Método de Consulta de la Información:*

Guías de Práctica Clínica: la guía da recomendaciones sobre las indicaciones del fulvestrant, las cuales fueron mencionadas anteriormente.

Revisión de la literatura especializada: se usó la información reportada en el capítulo de evaluaciones económicas de la GPC en cáncer de mama (15) y la información de estadios clínicos reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 1. Información utilizada para calibrar población con cáncer de mama avanzado en Colombia

| Título | Fuente | Autor(es) | Información |
|---|--------|---|--|
| Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013. | | Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD. | Porcentaje de tumores de mama receptor hormonal positivo 66% |

| Título | Fuente | Autor(es) | Información |
|---|--------|--|--|
| Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013. | | Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología- FEDESALUD. | Parámetros distribución Weibull para el tiempo a recaída local sistémica cáncer local: λ (escala) = 0,03959 γ (forma) = 0,83521 |
| Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013. | | Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología- FEDESALUD. | Parámetros distribución Weibull para primera recaída cáncer avanzado: λ (escala) = 0,10169 γ (forma) = 0,854382 |
| Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013. | | Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología- FEDESALUD. | Parámetros distribución Weibull para segunda recaída cáncer avanzado: λ (escala) = 0,03962 γ (forma) = 1,30735 |
| Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del | | Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología- FEDESALUD. | Parámetros distribución Weibull para muerte cáncer avanzado: λ (escala) = 0,01077 γ (forma) = 1,30735 |

| Título | Fuente | Autor(es) | Información |
|-----------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| cáncer de mama. Colombia 2013. | | | |
| Anuario Estadístico 2010 | Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01- Nov-2013] | Instituto Nacional de Cancerología | Porcentaje de tumores de mama estadio IIIB-IV -57%- |

Estimación de población en SISPRO: se consultó la base de SISPRO, filtrando por tumor maligno de la mama (Código CIE 10 C50) encontrando 35.489 personas atendidas para el 2012. Estas personas corresponden a casos incidentes y prevalentes de la enfermedad y dada las características de la evaluación, que requiere estimar los casos que presentan una segunda recaída de la enfermedad en los cuales estaría indicado el fulvestrant, se decidió no usar esta fuente y en su lugar estimar los casos a través de las muertes reportadas por cáncer de mama para el año 2010.

Estimación de la incidencia y prevalencia: en primer lugar se hizo una estimación global de la incidencia de cáncer mama para cada grupo de edad. Dicha estimación se realizó usando la información de incidencia y mortalidad reportada por GLOBOCAN 2008 (3) y la mortalidad reportada por los registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el año 2010, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los otros grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte. Los pasos seguidos fueron:

Como el horizonte de la evaluación es de tres años se realizó la estimación de la incidencia para la mitad del periodo que corresponde al año 2015. La mortalidad por cáncer de mama para el año 2015 fue estimada con base en el drift, δ (16), así:

$$M_{ij} = M_{ik} \exp((j - k)\delta) \quad (1)$$

Con:

M_{ij} : La mortalidad estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ik} : La mortalidad para el grupo de edad i en el año k .

$\delta = 0.0143$.

Luego la estimación para el año 2015 con base en la mortalidad del año 2010 estaría dada por:

$$M_{i2015} = M_{i2010} \exp(5\delta)$$

Estimación de la incidencia para cada grupo de edad: Está dada por:

$$I_{ij} = \frac{I_{Gi}}{M_{Gi}} M_{ij}$$

Con:

I_{ij} : La incidencia de cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ij} : La mortalidad por cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

I_{Gi} : La incidencia de cáncer de mama reportada para el grupo de edad i (3).

M_{Gi} : La mortalidad por cáncer de mama reportada para el grupo de edad i (3).

Del total de casos estimados se determinó la proporción que son receptor hormonal positivo y en estadios avanzados (IIIB - IV).

Se estimaron los casos tempranos de cáncer de mama que progresarían y se convertirían en avanzados, usando la función de supervivencia para la recaída local o sistémica como se muestra a continuación:

Prevalencia

$$P_{ij} = I_{ij} * (1 - S(t_1)) + I_{ij} * (1 - S(t_2)) + I_{ij} * (1 - S(t_3)) + I_{ij} * (1 - S(t_4)) + I_{ij} * (1 - S(t_5))$$

I_{ij} : La incidencia de cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

P_{ij} : La prevalencia de cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

$S(t)$: probabilidad al tiempo t sin presentar recaída de la enfermedad.

A partir de los casos avanzados se estimaron la cantidad de pacientes que alcanzarían a presentar dos recaídas de la enfermedad antes de la muerte como se muestra a continuación:

$$Casos = \sum_{j=1}^5 \sum_{i=1}^{11} P_i * \left[\left(S(t_{ij}) \right)^2 * \left(1 - S_1(t_{ij}) \right) * \left(1 - S_2(t_{ij}) \right) \right]$$

Donde

P_i : El número de casos avanzados del grupo de edad i

$S(t_{ij})$: La probabilidad de estar vivo para el grupo de edad i al año j

$S_1(t_{ij})$: La probabilidad de estar libre de enfermedad para el grupo de edad i al año j (primera recaída)

$S_2(t_{ij})$: La probabilidad de estar libre de enfermedad para el grupo de edad i al año j (segunda recaída)

Decisión: al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (17), se decidió estimar los casos a partir de las muertes reportadas por el DANE para el año 2010, a pesar de contar con información reportada por GLOBOCAN 2008 (3) y el registro poblacional de cáncer de Cali (5). Debido a que los datos de GLOBOCAN se estiman a partir de la información reportada por el registro de Cali y este solo incluye información de su área de influencia y no de todo el país, el grupo considero que los casos estimados a partir de la mortalidad dan una aproximación más cercana a la incidencia de la enfermedad en el país.

La información de SISPRO, incluye casos prevalentes e incidentes en diferentes estadios de la enfermedad, lo cual no permite identificar la población en la cual estaría indicada el uso del fulvestrant y por tal razón no se usa esta fuente de información en la estimación de los casos.

Tabla 2. Casos que iniciarían fulvestrant el siguiente año

| Edad | Población | Casos cáncer avanzado | Casos fulvestrant | Prevalencia por 100.000 |
|-------|-----------|-----------------------|-------------------|-------------------------|
| 30-34 | 1.702.018 | 149,36 | 111 | 6,51 |
| 35-39 | 1.482.559 | 312,43 | 233 | 15,71 |

| | | | | |
|-------|-----------|--------|-----|-------|
| 40-44 | 1.421.671 | 442,17 | 329 | 23,14 |
| 45-49 | 1.389.889 | 593,89 | 442 | 31,80 |
| 50-54 | 1.254.833 | 701,10 | 522 | 41,59 |
| 55-59 | 1.019.510 | 675,79 | 503 | 49,33 |
| 60-64 | 801.375 | 595,08 | 443 | 55,28 |
| 65-69 | 609.476 | 543,37 | 405 | 66,45 |
| 70-74 | 480.749 | 455,51 | 339 | 70,51 |
| 75-79 | 367.915 | 308,12 | 230 | 62,51 |
| 80 + | 474.870 | 620,05 | 462 | 97,28 |

Tratamientos: los tratamientos comparados en este análisis presupuestal son:

Tabla 3. Tratamientos usados en la evaluación

| Tratamiento 1 | Dosis* | Frecuencia |
|--|--------|----------------------------|
| Cuidados paliativos (tecnología actual) | | Cálculo de costos por año. |
| Fulvestrant (nueva tecnología) | 500mg | Mensual. |

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- *Costos y métodos de costeo*

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación: se estimaron los costos de la tecnología a evaluar Fulvestrant asociados al uso de terapia hormonal de tercera línea en cáncer de mama avanzado. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron las Guías de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de Mama (15) y demás fuentes utilizadas incluyendo a los expertos en los casos necesarios.

Cantidad y frecuencia de uso: para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó como fuente de información la "Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama" (15) y la opinión de expertos en los casos donde no se contaba con información en la GPC.

Para los casos de cáncer avanzado, el costo de tratamiento anual fue ajustado a la probabilidad de supervivencia libre de recaída dado que este tipo de pacientes reciben este esquema de tratamiento hasta nueva recaída o muerte.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% y SOAT. La información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los costos de los eventos adversos reportados en las GPC utilizadas fueron actualizados a 2013 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE. A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT: los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costo de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS 2001 y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia verificando los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C = costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N = total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

Resultados: en las tablas 4-7, se presentan los resultados de la estimación de los costos asociados a la indicación.

Tabla 4. Costo del medicamento

| Descripción | Precio mínimo | Precio medio | Precio máximo | Fuente |
|---|---------------|--------------|---------------|--------|
| Fulvestrant* | \$ 3.349.380 | \$3.349.380 | \$ 3.349.380 | (20) |
| *Costo por miligramo de fulvestrant usado en el análisis: \$6.699 | | | | |

Teniendo en cuenta que la indicación de esta tecnología es en cáncer de mama metastásico, se debe realizar el ajuste en relación a la supervivencia libre de enfermedad, debido a que no todas las mujeres completarán un año de tratamiento.

El ajuste se realizó usando la función de supervivencia libre de enfermedad como se muestra a continuación:

Sea $S(t) = \exp -(\lambda t)^\gamma$ la función de supervivencia libre de enfermedad tipo Weibull para el cáncer de mama metastásico con parámetros landa y gamma mostrados en la tabla 4.

Tabla 5. Parámetros función Weibull.

| PARÁMETROS | VALOR | FUENTE |
|------------|----------|--------|
| L | 0,039620 | (21) |
| GAMA | 1,307350 | (21) |

Tabla 6. Resultados costo Fulvestrant ajustado por supervivencia.

| TIEMPO (SEMANAS) | CURVA DE SUPERVIVENCIA | VALOR TRATAMIENTO (PRECIO MÍNIMO) | VALOR TRATAMIENTO (PRECIO BASE) | VALOR TRATAMIENTO (PRECIO MÁXIMO) |
|--|---------------------------|---|---------------------------------------|---|
| 4 | 0,913960707 | \$3.061.201,71 | \$3.061.201,71 | \$3.061.201,71 |
| 8 | 0,800388587 | \$2.680.805,52 | \$2.680.805,52 | \$2.680.805,52 |
| 12 | 0,685016164 | \$2.294.379,44 | \$2.294.379,44 | \$2.294.379,44 |
| 16 | 0,576345255 | \$1.930.399,27 | \$1.930.399,27 | \$1.930.399,27 |
| 20 | 0,478208263 | \$1.601.701,19 | \$1.601.701,19 | \$1.601.701,19 |
| 24 | 0,392086294 | \$1.313.245,99 | \$1.313.245,99 | \$1.313.245,99 |
| 28 | 0,3181232 | \$1.065.515,48 | \$1.065.515,48 | \$1.065.515,48 |
| 32 | 0,255694847 | \$856.419,21 | \$856.419,21 | \$856.419,21 |
| 36 | 0,203762554 | \$682.478,22 | \$682.478,22 | \$682.478,22 |
| 40 | 0,161099956 | \$539.584,97 | \$539.584,97 | \$539.584,97 |
| 44 | 0,12643792 | \$423.488,64 | \$423.488,64 | \$423.488,64 |
| 48 | 0,09855403 | \$330.094,90 | \$330.094,90 | \$330.094,90 |
| 52 | 0,076324065 | \$255.638,30 | \$255.638,30 | \$255.638,30 |
| VALOR TOTAL AJUSTADO DE TRATAMIENTO DE FULVESTRANT EN UN AÑO | | \$17.034.952,85 | \$17.034.952,85 | \$17.034.952,85 |

Tabla 7. Costos eventos adversos

| Descripción | Precio mínimo | Precio medio | Precio máximo | Fuente |
|--|---------------|--------------|---------------|--------|
| Desordenes isquémicos cardiovasculares | 980.797 | 3.230.872 | 145.608.993 | (19) |
| Eventos tromboembólicos | 1.794.385 | 3.227.540 | 4.133.770 | (19) |

- *Modelo*

Datos del modelo:

Población objetivo: luego de falla a inhibidores de aromatasa se recomienda considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol, éste último no cuenta actualmente con registro Invima por lo que se excluye del análisis de impacto.

Frecuencia de eventos (adversos o evitados): en la tabla 8 se muestran las probabilidades de eventos adversos asociados al uso de Fulvestrant

Tabla 8. Riesgo de evento para las tecnologías actual

| Variables | Riesgo evento tecnología nueva | Riesgo evento tecnología actual | Fuente |
|--|--------------------------------|---------------------------------|--------|
| Desordenes isquémicos cardiovasculares | 1% | - | (7) |
| Eventos trombo-embólicos | 0,90% | - | (7) |

Escenarios

Se estimó a partir de la información registrada en el SISMED, el número de dosis suministradas del medicamento durante el año 2012. Para el cálculo se estimó el total de miligramos del medicamento, el cual fue dividido por el número de miligramos por dosis, para estimar el total de dosis. A continuación se muestran los cálculos realizados:

Número de dosis = total de miligramos / miligramos por dosis = 1.662.000/ 500 = 3.324

En promedio, estas mujeres reciben 6 dosis del medicamento antes de una nueva recaída, por lo tanto dividiendo el total de dosis por 6 da un estimado de 554 mujeres que corresponde al 10% de la población estimada. Se plantea para el escenario base que un 14% de la población sería tratada con fulvestrant. Este porcentaje crecería linealmente hasta un 40% en el 3 año.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 9, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un gasto estimado de 7.022 mil a 10.032 mil millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Tabla 9. Impacto al presupuesto del tratamiento con Fulvestrant

| Escenarios | |
|--|--|
| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1 |
| Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 14% | Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 20% |
| \$ 7.022.478.692,81 | \$ 10.032.112.418,31 |

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Internet]. Int. J. Cancer. 2010. p. 2893–917. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351269><http://globocan.iarc.fr/>
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia Estimada y Mortalidad por Cancer en Colombia 2002-2006 [Internet]. Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Protección Social; 2010. Available from: <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=-1&conID=758&pagID=1350>
3. Piñeros Marion, Pardo Constanza, Gamboa Óscar HG. Atlas de Mortalidad por Cancer en Colombia. 3 edición. Instituto Nacional de Cancerología; 2010.
4. Ministerio de Salud y la Protección Social IN de C. Anuario estadístico 2010 [Internet]. Bogotá; 2012 [cited 2013 Nov 27]. Available from: http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario_Estaditico/2010/Anuario_Impreso_2010.pdf
5. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet [Internet]. [cited 2013 Nov 15];365(9472):1687–717. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>
6. Buzdar AU, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. Clin. Cancer Res. [Internet]. 1998 Mar [cited 2013 Nov 27];4(3):527–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9533518>
7. Howell A, Sapunar F. Fulvestrant revisited: efficacy and safety of the 500-mg dose. Clin. Breast Cancer [Internet]. Elsevier; 2011 Aug [cited 2013 Nov 26];11(4):204–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729658>
8. Perey L, Paridaens R, Hawle H, Zaman K, Nolé F, Wildiers H, et al. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00). Ann. Oncol. [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Nov 28];18(1):64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030543>
9. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. 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 EFACT. J. Clin. Oncol. [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2013 Nov 29];26(10):1664–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>

10. Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2013 Nov 27];98(2):229–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872340>
11. Buzdar AU. Fulvestrant: a new type of estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer. Drugs Today (Barc). [Internet]. 2004 Sep [cited 2013 Nov 27];40(9):751–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538548>
12. Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. Cancer Treat. Rev. [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Nov [cited 2013 Nov 21];39(7):753–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764179>
13. Pietras RJ. Biologic basis of sequential and combination therapies for hormone-responsive breast cancer. Oncologist [Internet]. 2006 [cited 2013 Nov 27];11(7):704–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880230>
14. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, Mirchandani D, Bernath AM, Camoriano JK, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J. Clin. Oncol. [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2013 Nov 28];24(7):1052–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505423>
15. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD. Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.
16. Buitrago Reyes, L. A., Gamboa Garay, O. A., & Pinzón Flórez, C. E. (2013). Efectos de edad periodo y cohorte para la mortalidad por cáncer de mama, próstata, pulmón, cuello uterino y gástrico. Colombia, 1980 a 2009. Documento de trabajo.
17. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. Salud Publica Mex. ;48(6):455–65.
18. Tarifario SISMED 2011. Colombia [Internet]. Available from: <http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed>.
19. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia 2010 [Internet]. Available from: <http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010>.
20. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

Anexo 1: Tablas de Evidencia sobre eficacia y seguridad de fulvestrant

| | |
|---|--|
| Título | Fulvestrant in Women With Advanced Breast Cancer After Progression on Prior Aromatase Inhibitor Therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032 |
| Autor, Año | James N. 2006 |
| Tipo de estudio | Ensayo clínico aleatorizado fase II |
| Criterios de selección | |
| Inclusión: mujeres postmenopáusicas con adenocarcinoma de seno histológicamente confirmado que haya progresado después del tratamiento con inhibidores de aromatasas de tercera generación y al menos otro agente hormonal, receptor de estrógeno positivo o receptor de progesterona positivo, respuesta tumoral o estabilización para al menos 12 meses antes de la progresión. | |
| Exclusión: diátesis hemorrágica, hepatitis viral B o C, el SIDA, la evidencia serológica de VIH, enfermedad cardíaca o respiratoria inestable | |
| Población | Total: 77 pacientes, mediana de edad 68 años |
| Intervenciones | Los pacientes recibieron fulvestrant 250 mg en una sola inyección intramuscular de 5 ml cada 28 (\pm 3) días hasta que una objetiva evidencia de progresión de la enfermedad, retiro del estudio debido a un evento adverso inaceptable (AE) o la revocación del consentimiento del paciente. |
| Resultados | |
| El tiempo medio de supervivencia fue de 20.2 meses, y la tasa de supervivencia estimada a un año 70,9% (IC 95%, 61,3% y 82,0%), la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 3 meses, y se estima que la tasa de progresión libre de enfermedad de 1 año fue de 18,5% (95% CI, el 11,5% a 29,7%). | |
| Eventos adversos | Fatiga (29%), calores (18%), náusea (16%), reacción en el sitio de inyección (13%), anorexia (12%), artralgias (9%), diarrea (9%), alopecia (8%), problemas neurológicos (7%), y disnea (7%). |

| | |
|--|--|
| Título | Fulvestrant versus Anastrozole for the Treatment of Advanced Breast Carcinoma in Postmenopausal Women |
| Autor, Año | John F. R. Robertson, 2003 |
| Tipo de estudio | Análisis combinado prospectivo de dos ensayos multicéntricos estudios fase III. |
| Criterios de selección | |
| Inclusión: mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama por confirmación histológica o citológica y metástasis. Evidencia objetiva de progresión de la enfermedad. | |
| Exclusión: pacientes con previo tratamiento con inhibidores de aromatasa o previo tratamiento con fulvestrant- o tratamiento prologado de terapia endocrina, tratamiento extensiva de radioterapia previo a 4 semanas. | |
| Población | Entre la combinación de los estudios 0020 y 0021 Fulvestrant (n = 428) Anastrozole (n=423), la edad promedio fue de 63 años. |
| Intervenciones | Pacientes fueron aleatorizados para recibir fulvestrant 250 mg (1 x 5 mL en el estudio 0020 o 2 x 2.5 mL en el estudio 0021; n= 428) IM una mensual o anastrozole 1 mg (n =423) oral una diaria. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta que no hubo evidencia objetiva de progresión de la enfermedad o hasta el retiro del ensayo. El estudio 0021 fue doble ciego, los pacientes que recibieron fulvestrant también recibieron comprimidos de placebo oral diario, y los pacientes que recibieron anastrozol también recibieron placebo inyecciones IM mensual. |
| Resultados | |
| Estado de progresión | Los pacientes se siguieron por una mediana de 15.1 meses desde la fecha de aleatorización. 355 pacientes (82.9%) en la de fulvestrant y 358 pacientes (84.6%) en el de anastrozol presentaron progresión de la enfermedad. |

| | |
|--|---|
| Tiempo de Progresión | La mediana del tiempo de progresión fue de 5.5 meses en el grupo de fulvestrant, comparado con 4.1 meses en el grupo de anastrozole (HR, 0.95; 95.14% CI, 0.82–1.10; P 0.48) |
| Falla de tiempo de tratamiento | La estimación de la mediana del tiempo de falla de tratamiento fue 4.6 meses para fulvestrant y 3.6 meses para anastrozole, aunque no fue estadísticamente significativo (HR, 0.96; 95% CI, 0.83–1.11; P 0.61) |
| Tasa de respuesta objetiva | 19.2% para el grupo de fulvestrant comparado con 16.5% para el grupo de anastrozole. La diferencia en la tasa de respuesta fue 2.75% (95.14% CI, 2.27–9.05%; P 0.31). |
| Duración de respuesta | 16.7 meses para el grupo de fulvestrant (n 84) y 13.7 meses para el grupo de anastrozole (n 73). La relación de duración de respuesta en promedio fue 1.30 (95% CI, 1.13– 1.50; P 0.01). |
| La tasa de beneficio clínico | 43.5% para el grupo de fulvestrant (n = 186) y 40.9% para el grupo de anastrozole (n = 73), no se evidenció diferencia estadísticamente significativa (diferencias en las tasas de beneficio clínico, 2.34%; 95% CI, 4.42% to 9.36%; P 0.51). La mediana de duración de de la tasa de beneficio clínico fue 11.8 meses para el grupo de fulvestrant (n = 187) comparado con 11.2 meses para el grupo de anastrozol (n=174). |
| Título | 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 EFECT |
| Autor, Año | Stephen Chia, 2008 |
| Tipo de estudio | Ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado multicéntrico fase III |
| Criterios de selección | |
| Inclusión: mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico en el cual la enfermedad presentaba recaída durante el tratamiento con (o dentro 6 meses de discontinuación de) un adyuvante inhibidor de aromatasa no esteroideo o progreso de la enfermedad durante el tratamiento con inhibidor de aromatasa no esteroideo. HR + (ER y/o PgR) como localizador determinante de la enfermedad. | |

| | |
|---|--|
| Exclusión: Pacientes con metástasis potencialmente mortales. Exposición previa a fulvestrant o exemestano, extensa radiación o terapia citotóxica en las últimas 4 semanas, antecedente de diátesis hemorrágica o necesidad de anticoagulación a largo plazo. | |
| Población | Un total de 693 mujeres fue aleatoriamente asignadas para fulvestrant (n = 351) o exemestane (n = 342). |
| Intervenciones | Fulvestrant: 500 mg intramuscular en día 0, 250 mg en días 14, 28, y 250 mg cada 28 días después. Exemestane 25 mg oral fue administrado una vez al día. |
| Resultados | |
| Aproximadamente el 60% de los pacientes habían recibido al menos dos terapias endocrinas anteriores, Mediana de tiempo de progresión fue de 3.7 meses en ambos grupos (hazard ratio 0.963; 95% CI, 0.819 - 1.133; P .6531). La tasa de respuesta total fue de (7.4% v 6.7%; P .736) y la tasa de beneficio clínico fue (32.2% v 31.5%; P .853) fue similar entre fulvestrant y exemestane respectivamente. La mediana de duración del beneficio clínico fue 9.3 y 8.3 meses, respectivamente. Ambos tratamientos fueron bien tolerados. | |

| | |
|---|---|
| Título | Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00) |
| Autor, Año | L. Perey, 2006 |
| Tipo de estudio | Este fue un estudio multicéntrico, no comparativo abierto de fase II, llevado a cabo en ocho centros en tres países |
| Criterios de selección | |
| Inclusión: Mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama por confirmación histológica o citológica y metástasis. Evidencia objetiva de progresión de la enfermedad después de 12 semanas de tratamiento con un inhibidor de aromatasa esteroideo o no esteroideo. prueba de sensibilidad hormonal con expresión del tumor de ER y/o PgR. | |
| Exclusión: Pacientes con metástasis potencialmente mortales- pacientes con previo tratamiento con más de dos agentes hormonales o previo tratamiento con fulvestrant- pacientes con | |

| | |
|---|---|
| tratamiento previo de más de una línea de quimioterapia antes del tratamiento con inhibidores de aromatasa. | |
| Población | Los pacientes se evaluaron prospectivamente en dos grupos diferentes para los que la tasa de respuesta esperada era diferente: Total de 86 pacientes: grupo A : 67 pacientes con un promedio de edad de 65 años con sensibilidad a los inhibidores de aromatasa y el grupo B con resistencia a los inhibidores de aromatasa: 19 pacientes con un promedio de edad 70 años |
| Intervenciones | Los pacientes recibieron fulvestrant 250 mg en una sola inyección intramuscular de 5 ml cada 28 (\pm 3) días hasta que una objetiva evidencia de progresión de la enfermedad, retiro del estudio debido a un evento adverso inaceptable (AE) o la revocación del consentimiento del paciente. |
| Resultados | |
| La media de tiempo de duración de tratamiento en el grupo A fue de 3.8 meses lo mismo que el grupo B. | |
| Tiempo de progresión | Grupo A: Mediana de 3.6 meses (95% CI 3.0–4.8 meses) |
| | Grupo B: Mediana de 3.4 meses (95% CI 2.5–6.7 meses) |
| Tiempo de fracaso de tratamiento | Grupo A: Mediana de 3.6 meses (95% CI 3.0–4.6 meses) |
| | Grupo B: Mediana de 3.4 meses (95% CI 2.5–6.7 meses) |
| Cuando se miraron retrospectivamente los factores potencialmente predictivos de beneficio clínico del fulvestrant, se encontró q solo 11 de los 53 pacientes (21%) en el grupo A con múltiples sitios de metástasis experimentaron un beneficio clinico versus 8 de los 14 pacientes (57%) con un solo sitio de metastasis (P=0.02; test exacto de Fisher). | |
| Todos los pacientes experimentaron efectos secundarios grado 1-2 pero solo 3 pacientes tuvieron eventos grado 3: reacción en el sitio de inyección (n=1), calores (n=1), evento isquemico (n=1). | |