



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Bexaroteno 75mg cápsula blanda
Indicación/Condición Clínica	: Micosis fungoide

Comparador: Interferón α , PUVA, Carmustina, Prednisona

En la revisión realizada en PubMed, Science Direct, Ovid, entre otros no se encontraron estudios que comparen Bexaroteno 75mg cápsulas (tratamiento único) con Interferón α , PUVA, Carmustina, ni Prednisona.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

La linfoma cutáneo de células T (Micosis Fungoide) con una incidencia de 0.29 casos por 100 000 habitantes.¹

Beltran et al (2008)² realizan un estudio retrospectivo clínico-patológico en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia relativa de los linfomas cutáneos y examinar la relevancia clínica de la clasificación de la OMS/EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer), y la sobrevida de los casos peruanos de linfoma primario cutáneo. El estudio se realizó en 78 casos de linfomas cutáneos, diagnosticados desde 1997 al 2004. Los resultados fueron los siguientes:

- 67/78 (85,9%) fueron linfomas primarios cutáneos y 11/78 (14,1%) fueron linfomas cutáneos secundarios.
- El linfoma secundario cutáneo más frecuente fue el linfoma/leucemia T del adulto (ATLL) con 72% de los casos.
- El linfoma primario cutáneo más frecuente fue la micosis Fungoide (MF) 30/67 (44,7%), seguido del ATLL 13/67 (19,4%) y el linfoma T periférico con especificado 4/67 (6%).
- La sobrevida a 5 años para la MF, ATLL cutáneo y ATLL sistémico fue de 77%, 18% y 0% respectivamente.

Los retinoides se usan en los casos de enfermedad refractaria o avanzada en tratamiento combinado o como terapia adyuvante. Se administran vía oral como isotretinoina, etretinato, accitretin y Bexaroteno³

Bexaroteno es un retinoide cuyo mecanismo de acción exacto es desconocido, aunque inhibe el crecimiento de los linfocitos tumorales y también aumenta la apoptosis in vitro. Bexaroteno activa selectivamente receptores RXR (un tipo de receptor nuclear activado por el ácido

¹ Solidoro A. Apuntes de Cancerología. 2ª ed. Lima. Editorial Hozlo SRL. 2005.

² Beltran B et al. Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clinicopatológico durante el periodo 1997-2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Peru. Acta Med Per 25(2)2008.

³ Solidoro A. Apuntes de Cancerología. 2ª ed. Lima. Editorial Hozlo SRL. 2005.



retinoico), actuando como un regulador de la diferenciación celular y la proliferación. Bexaroteno induce hipertrigliceridemia que puede ser en ocasiones muy marcado, el tratamiento preventivo debería hacerse con estatinas o fenofibrato, pero no con gemfibrozilo que aumenta los niveles de bexaroteno en sangre, probablemente a través de la inhibición del citocromo P450. El hipotiroidismo es otro efecto adverso común que puede ser controlado con la administración de la hormona tiroidea.⁴

Uptodate⁵: Las linfomas de células T periféricas, son un grupo heterogéneo de neoplasia generalmente agresivos que representan como mínimo el 15% de todos los linfomas no hodgkin en adultos. Cuando se sospecha una recaída, se recomienda realizar una biopsia del ganglio afectado para confirmar la recaída y evaluar un posible cambio de su histología. Con poca frecuencia, los pacientes con linfomas periféricos de células T pueden desarrollar linfoma de células B en el momento de la recaída, lo que resultaría en un cambio de la terapia preferida.

La enfermedad refractaria (resistente) se define como aquellos pacientes que no logran tener respuesta al menos parcial con el tratamiento inicial, determinada por un porcentaje de disminución de al menos 50 en tamaño de la lesión, sin lesiones nuevas.

Hay escasez de datos sobre el tratamiento de estos pacientes. El enfoque general ha sido administrar un régimen de combinación de quimioterapia de segunda línea con la esperanza de alcanzar una remisión completa. Los pacientes que responden a estas terapias se deben ofrecer el trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico. El tratamiento en pacientes que no son candidatos a trasplante, que no responden a los regímenes de segunda línea de quimioterapia, o que recaen después del trasplante suele ser paliativo. Los datos que apoyan el uso de la mayoría de los agentes son limitados.

No existe una terapia estándar para pacientes con linfomas periféricos de células T. por lo tanto los pacientes son alentados a participar en un ensayo clínico. En la actualidad ningún régimen de quimioterapia es claramente superior a cualquier otro. Fuera del contexto de un ensayo clínico, la elección del tratamiento debe basarse en las toxicidades esperadas, comorbilidades del paciente y la comodidad. Para la mayoría de los pacientes con linfomas periféricos de células T en recaída o refractario, se sugiere la administración de un régimen de quimioterapia tradicional en lugar de la utilización de un nuevo agente. Esta preferencia se basa en las tasas de respuesta más altas observadas con los agentes tradicionales y el conocimiento de que los pacientes que alcanzan una respuesta completa tienen una probabilidad de supervivencia a largo plazo con el trasplante. Los nuevos agentes se suelen reservar para las recaídas posteriores.

Regímenes tradicionales:

- ICE (ifosfamida , carboplatino, etopósido)
- DHAP (dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatino)
- ESHAP (etopósido, metil-prednisolona, citarabina y cisplatino)
- Gemcitabina
- Gemcitabina, cisplatino y dexametasona
- Gemcitabina y oxaliplatino

⁴ Belloso I. garcía Ruiz J. Actualización en linfomas cutáneos. Actas Dermosifiliogr. 2012;103:694-707. - Vol. 103 Núm.08

⁵ Jacobsen E. Freedman A. Treatment of relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Indicaciones clínicas aprobadas:

FDA⁶: Aprobado su uso como medicamento huérfano. Indica su uso para el tratamiento de manifestaciones cutáneas de linfoma cutáneo de células T en pacientes que son refractarios al menos a una terapia sistémica.

EMA⁷. Indicado en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

2.1 EFICACIA

- Duvic M. Martin A. Kim Y. Olsen E. Wood G. Crowley C. Yocum R⁸ (2001). Realizaron un estudio multicéntrico de fase 2 y 3 cuyo objetivo fue determinar la seguridad y eficacia de bexaroteno oral, se evaluó en dos niveles de dosis asignadas aleatoriamente: 6.5mg/m² por día o 650mg/m² por día en 58 pacientes con estadio IA de linfoma de células T refractario, demostrada por biopsia cutánea. Los resultados indican:
 1. La respuesta de mejoría (≥50%) se observaron en:
 - 3 (20%) de 15 pacientes con una dosis inicial de 6.5mg/m² por día (IC 95%: 0%-40%),
 - 15 (54%) de 28 pacientes con una dosis de 300mg/m² por día (IC 95%: 35%-72%),
 - 10 (67%) de 15 pacientes con dosis por encima de los 300mg/m² por día (IC 95%: 43%-91%)
 2. La tasa de progresión de la enfermedad fue de 47%, 21% y 13% en los mismos niveles de dosis respectivamente.

⁶ Food and Drug Administration (FDA). TARGRETIN® (Bexarotene) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁷ European Medicines Agency (EMA). TARGRETIN® (Bexarotene) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

⁸ Duvic M. Martin A. Kim Y. Olsen E. Wood G. Crowley C. Yocum R. Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. Arch Dermatol. 2001;137(5):581-593.



Characteristic	Initial Assigned Dose, mg/m ² per Day			All Patients (N = 58)
	6.5 (n = 15)	300 (n = 28)	>300 (n = 15)	
Age, y				
<30	0	4	0	2
30-49	13	25	13	19
50-69	47	39	67	48
≥70	40	32	20	31
Median (range)	66 (39-80)	62 (24-88)	64 (39-73)	64 (24-88)
Sex				
Male	67	64	80	69
Female	33	36	20	31
Race				
White	80	82	93	85
Black	20	11	0	10
Other	0	7	7	5
Stage of CTCL				
IA	40	14	47	29
IB	47	75	40	59
IIA	7	11	13	10
IIB†	7	0	0	2
Time since first histology diagnosis, mo				
Median (range)	75 (5-206)	85 (0-588)	84 (13-314)	79 (0-588)
Time since first clinical manifestation, mo				
Median (range)	134 (60-316)	120 (24-588)	156 (29-706)	126 (24-706)
BSA involvement, %: patch				
0.0-1.0	27	25	33	28
1.6-7.4	33	14	27	22
8.0-20.0	27	25	27	26
30.0-100.0	13	36	13	24
Minimum/25%/median/75%/maximum	0/1/5/16/70	0/3/10/40/75	0/0/6/15/61	0/1/8/20/75
BSA involvement, %: plaque				
0.0-2.5	13	25	40	26
2.6-10.0	40	29	20	30
10.9-23.0	27	14	27	21
25.0-100.0	20	32	13	24
Minimum/25%/median/75%/maximum	0/4/10/20/60	0/3/10/28/65	0/1/5/16/100	0/3/10/23/100

*CTCL indicates cutaneous T-cell lymphoma; BSA, body surface area. Unless otherwise indicated, all data represent percentage based on number of patients in each treatment group.

†One patient with stage IIB was enrolled as a protocol deviation.

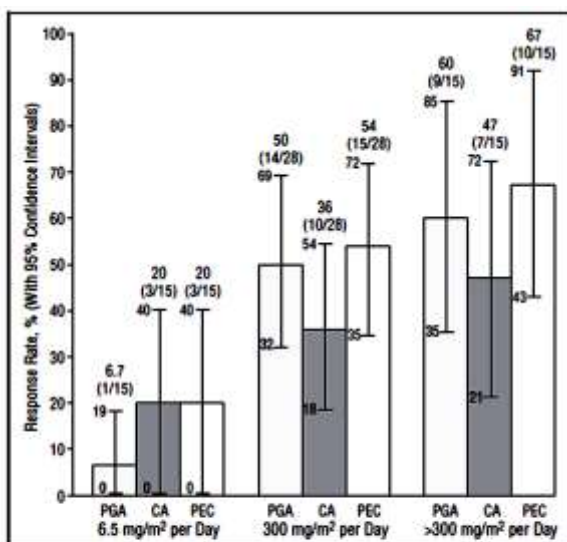


Figure 1. Response rates according to the Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA), the Composite Assessment of Index Lesion Severity (CA), and primary end point classification (PEC) by initial bexarotene (Targretin capsules) dose level. Percentage of patients (N=58) achieving a response rate of clinical complete response + partial remissions (CCR + PR) by efficacy end points: PGA of improvement from baseline and CA. The PEC was based on response rate of either PGA or CA for each patient. Errors bars represent 95% confidence intervals.



- La EMA⁹ en la ficha técnica de Targretin (Bexaroteno) indica que se han evaluado las cápsulas de bexaroteno en ensayos clínicos con 193 pacientes con LCCT, 93 de los cuales se encontraban en estadios avanzados de enfermedad resistente a terapia sistémica previa. Entre los 61 pacientes tratados con una dosis inicial de 300mg/m²/día, se dio una tasa de respuesta total, según la evaluación global del clínico, del 51% (31/61) con una tasa de respuesta clínica total del 3%. También se determinaron las respuestas según una puntuación compuesta de 5 signos clínicos (área de superficie, eritema, elevación de placa, descamación e hipo/hiperpigmentación), que también tuvieron en consideración todas las manifestaciones de LCCT extracutáneas. Según esta puntuación compuesta, se dio una tasa de respuesta total del 31% (19/61) con una tasa de respuesta clínica completa del 7% (4/61).
- Tobias et al¹⁰ (2012) Realizaron una revisión cuyo objetivo fue evaluar los efectos de las intervenciones para la micosis fungoide en todas las etapas de la enfermedad. Los criterios de selección fueron ensayos controlados aleatorios (ECA) de intervenciones para la micosis fungoide en las personas con cualquiera de las fases de la enfermedad. Al menos el 90% de los participantes en los ensayos deben haber sido diagnosticado con micosis fungoide.
La revisión incluyó 14 ECA con 675 participantes, que cubren una amplia gama de intervenciones. 11 de los ensayos incluyeron a los participantes en estadios clínicos IIB IA. La validez interna fue considerablemente baja en los estudios con un riesgo alto o incierto de sesgo. Las principales razones para ello eran de baja calidad metodológica o datos perdidos, incluso después de que se estableció contacto con los autores del estudio, y una tasa de deserción promedio de 26%. El tamaño de los estudios fue generalmente pequeños, con un mínimo de 4 y un máximo de 103 participantes. Sólo un estudio proporcionó un suficiente seguimiento a largo plazo para el análisis de supervivencia confiable.
Los estudios incluidos evaluaron:
 - Tratamientos tópicos, tales como imiquimod, peldesina, hipericina, mostaza de nitrógeno
 - Inyecciones intralesionales de interferón α
 - Terapias de Luz: psoraleno más luz ultravioleta A (PUVA), fotoforesis extracorpórea (fotoquimioterapia) y luz visible
 - Tratamientos orales incluyeron: acitretina, bexaroteno y metotrexato
 - Tratamiento con agentes parenterales sistémicos consistió en denileukin diftitox
 - Combinación de quimioterapia y radiación de haz de electrones
 - Inyecciones intramusculares de factor de transferencia activo

9 estudios evaluaron los tratamientos mediante el uso de comparador activo, 5 eran ECAs controlados con placebo.

12 estudios informaron efectos adversos comunes, mientras que solo 2 evaluaron la calidad de vida. Ninguno de estos estudios comparó la calidad relacionada con la salud de la vida de los participantes sometidos a diferentes tratamientos. La mayoría de los efectos adversos reportados fueron atribuidos a las intervenciones. Los tratamientos sistémicos, y aquí en particular, un régimen terapéutico combinado de quimioterapia y

⁹ European Medicines Agency (EMA). TARGRETIN® (Bexarotano) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

¹⁰ Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J. Interventions for mycosis fungoides. The Cochrane Library. Intervention Review. 2012.



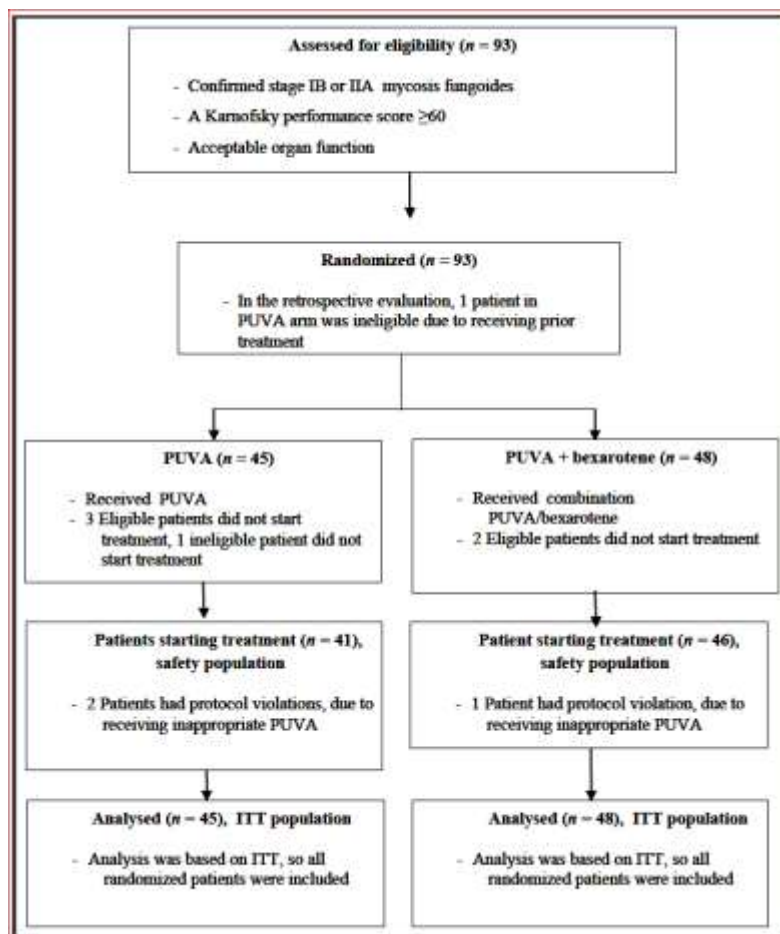
haz de electrones, bexaroteno o diftotox denileukin, mostró más efectos adversos que los tratamientos tópicos o piel-dirigido.

En los estudios incluidos, las tasas de aclaramiento variaron de 0% a 83%, y la mejora varía de 0% a 88%. El meta-análisis que combina los resultados de 2 ensayos que compararon el efecto de interferón α y PUVA frente a PUVA sola no mostró una diferencia significativa en el riesgo relativo de espacio libre de 1.07 (IC 95%: 0.87-1.31). Ninguno de los estudios incluidos demostró un aumento significativo en los intervalos libres de enfermedad, recaídas o la supervivencia general.

Los autores concluyeron que debido a la heterogeneidad sustancial en el diseño, los tamaños de la muestra pequeños y de calidad metodológica baja, no se pueden establecer la relativa seguridad y eficacia de estas intervenciones. Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos graves y la disponibilidad limitada de los datos de eficacia, se recomiendan en primer lugar los tratamientos tópicos y piel-dirigidos, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Los regímenes terapéuticos más agresivos pueden mostrar una mejora o eliminación de la lesiones, pero también dan lugar a más efectos adversos, por lo tanto, han de ser consideradas con precaución. Son necesarios estudios más grandes con puntos finales comparables, claramente definidos para todas las etapas de la micosis fungoide y un enfoque en la seguridad, calidad de vida, y la duración de la remisión, como parte de las medidas de resultados.

- Wittaker S. et al¹¹ (2012). En un estudio aleatorizado de fase III cuyo objetivo fue evaluar la respuesta de la enfermedad y comparar las tasas de respuesta de los pacientes tratados con PUVA sola o PUVA más bexaroteno en pacientes con micosis fungoide con estadio IB y IIA. el estudio fue cerrado prematuramente debido a la acumulación de bajas a 93 de 145 pacientes. De los 93 pacientes asignados al azar, 87 iniciaron el tratamiento, 41 recibieron PUVA y 46 recibieron PUVA+bexaroteno.

¹¹ Wittaker S. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen–ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB–IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial 21011 (NCT00056056). *BJD British Association of Dermatologists* 2012 167, pp678–687.



El total de UVA recibidas fueron 107 J cm^{-2} (rango 1.4 – 489.9) en el brazo de PUVA vs 101.7 cm^{-2} (0.2 – 529.9) en el grupo de combinación. El perfil de seguridad fue aceptable, con algunas toxicidades de grado 3 y 4 se observaron en cada brazo. Los abandonos debido a la toxicidad se observaron en el grupo de combinación en comparación con PUVA solo.

La mejor respuesta global (respuesta clínica completa CCR + respuesta parcial RP) fue de 71% para PUVA sola y 77% para el grupo de combinación ($p=0.57$). La duración media de la respuesta fue de 9.7 meses para PUVA vs 5.8 meses para el grupo de combinación ($p=0.33$). La CCR se observó en 25 pacientes, de los cuales 10 recibieron PUVA sola (CCR 22%) y 15 recibieron terapia de combinación (CCR 31%) ($p=0.45$).

Hubo una tendencia hacia un menor número de sesiones con PUVA para lograr CCR en el grupo de combinación (mediana 22) en comparación con el brazo de PUVA sola (mediana 27.5).

Del mismo modo, también se observó la tendencia de usar menos dosis de UVA necesarias para lograr CCR en el grupo de combinación (mediana 55.8 J cm^{-2}) en comparación con PUVA sola (mediana 117.5 J cm^{-2}).



Table Reasons for treatment discontinuation

	Treatment allocation, n (%)		Total (n = 87), n (%)
	PUVA (n = 41)	Bexarotene + PUVA (n = 46)	
Normal completion	26 (63.4)	29 (63.0)	55 (63.2)
Progression/relapse	4 (9.8)	1 (2.2)	5 (5.7)
Toxicity	3 (7.3)	9 (19.6)	12 (13.8)
Patient refusal	6 (14.6)	6 (13.0)	12 (13.8)
Violation	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)
Lost to follow-up	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
Other	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.1)

PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

Table Survival status and cause of death

	Treatment allocation, n (%)		
	PUVA (n = 41)	Bexarotene + PUVA (n = 46)	Total (n = 87), n (%)
Survival status			
Alive	38 (92.7)	42 (91.3)	80 (92.0)
Dead	3 (7.3)	4 (8.7)	7 (8.0)
Cause of death			
Progression	3 (7.3)	1 (2.2)	4 (4.6)
Other ^a	0 (0.0)	3 (6.5)	3 (3.4)

PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

^aPatient 3, chemotherapy complications (and lymphoma progression); patient 55, prostate cancer; patient 73, cholangiopathy with associated acute inflammation and mild fibrosis, liver failure.

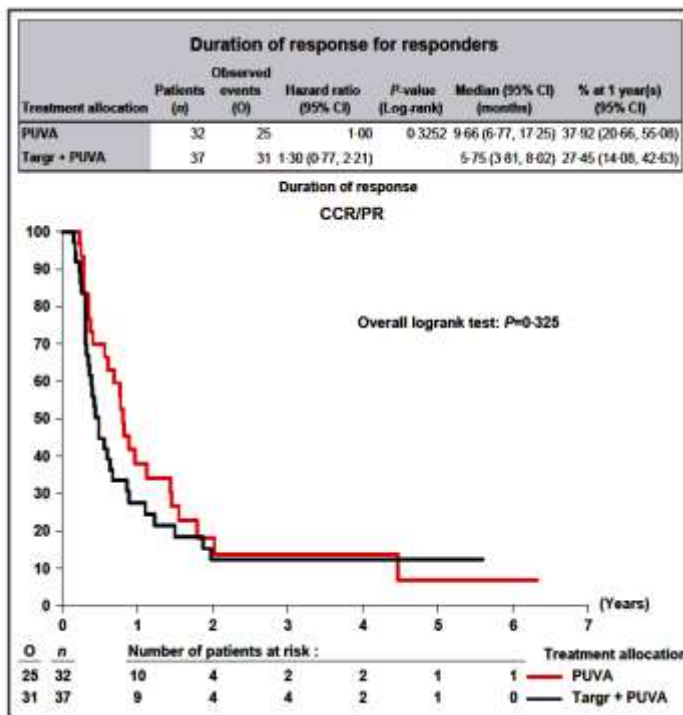


Fig Duration of response for responders. CI, confidence interval; CCR, complete clinical response; PR, partial response; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; Targr, Targretin[®] (bexarotene).

2.2 SEGURIDAD

- La FDA¹² en la ficha técnica de Targretin[®] (Bexaroteno) realiza la siguiente advertencia: Bexaroteno es un retinoide, medicamento asociado con efectos de nacimiento en seres humanos. No administrar en el embarazo. Bexaroteno causo defectos de nacimiento cuando se administró por vía oral en ratas embarazadas. No debe administrarse a una

¹² Food and Drug Administration (FDA). TARGRETIN[®] (Bexarotene) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



mujer embarazada o a una mujer que desee quedar embarazada. En las mujeres en edad fértil, la terapia con bexaroteno debe iniciarse en el segundo o tercer día de su periodo menstrual normal. Cualquiera de las formas de abstinencia o dos métodos anticonceptivos confiables (uno debe ser no hormonal) debe ser utilizado al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante 1 mes después de interrumpir el uso de bexaroteno. En mujeres en edad fértil se requiere una prueba de embarazo negativa en la primera semana antes de iniciar la terapia, luego una prueba mensual mientras dure el tratamiento con bexaroteno. Los pacientes varones deben usar preservativos durante las relaciones sexuales con mujeres en edad de procrear durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la suspensión de bexaroteno.

- En el estudio de Duvic et al¹³. Los efectos adversos reversibles y tratables fueron:
 - Hipertrigliceridemia 46 pacientes (79%)
 - Hipercolesterolemia 28 pacientes (48%)
 - Cefalea 27 pacientes (47%)
 - Hipotiroidismo central 23 pacientes (40%)
 - Astenia 21 pacientes (36%)
 - Leucopenia 16 pacientes (28%)

Table 6. Adverse Events With Overall Incidence $\geq 10\%$ Irrespective of Relatedness*

COSTART 5 Adverse Event	Initial Assigned Dose Group, mg/m ² per Day				Overall (N = 58)
	6.5 (n = 15)†	6.5 (n = 15)‡	300 (n = 28)	>300 (n = 15)	
Body as a whole					
Altered hormone level§	13	13	11	13	12
Asthenia	33	53	14	60	36
Chills	0	0	14	20	12
Headache	20	20	46	73	47
Infection	13	13	4	27	12
Pain	0	13	14	33	19
Abdominal pain	13	13	14	0	10
Digestive system					
Diarrhea	7	20	7	40	19
Nausea	0	0	25	13	15
Endocrine system					
Hypothyroidism	13	47	29	53	40
Hemic and lymphatic					
Anemia	7	13	4	27	12
Anemia hypochromic	7	13	4	20	10
Leukopenia	13	20	18	53	28
Metabolic and nutritional system					
Hypercholesteremia	13	40	36	80	48
Hyperlipemia	40	73	71	100	79
LDH increase	7	20	4	20	12
Aspartate aminotransferase increase	0	13	7	13	10
Alanine aminotransferase increase	0	13	7	13	10
Skin and appendages					
Dermatitis exfoliation	7	13	11	40	19
Pruritus	20	40	21	20	26
Rash	20	20	14	13	15
Skin disorder	13	20	7	20	14

*All data represent percentage based on number of patients in each treatment group. COSTART 5 indicates the Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms⁶¹ dictionary; LDH, lactate dehydrogenase.

†Data prior to crossover to higher dose.

‡Data from precrossover and postcrossover periods.

§Primarily decreased thyrotropin levels.

¹³ Duvic M. Martin A. Kim Y. Olsen E. Wood G. Crowley C. Yocum R. Phase 2 and 3 Clinical Trial of Oral Bexarotene (Targretin Capsules) for the Treatment of Refractory or Persistent Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma. Arch Dermatol. 2001;137(5):581-593.



2.3 COSTO

Medicamentos	Costo Tableta S/.
Bexaroteno 75mg cápsula	66.99 ¹⁴
Interferón α 2A 9000000 inyectable	35.00 ¹⁵
Interferón α 2B 3000000 inyectable	174.28 ¹⁶
Prednisona 50mg tableta	0.15 ¹⁷
Carmustina 100mg inyectable	171.60 ¹⁸
Metoxaleno 10mg tableta	-----
Trioxaleno 5mg tableta	1.02 ¹⁹

2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID²⁰, para el medicamento Bexaroteno se ha encontrado 01 registro sanitario.

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Bexaroteno 75mg cápsula para micosis fungoide, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente, ya que frente a las terapias disponibles no hay información suficiente que justifique el uso de este medicamento en la indicación solicitada.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

¹⁴ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 07/05/2010. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁵ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 29/02/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁶ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

¹⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). MINSA 28/02/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). DARES 21/03/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

²⁰ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Febrero 2013]