



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 (DCI/Concentración/Forma Farmacéutica)	: Exemestano 25mg tabletas
Indicación/Condición Clínica	: Tratamiento adyuntivo en cáncer de mama

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El cáncer de mama en mujeres con receptores estrógeno (RE +) y / o progesterona (PR +) positivos, constituyen el tipo más común de cáncer de mama y representa un 75 por ciento de todos los cánceres de mama¹.

En las mujeres premenopáusicas la principal fuente de estrógenos es el ovario, por el contrario en las mujeres postmenopáusicas los estrógenos se producen enzimáticamente a través de la aromatización de los andrógenos, androstendiona y testosterona, los cuales son producidos por las glándulas suprarrenales. La aromatización de los andrógenos tiene lugar en el tejido adiposo hígado, folículos pilosos, cerebro, piel y músculos así como también en los propios tumores de mama. En este proceso el complejo enzimático de la aromatasa juega un papel fundamental².

Desde hace varias décadas Tamoxifeno ha sido el tratamiento estándar tanto para pacientes pre como postmenopáusicas. En base a los ensayos clínicos se ha establecido que la duración del tratamiento con Tamoxifeno es de 5 años, y no se ha podido demostrar su eficacia transcurrido ese periodo de tiempo³.

Los inhibidores de la aromatasa Anastrozol, Letrozol y Exemestano según los estudios clínicos realizados, pueden ser una alternativa para el tratamiento de cáncer de mama RE+

El enfoque para el tratamiento adyuntivo que al parecer ofrece beneficios sobre el tratamiento estándar, basado en Tamoxifeno durante 5 años es el siguiente:

- Sustituir Tamoxifeno por un Inhibidor de la Aromatasa (IA) como tratamiento estándar de primera línea
- Cambiar a un IA después de 2-3 años de tratamiento con Tamoxifeno hasta completar un total de 5 años de tratamiento.
- La continuación del tratamiento hormonal adyuvante con IA con Tamoxifeno a más de 5 años de tratamiento.

¹ Kathleen I Pritchard, MD, FRCPC. Adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. 2012 UpToDate.

² GENESIS. Tratamiento Hormonal Adyuvante del cáncer de mama; Tamoxifeno ó Inhibidores de la aromatasa. Beneficios y costes en Baleares. 2006.

³ GENESIS. Tratamiento Hormonal Adyuvante del cáncer de mama; Tamoxifeno ó Inhibidores de la aromatasa. Beneficios y costes en Baleares. 2006.



2.1 EFICACIA

La evaluación de la eficacia de Exemestano en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama precoz en mujeres postmenopáusicas, se ha realizado en cinco grandes ensayos clínicos de fase III que se describen a continuación:

Exemestane clinical trials in postmenopausal women with early breast cancer

Study	Patients, N	Study design	Inclusion/Exclusion criteria
Intergroup Exemestane Study (IES) ^{21, 38, 39}	4,724 (T: 2,380; T/E: 2,362)	Prospective, randomized, double-blind phase III - T vs T→E (5 years)	Postmenopausal women with early hormone-sensitive BC
Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM) ^{37, 41}	9,779 (E: 4,875; T/E: 4,904)	Prospective, randomized, open-label, multinational phase III - Upfront T vs E (2.75 years) - Sequential T→E vs E (5 years)	Postmenopausal women with early hormone-sensitive BC
MA.27 ⁴⁰	7,576 (E: 3,789; A: 3,787)	Prospective, randomized, double-blind phase III - Upfront A vs E (5 years)	Postmenopausal women with early hormone-sensitive BC
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-33 ²⁶	1,598 (E: 799; P: 799)	Prospective, randomized, double-blind - Extended E vs P (5 years)	Postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer who had received 4.5 to 5.5 years of adjuvant tamoxifen therapy
Adjuvant post-Tamoxifen Exemestane versus Nothing Applied (ATENA) ⁴²	411 (E: 211; NT: 200)	Prospective, randomized, open-label, parallel-group - Extended E vs NT (5 years)	Postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer who had received 5 to 7 years of adjuvant tamoxifen therapy

Abbreviations: A, anastrozole; BC, breast cancer; E, exemestane; NT, no treatment; P, placebo; T, tamoxifen.

International Exemestane Study (IES)

El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia de la terapia secuencial (Tamoxifeno solo frente a Tamoxifeno seguido de Exemestano), la respuesta primaria fue supervivencia libre de enfermedad (DFS). A 30,6 meses, se presentaron los primeros eventos: 183 en el grupo de Exemestano y 266 en el grupo de Tamoxifeno. Exemestano mejoró la DFS en un 32% en comparación con el Tamoxifeno (HR = 0,68, p <0,001). Además, Exemestano mejoró en grado similar la recurrencia a distancia (HR = 0,66, p = 0,0004) y la supervivencia con enfermedad específica de (HR = 0,63, p <0,001). La supervivencia global en 30,6 meses fue similar entre los 2 grupos (HR = 0,88, p = 0,37). A los 55,7 meses de seguimiento, la mejora en la DFS se mantuvo de manera similar en los pacientes tratados con Exemestano en comparación con Tamoxifeno (HR = 0,76, p = 0,0001), el



tiempo hasta la recurrencia a distancia (HR = 0,83, p = 0,03) y la supervivencia en enfermedad específica (HR = 0,76, p = 0,0004) fueron sostenidos. Hubo una tendencia no significativa hacia una mejora en la supervivencia global con Exemestano en comparación con el Tamoxifeno (HR = 0,85, p = 0,08). A los 91 meses, en pacientes con receptores de estrógenos positivos o desconocidos, las mejoras persistieron en la DFS (HR = 0,82, p = 0,0009), en el tiempo hasta la recurrencia a distancia (HR = 0,83, p = 0,01) y la supervivencia específica de la enfermedad (HR = 0,81, p = 0,001) en los pacientes tratados con Exemestano frente a Tamoxifeno, por otra parte la supervivencia global en el grupo Exemestano mejoró considerablemente en comparación con el grupo de Tamoxifeno (HR = 0,86, p = 0,04). El ensayo IES demostró que la terapia adyuvante secuencial con Exemestano fue superior a Tamoxifeno solo con respecto a los beneficios clínicos en la supervivencia en un seguimiento a largo plazo.

Clinical outcomes in the ies sequential trial.

Median follow-up, months	DFS events, E vs T	DFS, HR (95% CI; P value)	DFS benefit, % (95% CI; P value)	BC-free survival, HR (95% CI; P value)	Distant recurrence, HR (95% CI; P value)	OS (ITT), HR (95% CI; P value)
30.6 ^{a3}	183 vs 266	0.68 (0.56–0.82; <0.001)	4.7 (2.6–6.8; <0.05) ^a	0.63 (0.51–0.77; <0.0001)	0.66 (0.52–0.83; 0.0004)	0.88 (0.67–1.16; 0.37)
55.7 ^{a1}	354 vs 455	0.76 (0.66–0.88; 0.0001)	3.4 (0.1–6.8; NR) ^b	0.76 (0.65–0.89; 0.0004)	0.83 (0.71–0.99; 0.03)	0.85 (0.71–1.02; 0.08)
91 ^{a8}	530 vs 622 ²	0.82 (0.73–0.92; 0.0009) ^c	4.4 (1.8–7.2; <0.05) ^d	0.81 (0.71–0.92; 0.001) ^e	0.83 (0.72–0.96; 0.01)	0.86 (0.75–0.99; 0.04) ^f

Notes:

^{a3} 3 years postrandomization;

^{b5} 5 years postrandomization;

^c In patients with estrogen-receptor-positive or unknown tumors;

^{d8} 8 years postrandomization.

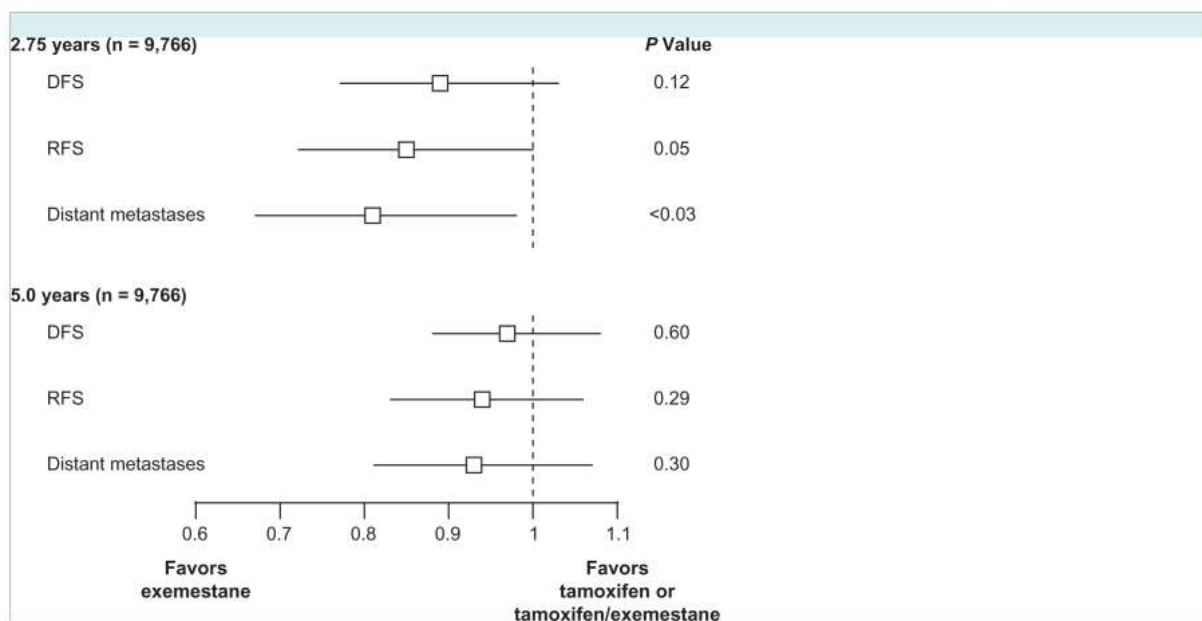
Abbreviations: BC, breast cancer; CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; E, exemestane; HR, hazard ratio; IES, Intergroup Exemestane Study; ITT, intent-to-treat; NR, not reported; OS, overall survival; T, tamoxifen.

Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM)

El objetivo de este ensayo open label fue evaluar Exemestano en terapia inicial durante un seguimiento de 5 años, frente a la terapia secuencial (Tamoxifeno seguido de Exemestano). Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano sensibles a hormonas (N = 9.779) fueron asignados al azar a cualquiera de los tratamientos: Exemestano 25 mg / día durante 5 años (n = 4904) o a Tamoxifeno 20 mg / día seguido de Exemestano (n = 4875) por 2 a 3 años. Uno de los criterios de valoración primarios fue DFS a los 2,75 años. Un evento de DFS se definió como la recurrencia de cáncer de mama locorregional o distante, un segundo cáncer de mama primario, cáncer de mama contralateral, y todas las causas de muerte. El riesgo de un episodio de DFS favoreció Exemestano, pero no alcanzó significación estadística (HR = 0,89, p = 0,12). La monoterapia inicial con Exemestano mejoró el tiempo hasta la recurrencia a distancia (HR = 0,81, p <0,03) y el riesgo de recidiva (HR = 0,85, p = 0,05) en comparación con el Tamoxifeno en 2,75 años. Una limitación de este análisis es la alta proporción de pacientes que cambiaron de Tamoxifeno a Exemestano antes de 2,75 años.



La terapia secuencial con Exemestano después del tratamiento con de Tamoxifeno por 2 a 3 años mostró eficacia similar a Tamoxifeno en la DFS (HRI = 0,97, $p = 0,60$), la supervivencia global (HR = 1,00, $P > 0,99$), y el tiempo hasta la recurrencia (HR = 0,94, $p = 0,29$) a los 5 años de seguimiento. Un análisis exploratorio por subgrupos ($n = 4741$) mostró que el índice de masa corporal (IMC) no se asoció con los resultados clínicos durante los 5 años de seguimiento. Las recaídas fueron del 15% en todos los grupos de IMC (normal, sobrepeso y obesidad), y en general, la probabilidad de muerte por enfermedad específica y la muerte por otras causas fue casi igual. Sin embargo, a los 2,75 años hubo un aumento de casos de DFS entre los pacientes obesos en el grupo de Tamoxifeno en comparación con los pacientes obesos en el grupo de Exemestano (HR = 0,57, $p = 0,004$). Este estudio demostró que la terapia inicial con Exemestano produce beneficios clínicos similares a Tamoxifeno seguido de exemestano en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano.



Clinical outcomes of the TEAM trial at 2.75 and 5.0 years.

Abbreviations: DFS, disease-free survival; RFS, relapse-free survival; TEAM, Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter. Data from Jones S, et al 2009⁴¹ and van de Velde CJ, et al 2011.³⁷

MA.27

El objetivo del ensayo MA.27 fue evaluar la eficacia de tratamiento inicial con Exemestano frente a anastrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (N = 7576). Ambos Exemestano 25mg/día y anastrozol 1mg/día presentaron igualmente comportamiento ante las respuestas de eficacia con una mediana de seguimiento de 4,1 años: supervivencia libre de enfermedad (HR = 1,02, $p = 0,85$), la supervivencia global (HR = 0,93, $p = 0,64$), recurrencia a distancia (HR = 0,95, $p = 0,46$), y enfermedades específicas de supervivencia (HR = 0,93, $p = 0,62$). En un estudio de subgrupos con pacientes elegibles con osteoporosis ($n = 184$) y sin osteoporosis ($n = 287$) no se encontraron cambios significativos en general, desde el inicio en los marcadores de cambio óseo. Entre los pacientes sin osteoporosis, hubo pérdida ósea temprana menor en la cadera en el grupo de Exemestano en comparación



con el grupo de anastrozol (1 año, $p = 0,007$), sin embargo, a los 2 años, la diferencia ya no fue significativa ($p = 0,13$). La pérdida de densidad ósea también fue menor en la columna lumbar en el grupo de Exemestano en comparación con el grupo de anastrozol, sin embargo, la tendencia opuesta fue observada al 1 año, $p = 0,32$; 2 años, $p = 0,08$). El estudio MA.27 encontró una eficacia equivalente para los beneficios clínicos entre la terapia adyuvante inicial con Exemestano y anastrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-33 NSABP B-33 y Adjuvant Post-Tamoxifen Exemestane Versus Nothing Applied (ATENA).

El objetivo de los ensayos NSABP B-33 y ATENA fue evaluar Exemestano en el tratamiento adyuvante de continuación, después de 5 años de Tamoxifeno. Sin embargo, ambos ensayos fueron suspendidos después de la publicación de un estudio de diseño similar de letrozol (NCIC CTG MA.17) que reportaron una mejoría en la DFS en comparación con placebo.

En conjunto, estos ensayos (IES, TEAM, MA.27, NSABP B-33) demostraron la efectividad de Exemestano en el tratamiento adyuvante como tratamiento inicial o secuencial con Tamoxifeno para las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano. Además de los beneficios inmediatos clínicos en la DFS y la recurrencia, los pacientes tratados con Exemestano habían mejorado supervivencia a largo plazo en comparación con pacientes tratados con Tamoxifeno.

En una metaanálisis de realizado por Cochrane (2010) en el que se evaluó la terapia hormonal adyuvante de los Inhibidores de la Aromatasa (IA) versus Tamoxifeno en mujeres en posmenopausia sensibles a estrógenos se encontró lo siguiente⁴:

La revisión incluyó Nueve ECA ($n = 28.632$) de los cuales Cuatro ECA se consideraron de alta calidad. El seguimiento varió desde 30 hasta 100 meses. En Monoterapia dos ECA mostraron un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de enfermedad, a favor de los IA, durante un seguimiento de cinco años (HR 0,89, IC del 95%: 0,83 a 0,96), no se observó diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (HR 0,94, IC del 95%: 0,82 a 1,08).

En el tratamiento Secuencial (cuatro ECA) se encontró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global (HR 0,78, IC del 95%: 0,68 a 0,91) y en la supervivencia libre de recaída (HR 0,79, IC del 95%: 0,65 a 0,95).

Para la terapia prolongada (tres ECA) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ningún evento de supervivencia.

Según Uptodate las opciones para el tratamiento de cáncer de mama antes de la menopausia en mujeres hormona receptor positivo incluyen tamoxifeno, la ablación ovárica / supresión, o una combinación de supresión ovárica más el tratamiento con tamoxifeno. Los Inhibidores de la Aromatasa (IA) están contraindicados porque la retroalimentación reducida de estrógenos en el hipotálamo y la hipófisis puede aumentar la secreción de gonadotropina y estimular el ovario, lo que lleva a un aumento de los andrógenos y sustrato para Aromatasa⁵

⁴ JosefssonML, LeinsterSJ, . Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast 2010;19(2) :76-83.

⁵ Kathleen I Pritchard, MD, FRCPC. Adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. 2012 UpToDate



2.2 SEGURIDAD

En el metanálisis realizado por Cochrane en el 2010, se encontraron nueve ECA informaron sobre los Eventos Adversos⁶:

- En el Riesgo de fractura hubo beneficios estadísticamente significativos a favor del Tamoxifeno en monoterapia (RR 1,43, IC I 95%: 1,26 a 1,62; dos ECA) y en terapia secuencial (RR 1,36, IC del 95%: 1,05 a 1,76; tres ECA), pero ninguna diferencia en los estudios de terapia ampliados.
- Para cáncer de endometrio, en comparación con Tamoxifeno se reportó menor riesgo para IA en los estudios de monoterapia (RR 0,34 IC del 95%: 0,16 a 0,71; dos ECA) y un resultado similar para la hiperplasia endometrial en los estudios de terapia secuencial (RR 0,14, IC del 95%: 0,04 a 0,51; dos ECA).
- No se presentaron diferencias en el Riesgo cardiovascular, con la excepción de eventos tromboembólicos, que eran menos frecuentes en los grupos de monoterapia tratados con inhibidores de la aromatasa en comparación con el Tamoxifeno (RR 0,53, 95% CI 0.37 a 0,74; dos ECA).
- No hubo diferencias clínicamente significativas en la calidad de vida.

En la terapia secuencial ha encontrado las siguientes reacciones adversas

Adverse Cardiovascular (cardiovascular deaths, ischemic cardiac disease, hypertension, high cholesterol) Effects																	
Trial	Median Follow-Up (months)	Arm	No. of Patients	Cardiovascular Events													
				All Cardiac Events		Grades 3 to 5 Cardiac Events		Cardiovascular Deaths		All Ischemic Cardiac Disease		Grades 3 to 5 Ischemic Cardiac Disease		Any Grade Hypertension		High Cholesterol	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
ABCSG-8 ²⁹	75	TAM/ANA	1,469	127	6.5												
		TAM	1,453	130	6.0												
		<i>P</i>				.479											
TEAM ⁵⁶	61	TAM/EXE	4,814					60	1.2 [#]			215	4.5	134	2.8		
		EXE	4,852					77	1.6			293	6.0	227	4.7		
		<i>P</i>								.183			.001		< .001		

Abbreviations: ANA, anastrozole; TAM, tamoxifen; ABCSG, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; TEAM, Tamoxifen Exemestane Adjuvant multinational (trial); EXE, exemestane; [#]Myocardial ischemia/infarction.

En el estudio MA 27 en el que comparó Exemestano con Anastrozol en terapia adjuntiva prolongada se reportaron los siguientes eventos adversos:

1. Eventos adversos agudos no Hematológicos

⁶ Josefsson ML, Leinster SJ,. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. Breast 2010;19(2) :76-83.



NCIC CTG TRIAL MA.27
NON-HEMATOLOGIC ADVERSE EVENTS
ACUTE ADVERSE EVENTS

ADVERSE EVENT	EXEMESTANE Evaluable patients = 1065 Grade *							ANASTROZOLE Evaluable patients = 1018 Grade *						
	1	2	3	4	5	TOTAL (%)	IR**	1	2	3	4	5	TOTAL (%)	IR**
WORST OVERALL GRADE	295	461	121	7		884 (83)	(70)	334	429	109	5		877 (86)	(70)

* Adverse events graded according to CTCAE V3.0
** Considered by investigator to be 'possibly', 'probably' or 'definitely' related to protocol treatment.

2. Eventos Adversos hematológicos

HEMATOLOGIC ADVERSE EVENTS
WORST BY PATIENT

Test	Arm	# Eval Pts	# Tested Pts	Worst Grade				
				0 # (%)	1 # (%)	2 # (%)	3 # (%)	4 # (%)
Hemoglobin	EXEMESTA	991	780	728(93)	50(6)	1(0)	1(0)	
	ANASTROZ	984	761	677(89)	82(11)	2(0)		
	Total	1975	1541	1405(91)	132(9)	3(0)	1(0)	
WBC	EXEMESTA	991	780	704(90)	70(9)	6(1)		
	ANASTROZ	984	758	665(88)	83(11)	10(1)		
	Total	1975	1538	1369(89)	153(10)	16(1)		
Granulocytes	EXEMESTA	991	758	720(95)	31(4)	7(1)		
	ANASTROZ	984	739	690(93)	42(6)	7(1)		
	Total	1975	1497	1410(94)	73(5)	14(1)		
Platelets	EXEMESTA	991	775	752(97)	22(3)			1(0)
	ANASTROZ	984	757	728(96)	26(3)	1(0)	1(0)	1(0)
	Total	1975	1532	1480(97)	48(3)	1(0)	1(0)	2(0)

* Adverse events graded according to CTCAE Version 3.0

3. Eventos adversos relacionados con las pruebas bioquímicas

NCIC CTG TRIAL MA.27
BIOCHEMISTRY ADVERSE EVENTS
WORST BY PATIENT

Test	Arm	# Eval Pts	# Tested Pts	Worst Grade				
				0 # (%)	1 # (%)	2 # (%)	3 # (%)	4 # (%)
Serum Creatinine	EXEMESTA	991	740	680(92)	59(8)	1(0)		
	ANASTROZ	984	726	675(93)	48(7)	3(0)		
	Total	1975	1466	1355(92)	107(7)	4(0)		
Alkaline Phosphatase	EXEMESTA	991	765	677(88)	83(11)	4(1)		1(0)
	ANASTROZ	984	756	673(89)	81(11)	2(0)		
	Total	1975	1521	1350(89)	164(11)	6(0)		1(0)
SGOT (AST)	EXEMESTA	991	766	715(93)	45(6)	5(1)	1(0)	
	ANASTROZ	984	752	703(93)	46(6)	2(0)	1(0)	
	Total	1975	1518	1418(93)	91(6)	7(0)	2(0)	
SGPT (ALT)	EXEMESTA	991	748	677(91)	64(9)	3(0)	4(1)	
	ANASTROZ	984	734	666(91)	63(9)	4(1)	1(0)	
	Total	1975	1482	1343(91)	127(9)	7(0)	5(0)	
Hypocalcemia	EXEMESTA	991	860	840(98)	20(2)			
	ANASTROZ	984	843	823(98)	17(2)	3(0)		
	Total	1975	1703	1663(98)	37(2)	3(0)		
Hypercalcemia	EXEMESTA	991	860	785(91)	74(9)	1(0)		
	ANASTROZ	984	843	771(91)	72(9)			
	Total	1975	1703	1556(91)	146(9)	1(0)		

* Adverse events graded according to CTCAE Version 3.0



4. Eventos adversos serios

Eventos adversos serios

Grado		Exemestano	Anastrozol
1	Leve	12	12
2	Moderada	66	65
3	Severa	141	134
4	Peligra la vida o discapacidad	38	43
5	Relacionada a muerte	5	6

2.3 COSTO

<i>Medicamento</i>	<i>Dosis/día</i>	<i>Costo/día</i>	<i>Costo/año</i>	<i>Costo incremental</i>
		<i>S/.</i>	<i>S/.</i>	<i>S/.</i>
Exemestano 25mg	25mg	16,63	6 069,95	5 996,95
Tamoxifeno 20mg	20mg	0,2	73	
Anastrozol 1mg	1mg	0,2	73	

01 tableta de Exemestano equivale en costos a 83 tabletas de Anastrozol

2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID, para el medicamento se han encontrado los siguientes Registros Sanitarios (RS)⁷.

Exemestano 25mg: 02 RS vigentes

Anastrozol 1mg: 07 RS vigentes

Tamoxifeno 20mg: 04 RS (03 vigentes y 01 vencido)

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Exemestano 25mg tableta, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. El análisis de eficacia y seguridad para Anastrozol y Exemestano muestra que ambos son similares existiendo diferencia marcada en costos.

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.

⁷ DIGEMID.MINSA.SIDIGEMID. Diciembre del 2012