

**INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Exemestano 25mg tableta
Indicación específica:	Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que hayan progresado al tratamiento de inhibidores de aromatasa de tipo no esteroideo
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	No especifica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Exemestano
Formulación propuesta para inclusión	Exemestano 25mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Cuenta con 05 registro sanitario
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿El exemestano será eficaz y seguro en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que hayan progresado al tratamiento de inhibidores de aromatasa de tipo no esteroideo?

P	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásicos con receptores hormonales positivos que hayan progresado al tratamiento de inhibidores de aromatasa de tipo no esteroideo
I	Exemestano después de progresión a anastrozol / letrozol
C	Quimioterapia después de progresión a anastrozol / letrozol
O	Sobrevida global, sobre vida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Febrero 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso marzo 2017.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta marzo del 2017

Términos de Búsqueda

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	(("exemestane" [Supplementary Concept]) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] AND Humans[Mesh])) AND (((((((("Paclitaxel"[Mesh]) AND "gemcitabine" [Supplementary Concept])) OR "vinorelbine" [Supplementary Concept]) OR "Capecitabine"[Mesh]) OR "Taxoids"[Mesh]) OR "Anthracyclines"[Mesh]) = 07 estudios (("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Aromatase Inhibitors"[Mesh]) AND "exemestane after progression on non-steroidal aromatase inhibitors " = 09 estudios	Ninguno se selecciono Se seleccionaron 02 estudios: Beresford 2011 Revisión sistemática <u>Bertelli 2005 estudio observacional</u>

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El Cáncer Mamario Invasor (CMI) ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer entre el género femenino a nivel mundial. La tasa de incidencia es de 124/100,000, con una edad media de aparición de 61 años. El 60% de los pacientes tiene enfermedad localizada, 33% regional y 5% metastásica al diagnóstico, con una supervivencia global de 89% a los 5 años⁴.

Cáncer de mama avanzado (ABC) comprende tanto a nivel local avanzado (LABC) y el cáncer de mama metastásico (MBC). Aunque el MBC es tratable, sigue siendo una enfermedad incurable con una mediana global de supervivencia de aproximadamente de 2-3 años y una supervivencia de 5 años.⁵ Los pacientes con cáncer de mama metastásico que tienen tumores con receptores hormonales positivo representan más del 60 -75%.⁶

Las tres opciones terapéuticas en la enfermedad metastásica son la quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia biológica. La terapia hormonal está indicada únicamente en pacientes con expresión de receptores hormonales, la quimioterapia beneficia tanto a pacientes con presencia de receptor hormonal positivo como aquellos casos receptor negativo. Las pacientes que expresan receptor HER2 se benefician de terapia dirigida anti HER 2. En pacientes receptor hormonal positivo se recomienda la terapia endocrina como primera línea de tratamiento. En términos generales la quimioterapia presenta mayor toxicidad que la terapia hormonal pero la respuesta clínica con terapia endocrina puede tardar un poco más en aparecer por lo cual ante la necesidad de alivio rápido de síntomas se prefiere el uso de quimioterapia citotóxica⁷.

En la terapia hormonal la mayoría de estos fármacos bloquean la unión del estrógeno a su receptor o reducen las concentraciones de estrógeno tumorales y séricas. La respuesta inicial positiva al tratamiento endocrino es una buena indicación para el uso de un tratamiento endocrino de segunda e incluso de tercera línea hasta que la enfermedad se convierta en una hormona resistente. La variable predictiva más importante de la respuesta al tratamiento hormonal es el estado de los receptores de estrógeno del tumor original⁸.

En la siguiente se muestra la terapia hormonal:

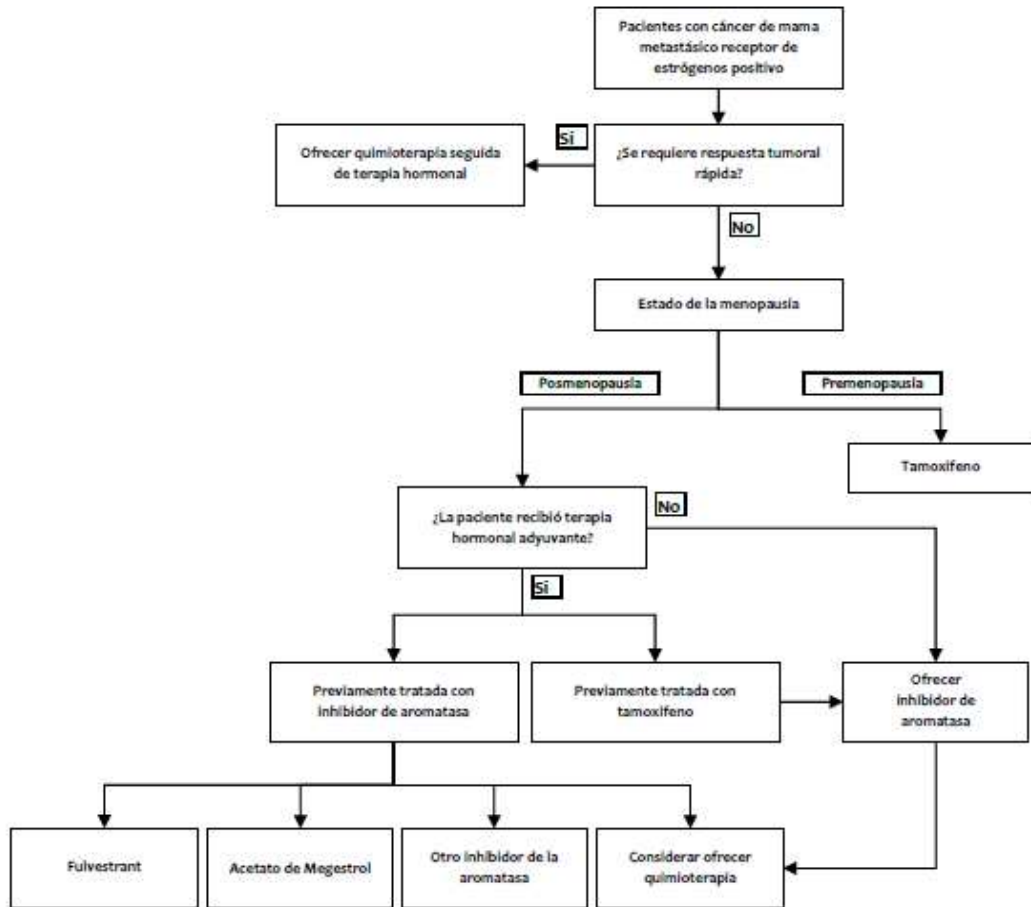
⁴ Guía Diagnóstico. 2013. Oncología 111. Cáncer de Mama. Versión 1. 2013. México.

⁵ Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Winer E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals Of Oncology: Official Journal Of The European Society For Medical Oncology* [serial on the Internet]. (2017, Feb 19), [cited April 20, 2017]; Available from: MEDLINE Complete.

⁶ Kim S, Park I, Lee H, Lee K, Nam B, Ro J. Efficacy of exemestane after nonsteroidal aromatase inhibitor use in metastatic breast cancer patients. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention: APJCP* [serial on the Internet]. (2012), [cited March 7, 2017]; 13(3): 979-983. Available from: MEDLINE Complete.

⁷ Guía de práctica Clínica (IETS) 2013. Para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Instituto Nacional de cancerología ESE

⁸ Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.pub3

Cáncer de mama metastásico: terapia hormonal

Este algoritmo fue tomado y adaptado de la Guía de práctica clínica de NICE para cáncer de mama avanzado (3).

Las terapias endocrinas para la enfermedad recurrente / estadio IV en mujeres posmenopausicas incluyen los inhibidores de la aromatasa no esteroideos (anastrozol y letrozol); Inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestano); moduladores de receptores de estrógeno (tamoxifeno o toremifeno); receptores de estrógenos reguladores negativos (fulvestrant); progestano (acetato de megestrol); andrógenos (fluoximesterona); y dosis alta de estrógeno (etinilestradiol) y recientemente varias terapias combinadas con agentes novedosos como exemestano con everolimus, palbociclib en combinación con fulvestrant, y palbociclib con letrozol⁹.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO¹⁰**a. Farmacodinamia**

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenodiona. En las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasa en

⁹ NCCN: National Comprehensive cancer network [Internet] Invasive Breast Cancer. NCCN Guideline Version 2.2016; 2016[cited 2016; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Aromasin (Exemestano). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; marzo del 2017. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>



los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas.

b. Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de exemestano comprimidos, el exemestano se absorbe rápidamente.

Distribución

La cinética es lineal y la vida media de eliminación terminal es de 24 h. La unión a proteínas plasmáticas es del 90% y es independiente de la concentración. El exemestano y sus metabolitos no se unen a los glóbulos rojos.

Eliminación

El exemestano se metaboliza por oxidación del grupo metileno en la posición 6 por el isoenzima CYP3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto por la aldocetoreductasa seguido por conjugación. El aclaramiento del exemestano es de aproximadamente 500l/h, no corregido por la biodisponibilidad oral.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed¹¹

Dynamed en la terapia de progresión de cáncer de mama avanzado o metastásico después del tratamiento de primera línea consideran al exemestano y fulvestrant.

Uptodate¹²

Uptodate en el tratamiento de cáncer de mama metastásico receptores positivos indican lo siguiente:

- Para los pacientes con progresión de la enfermedad tras la terapia endocrina de primera línea, el tratamiento de segunda línea es una opción razonable, siempre que sean candidatos apropiados para la terapia endocrina.
- En mujeres posmenopáusicas mencionan que faltan ensayos clínicos para tratar la secuencia óptima de la terapia en la segunda línea y ajustes subsecuentes. Las opciones disponibles para la segunda línea incluyen la administración de resistencia no cruzada de inhibidores de aromatasa (IA), tamoxifeno, fulvestrant, fulvestrant más palbociclib, o terapia endocrina más un inhibidor blanco de la Rapamicina en mamíferos (mTOR) everolimus; para la elección de uno de estos medicamentos debería basarse en el tratamiento previo.
- La administración de exemestano en segunda línea después de la progresión a un inhibidor de aromataza no esteroideo (anastrozol o letrozol) fue evaluada en una revisión sistemática en la que el ORR (tasa de respuesta objetiva) tiene un rango de 2 a 26% con un beneficio clínico que varía de 12 a 55%.

¹¹ Endocrine Therapy for breast cancer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>. Actualización febrero del 2017. VERSIÓN 42.

¹² Naughton M, Xma C. Uptodate. Treatment approach to metastatic hormone receptor positive breast cancer: Endocrine therapy. Versión 42. [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

**Best Practice¹³**

El Best practice indica que en pacientes receptores positivos de estrógenos y/o progesteronas con metástasis en el tejido o hueso (sin metástasis visceral), consideran al exemestano más everolimus cuando han progresado después de haber sido tratado previamente con IA.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**REINO UNIDO (2014)¹⁴**

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) en su guía Cáncer de mama avanzado: diagnóstico y tratamiento, recomiendan que se realicen ensayos clínicos para investigar la terapia endocrina más eficaz para mujeres posmenopáusicas con tumores receptores hormonales positivos que progresan con el tratamiento de un inhibidor de aromatasa.

COLOMBIA (2013)¹⁵

El Ministerio de Salud y Protección Social en su Guía de Práctica Clínica para la de detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama; en lo que se refiere al cáncer de mama metastásico o recurrente después de la falla a inhibidores de aromatasa (IA) recomiendan considerar las opciones disponibles que incluyen otro inhibidor de aromatasa con mecanismo de acción diferente, fulvestrant y acetato de megestrol (Recomendación fuerte).

EUROPA (2016)¹⁶

La sociedad Europea de Oncología Médica – ESMO en su guía de práctica clínica sobre cáncer de mama avanzado indican que la secuencia óptima de los agentes endocrinos después del tratamiento de primera línea es incierta y depende que agente fueron usados en el adyuvancia (neo) y los distintos esquemas de primera línea. Las opciones disponibles incluyen: un Inhibidor de aromatasa, tamoxifeno, fulvestran + palbociclib, IA + everolimus, tamoxifeno + everolimus, fulvestrant, acetato de megestrol y estradiol (Nivel de evidencia 1A)

EEUU (2016)¹⁷

La sociedad Americana clínica oncológica (ASCO) en su guía de terapia endocrina en cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo indican que el exemestano y everolimus pueden ser ofrecidos a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo luego de un tratamiento previo con IAs no esteroideos con o sin quimioterapia previa, considerando que solo

¹³ Sauter E, Freter C. Metastatic breast cancer. BMJ Best Practice. Última actualización setiembre 2015. Fecha de consulta: marzo 2017. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

¹⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Número 81. 2014

¹⁵ Guía de práctica Clínica (IETS), para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Instituto Nacional de cancerología ESE. 2013

¹⁶ Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Winer E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals Of Oncology: Official Journal Of The European Society For Medical Oncology [serial on the Internet]. (2017, Feb 19), [cited April 20, 2017]; Available from: MEDLINE Complete.

¹⁷ Rugo H, Rumble R, Macrae E, Barton D, Connolly H, Burstein H, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (2016, Sep 1), [cited May 2, 2017]; 34(25): 3069-3103. Available from: MEDLINE Complete



demonstró una mejora en la sobrevida libre de progresión pero no en la sobrevida global.

c. EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA

ALEMANIA (2016)¹⁸

El Instituto de Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud (IQWiG), en su evaluación de los inhibidores de aromatasa en mujeres con cáncer de mama; señala que el tratamiento de segunda línea en cáncer mama avanzando después de tratamiento antiestrogenos (tamoxifeno) pueden utilizarse cualquiera de los tres fármacos como anastrozol, exemestano y letrozol; sin embargo ninguno de los estudios de los tres fármacos fueron relevantes sobre los beneficio para dicho tratamiento. Por lo tanto, no hay evidencia de un beneficio del tratamiento de segunda línea con inhibidores de la aromatasa con cáncer de mama avanzado. Como no se ha establecido el beneficio de un tratamiento de segunda línea, los resultados de los estudios comparativos entre los inhibidores de aromatasa tan solo tienen una menor importancia. A partir de los datos disponibles no hay evidencia de beneficio o daño adicional entre los inhibidores de aromatasa.

Para el tratamiento de tercera línea no se identificó ningún estudio pertinente. No hay por tanto una evidencia de un beneficio con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de tercera línea en cáncer de mama avanzado.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS y METAANALISIS

No se encontraron revisiones sistemáticas o metaánalisis que comparen exemestano con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico que progresaron a anastrozol/letrozol; sin embargo, se encontró una revisión sistemática que incluye un estudio abierto comparativo de progresión a exemestano que secuencialmente se administraron el anastrozol o letrozol versus progresión a anastrozol/letrozol que secuencialmente se administraron al exemestano que se analizará en la sección de Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Beresford M (2011)¹⁹, realizaron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados que evaluaran el grado de la resistencia cruzada, la eficacia y seguridad de los inhibidores de aromatasa no esteroideos (NIAS) e inhibidores de aromatasa esteroideos (IAS) en forma secuencial o como tercera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico avanzado. Los pacientes habían progresado a una terapia adyuvante anterior como terapia de primera línea o segunda línea (NIAs/IAS) y que habían recibido dos regímenes que consisten en aminoglutemida, anastrozol, letrozol y/o exemestano. Se incluyeron 10 estudios que cumplían criterios de inclusión; de los cuales un solo estudio fue aleatorizado [5]. Los otros nueve estudios eran estudios no aleatorios comparativos [6 -8] o estudios de un solo brazo [9 - 14]. Los principales resultados de eficacia fueron beneficio clínico, respuesta completa y respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad progresiva y tasa de respuesta global.

¹⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (IQWiG). Inhibidores de Aromatasa en mujeres con cáncer de mama. Versión 1. N°. 437. 2016

¹⁹ Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. Clinical Oncology (Royal College Of Radiologists (Great Britain)) [serial on the Internet]. (2011, Apr), [cited March 7, 2017]; 23(3): 209-215. Available from: MEDLINE Complete.



Eficacia de un SAI después de un NSAI:

El beneficio clínico del exemestano después de NSAI (nueve estudios) varió de 12% a 55%, la respuesta completa a exemestano después de NSAI (6 estudios) varió de 0 a 6%, la respuesta parcial (6 estudios) osciló entre el 2% y el 23%, la tasa de respuesta global (6 estudios) varió de 2% a 26%, enfermedad estable \geq 24 semanas con exemestano (7 estudios) varió del 10% al 47%; así como el tiempo de progresión con exemestano (tres estudios) osciló entre 3,7 y 5,2 meses.

Eficacia de NSAI después de SAI (un estudio):

El beneficio clínico de NSAI después de SAI era 55%.

Los autores concluyeron que el cambio de un NSAI a SAI en pacientes con cáncer metastásico puede ser una opción razonable.

University of York (CRD)²⁰ (2017)

La CRD, critica este estudio y observaron que la revisión abordó una pregunta bien definida en cuanto a los participantes, intervenciones, el diseño del estudio y los resultados relevante. La base de datos fueron buscados en estudios publicados en inglés y aparentemente los estudios no publicados no fueron considerados y algunos estudios relevantes se perdieron. No se informaron los términos de búsqueda, por lo que la calidad de la búsqueda es incierto. El sesgo de publicación no ha sido evaluado. Sin evaluación formal de la validez lo realizado y la poca información relevante no han permitido la evaluación de la calidad del estudio.

Hubo una aparente discrepancia entre los criterios de inclusión reportados (ensayos clínicos controlados aleatorizados y no aleatorizados) y la mayoría fueron estudios observacionales no controlados con población pequeña y solo un estudio fue controlado y aleatorizado. Esta revisión fue financiada por Pfizer Ltd y dos de los autores eran empleados de la empresa.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que compare exemestano con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico que progresaron a anastrozol/letrozol; sin embargo, se encontró un estudio abierto comparativo de progresión a exemestano que secuencialmente se administraron el anastrozol o letrozol versus progresión a anastrozol/letrozol que secuencialmente se administraron al exemestano

Bertelli et al, (2005)²¹ realizaron un estudio abierto, multicéntrico, no aleatorizado en 64 pacientes con cáncer de mama avanzado (metastásico o inoperable) postmenopáusica receptores positivos o desconocidos, ECOG de 0-3, con expectativa de vida \geq 3 meses. Se permitieron el ingreso de pacientes con quimioterapia o radioterapia y el uso de tamoxifeno. En la siguiente tabla se muestra la característica demográfica de los pacientes:

²⁰ University of york. Centre for Reviews and Dissemination. 2017. A A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer

²¹ Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Leonard R, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology [serial on the Internet]*. (2005), [cited March 6, 2017]; 69(6): 471-477. Available from: MEDLINE Complete.



Tabla 1. Patient characteristics at baseline

Total number of patients	64
Age, years	
Median	67
Range	47–86
ECOG performance status, n (%)	
0	31 (48.4)
1	23 (35.9)
2	6 (9.4)
3	2 (3.1)
Unknown	2 (3.1)
Disease free interval, months	
Median	26.0
Range	0–215
Hormone receptor status, n (%)	
Positive	51 (79.7)
Unknown	13 (20.3)
Node-positive at diagnosis, n (%)	
Positive	34 (53.1)
Unknown	16 (25.0)
Previous tamoxifen, n (%)	
No	11 (17.2)
Adjuvant	28 (43.8)
For advanced disease	28 (43.8)
Previous chemotherapy, n (%)	
Adjuvant	24 (37.5)
For advanced disease	31 (48.4)
Dominant site of disease, n (%)	
Bone	26 (40.6)
Viscera	24 (37.5)
Soft tissue	14 (21.9)
Previous anti-aromatase treatment, n (%)	
None	40 (62.5)
Non-steroidal	23 (35.9)
Steroidal	1 (1.6)

Los pacientes se estratificaron en tres grupos:

- Grupo A: pacientes que no habían recibido previamente una anti-aromatasa e iniciaron el exemestano 25 mg una vez al día.
- Grupo B: pacientes que habían recibido exemestano o formestano y luego iniciaron letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg una vez al día,
- Grupo C: Los pacientes que hayan recibido previamente letrozol o anastrozol y después exemestano 25 mg una vez al día.

El objetivo primario fue la tasa de beneficio clínico (CB) que se define como la proporción de pacientes que obtienen una tasa de respuesta completa (CR) o una respuesta parcial (PR) o enfermedad estable (SD) de una duración ≥ 24 semanas. El objetivo secundario fue el tiempo hasta la progresión (TTP) y sobrevida global (OS).

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Table 2. Response

	Group A exemestane	Group B letrozole/ anastrozole after exemestane	Group C exemestane after letrozole/ anastrozole
Patients	40	18	23
Response, n (%)			
Complete response	0	2 (11.1)	0
Partial response	11 (27.5)	2 (11.1)	2 (8.7)
Stable disease	18 (45.0)	9 (50.0)	9 (39.1)
Progressive disease	11 (27.5)	5 (27.8)	11 (47.8)
Not evaluable	0	0	1 (4.3)
SD ≥ 24 weeks	16 (40.0)	6 (33.3)	8 (34.8)
Clinical benefit	27 (67.5)	10 (55.6)	10 (43.5)

Clinical benefit = CR + PR + [SD ≥ 24 weeks].



- En el Grupo A: La tasa de CB fue de 67.5% (IC 95% 52.9-82.0%) con una mediana de TTP de 9.6 meses y una mediana de OS de 29.7 meses
- En el Grupo B: la tasa de CB fue de 55,6% (IC 95%: 32,6-78,5%), con una mediana de TTP de 9,3 meses. Como el principalmente componente de este grupo pertenecían al grupo A, la mediana de OS fue superponible de 29.7 meses.
- En el Grupo C: La tasa de CB fue de 43.5% (95% IC 23.2–63.7%), con una mediana de TTP de 5.1 meses y una mediana de OS de 27.2 meses.

Los autores concluyeron que el exemestano es activo después de un fallo previo a letrozol o anastrozol, y en el caso de pacientes que recibieron previamente exemestano como primer agente y a su vez progresaron pueden tener un beneficio adicional con anastrozol o letrozol.

Según lo observado la apreciación crítica muestra que es un estudio observacional con pequeña muestra lo cual brinda evidencia baja calidad.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos que comparen exemestano con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásicos que progresaron a anastrozol o letrozol, sin embargo se encontró una revisión sistemática que evalúa la seguridad de exemestano en pacientes con cáncer de mama metastásico que progresaron a anastrozol/letrozol.

a. REVISIONES SISTEMATICAS

En la revisión de Beresford et al²², informaron que 6 estudios reportaron eventos adversos y eventos adversos serios. La proporción de pacientes que informaron eventos adversos osciló entre el 24% al 77%. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, fatiga, bochornos, mareos, debilidad, sudoración, síntomas androgénicos y edema periférico que reportaron en los estudios. Los eventos adversos graves relacionados con las drogas fueron reportados por un estudio con una frecuencia de 1%, aunque ningún paciente falleció como consecuencia de un evento adverso grave.

b. VIGIACCES²³

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2000 hasta febrero 2017 se reportaron 5691 tipos de sospechas de reacciones adversas con el uso de exemestano divididos de la siguiente forma:

²² Beresford M, Tumur I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clinical Oncology (Royal College Of Radiologists (Great Britain))* [serial on the Internet]. (2011, Apr), [cited March 7, 2017]; 23(3): 209-215. Available from: MEDLINE Complete

²³ WHO VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	2019
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1310
Trastornos gastrointestinales	1131
Trastornos del sistema nervioso	989
Investigaciones	896
Piel y tejido subcutáneo	875
Neoplasias (quistes y pólipos) benignas, malignas y no especificadas	860
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	712
Infecciones e infestaciones	549
Trastornos vasculares	512
Trastornos psiquiátricos	427
Metabolismo y desordenes de nutrición	395
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	389
Desordenes de la sangre y del sistema linfático	285
Trastornos cardíacos	268
Trastornos oculares	224
Trastornos hepato biliarios	207
Sistema reproductor y trastorno mamario	176
Trastorno renal y urinario	169
Trastornos del sistema inmune	112
Trastornos auditivos y laberintitis	74
Trastorno endocrino	43
Problemas con el producto	39
Procedimientos quirúrgicos y médicos	36
Circunstancia social	29
Congénita, familiar y trastornos genéticos	6

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de cáncer de mama en el Perú²⁴ y proyección de población INEI – 2018²⁵, siendo 9005 casos anuales estimados para el país para el año 2018.

Teniendo en cuenta la clasificación histológica²⁶, estadio clínico al diagnóstico²⁷ y afiliación al Seguro Integral de Salud²⁸ (SIS) a junio del 2017, se obtendría 675 casos al año.

Medicamento	Dosis	Costo unitario ²⁹ (S/)	Costo/tratamiento anual (S/)	Costo total por casos estimados (S/)
Exemestano 25mg tableta	Una vez al día	9.32	S/ 3 401.8	S/ 2 296 215.00

²⁴ Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS)

²⁵ Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

²⁶ C. Vallejos et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian Hospital Database. Clinical Breast Cancer 2010

²⁷ Información de Cáncer por estadio clínico. FISSAL. Enero – 2016

²⁸ Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

²⁹ INEN. DIGEMID/DAUS. Acceso de Medicamentos. Precio de adquisición y operación de PF,DM Y PS. Precio de diciembre 2016. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ³⁰	AEMPS ³¹
Exemestano 25mg tableta	<p>Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo que han recibido de 2 a 3 años tamoxifeno y son cambiados a exemestano para completar 5 años consecutivos de terapia hormonal adyuvante.</p> <p>Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas quienes la enfermedad ha progresado después de la terapia de tamoxifeno</p>	<p>Exemestano está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo y tras 2 a 3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno.</p> <p>Exemestano está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con antiestrógenos. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativo</p>

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos³² En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento exemestano 25mg tableta.

c. PNUME

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³³ no se encuentra incluido el medicamento exemestano 25mg tableta.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento Exemestano 25mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluir a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que han progresado a una línea de tratamiento con un inhibidor de aromatasa tipo no esteroideo, debido a que la evidencia encontrada es de baja calidad.

³⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [febrero del 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Aromasin (Exemestano). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; marzo del 2017]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

³² WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

³³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: FEBRERO 2017