



## INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión de la lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
<b>Solicitante:</b>	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

<b>Medicamento solicitado:</b>	Exemestano 25mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Pacientes con cáncer de mama en estadio temprano o localmente avanzado con receptores hormonales positivos que han recibido tratamiento adyuvante con un inhibidor de aromatasa
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	No especifica

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Internacional:</b>	<b>Común</b>	Exemestano
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>		Exemestano 25mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>		Cuenta con 05 registro sanitario
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>		-----

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿El exemestano en terapia extendida será más eficaz y seguro en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano o localmente avanzado con receptores hormonales positivos que han recibido tratamiento adyuvante con un inhibidor de aromatasa?

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (temprano y localmente avanzado) con receptores hormonales positivos que hayan recibido tratamiento adyuvante con un inhibidor de aromatasa por lo menos 5 años
<b>I</b>	Anastrozol/letrozol por 5 años luego terapia extendida con exemestano
<b>C</b>	Anastrozol/letrozol por 5 años luego terapia extendida con placebo
<b>O</b>	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2017.

<sup>2</sup> 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.



**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 Haynes<sup>3</sup> 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 y control, 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 y 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.

**Términos de Búsqueda**

**Fecha de búsqueda:** La búsqueda sistemática fue realizada hasta febrero del 2017

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	((“postmenopausal hormone receptor-positive breast cáncer” OR (“Breast Neoplasms”[Mesh]) AND “Postmenopause”[Mesh]) OR “advanced breast cancer” OR “early breast cancer”) AND (“adjuvant therapy nonsteroidal aromatase inhibitors” AND “extended therapy exemestane”) AND “anastrozole” [Supplementary Concept]) OR “letrozole” [Supplementary Concept]) OR (((“Treatment Outcome”[Mesh]) AND “exemestane” [Supplementary Concept])) AND “Breast Neoplasms”[Mesh]))  Filtros: Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, observational study : 233	No se seleccionó ningún estudio

<sup>3</sup> 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 Invasivo (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 años<sup>4</sup>.

El tratamiento endocrino elimina la influencia del estrógeno sobre las células cancerosas, lo que previene el crecimiento y la diseminación de las mismas; además, se ha demostrado que mejora la supervivencia en el cáncer de mama precoz. Los primeros métodos de tratamiento consistían en la ablación quirúrgica de órganos endocrinos pero estos procedimientos se han reemplazado en gran parte por tratamientos hormonales efectivos<sup>5</sup>.

La mayoría de los tratamientos endocrinos bloquean la unión del estrógeno a su receptor o reducen las concentraciones de estrógeno tumorales y séricas<sup>6</sup>. La terapia hormonal adyuvante mejora significativamente el resultado de los pacientes con cáncer de mama de estadio I- III resecables que tienen receptores hormonales positivo. Durante muchos años, el tamoxifeno como adyuvante ha sido la terapia estándar para este tipo de cáncer, pero la introducción de inhibidores de aromatasas (IAs) de tercera generación ha desafiado la preferencia del tamoxifeno<sup>7</sup>. Actualmente las recomendaciones sobre terapia adyuvante de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama hormonal receptor positivo temprano incluyen el uso de una IA bajo 3 estrategias de tratamiento que incluyen<sup>8</sup>:

- Los IAs durante 5 años como terapia alternativa al tamoxifeno en la terapia primaria de cáncer de mama (tratamiento inicial)
- El uso de un IAs después de una terapia de tamoxifeno de 2-3 años hasta que se alcance una duración total de la terapia de 5 años (terapia secuencial / de cambio)
- El uso de un IAs (anastrozol, letrozol, exemestano) después de 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno en pacientes sin recidiva (terapia adyuvante extendida).

La justificación para evaluar los inhibidores de la aromatasas en terapia extendida se basa en la observación de que los receptores de estrógenos (ER) continúan exhibiendo un riesgo residual significativo de recidiva y muerte después de los primeros 5 años de tamoxifeno. En el análisis general de Oxford, más de la mitad de las recurrencias y más de dos tercios de las muertes en pacientes tratados con tamoxifeno ocurre después de los 5 primeros años de seguimiento<sup>9</sup>.

<sup>4</sup> Guía Diagnóstico. 2013. Oncología 111. Cáncer de Mama. Versión 1.2013. México.

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> Mamounas E, Jeong J, Wickerham D, Smith R, Ganz P, Wolmark N, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (2008, Apr 20), [cited February 20, 2017]; 26(12): 1965-1971. Available from: MEDLINE Complete.

<sup>8</sup> Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment (Winchester, England) [serial on the Internet]. (2007, July), [cited June 7, 2017]; 11(26): iii. Available from: MEDLINE Complete.

<sup>9</sup> Mamounas E, Jeong J, Wickerham D, Smith R, Ganz P, Wolmark N, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (2008, Apr 20), [cited February 20, 2017]; 26(12): 1965-1971. Available from: MEDLINE Complete.



Según una revisión de la literatura existen varios estudios con terapia extendida de inhibidores de aromatasas (IA) con respecto a la duración óptima, uso intermitente versus uso continuo y beneficio después de haber usado IA durante los primeros 5 años de tratamiento. Estos estudios se encuentran en curso y se muestran en la siguiente tabla<sup>10</sup>

**Table 5 Ongoing clinical trials of extended aromatase inhibitor therapy**

Study	Number	Population (treatment received pre-enrollment)	Arms at random assignment	Study number
MA.17R	1,918	Prior 4.5-6 years of AI, with or without prior T <sup>a</sup> Completed AI ≤2 years prior random assignment	L (5 years) versus placebo (5 years)	NCT00754845
SALSA	3,486	Any endocrine therapy (5 years)	A (5 years) versus A (2 years)	NCT00295620
LEAD	4,050	T (4-6 years)	L (5 years) versus L (2-3 years)	NCT01064635
DATA	1,900	T (2-3 years)	A (6 years) versus A (3 years)	NCT00301457
NSABP-B42	3,966	AI or T→AI <sup>b</sup> (to 5 years)	L (5 years) versus placebo (5 years)	NCT00382070
SOLE	4,800	Any endocrine therapy <sup>c</sup> (5 years)	L (5 years) versus intermittent <sup>d</sup> L (5 years)	NCT00553410

<sup>a</sup>Including as part of MA.17. <sup>b</sup>Tamoxifen must have been up to 3 years and may not have been given during years 4 and 5 of the 5 years of adjuvant hormonal therapy. <sup>c</sup>Must have completed 4 to 6 years of prior selective estrogen receptor modulators or aromatase inhibitors (AIs), or a sequential combination of both. When calculating 4 to 6 years, neoadjuvant endocrine therapy should not be included. <sup>d</sup>Intermittent: 48 months over 5 years: 4 × 9 months (9 months followed by 3-month treatment-free interval in years 1 to 4, at least 36 months) plus 1 × 12 months in years 5 at least 48 months. →, switch to; A, anastrozole; DATA, Different Durations of Anastrozole after Tamoxifen trial; L, letrozole; LEAD, Letrozole Adjuvant Therapy Duration trial; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; SALSA, Secondary Adjuvant Long-term Study with Arimidex trial; SOLE, Study of Letrozole Extension trial; T, tamoxifen.

## V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO<sup>11</sup>

### a. Farmacodinamia

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasas 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 aromatasas en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasas 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 500 l/h, no corregido por la biodisponibilidad oral.

<sup>10</sup> Schiavon G and Smith I. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer Research 2014, 16 (2):206

<sup>11</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Aromasin (Exemestano). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; febrero del 2017]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>



## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### **Uptodate<sup>12</sup>:**

Uptodate, con respecto a la terapia endocrina para cáncer de mama receptores positivos hormonales positivos no metastásico señala lo siguiente:

- En mujeres que reciben terapia endocrina adyuvante, se recomienda por lo menos cinco años de tratamiento continuo (Grado 1A). En el caso de mujeres con mayor riesgo de enfermedad (por ejemplo,  $\geq T3$  o ganglios linfáticos positivos), sugieren cinco años adicionales de tratamiento endocrino, especialmente para aquellos que son tratados solo con tamoxifeno que aquellos que son tratados con un IAs. En pacientes con enfermedad de menor riesgo que toleran bien el tratamiento y si se desea minimizar el riesgo de nuevos cánceres de mama, sugieren una terapia endocrina extendida.
- La terapia endocrina adyuvante reduce la recurrencia del cáncer de mama y la mortalidad por cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama no metastásico receptor positivo de hormona. Los IAs resultan una reducción más sustancial en las tasas de recurrencia durante el tratamiento y menor mortalidad por cáncer de mama durante o después del tratamiento comparado al tamoxifeno.

#### **Dynamed<sup>13</sup>**

Dynamed en terapia endocrina para cáncer de mama señala lo siguiente:

- Para el cáncer de mama en mujeres premenopausicas en etapa temprana considerar la terapia extendida con un inhibidor de aromatasa después de completar por 5 años con tamoxifeno, considerando que el inicio de la menopausia está confirmada (NZGG Grade A)
- Los inhibidores de aromatasa son considerados como terapia estándar en cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas receptores hormonales positivos en los siguientes casos:
  - Puede administrarse como terapia hormonal coadyuvante inicial o secuencialmente después del tratamiento con tamoxifeno.
  - La eficacia y seguridad del uso extendido (> 5 años) no está establecido.

#### **Best Practice<sup>14</sup>**

Best practice indica que en mujeres con cáncer de mama con receptor de estrógeno y/o progestágeno positivo y postmenopausia confirmada, se pueden beneficiar con una terapia endocrina extendida con un inhibidor de aromatasa después de haber completado por 5 años con tamoxifeno.

<sup>12</sup> Pritchard K. Adjuvant endocrine therapy for nonmetastatic, hormone receptor positive breast cancer. UpToDate® (version 68). [Internet]. [Fecha de consulta: FEBRERO 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>13</sup> Endocrine Therapy for breast cancer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de actualización: febrero 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>14</sup> CascettaK, Tiersten a. Primary invasive breast cancer. BestPractice [Internet]. Actualizado Febrero 10 ,2017. [Consultado febrero del 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

**Ongoing****Patient group****Tx line****Treatment**

women: oestrogen receptor (OR)-positive  
and/or progesterone receptor  
(PR)-positive

- completed 5 years of tamoxifen:  
now confirmed post-menopausal

1st

**endocrine (aromatase-inhibitor) therapy**

» Results from the MA.17 trial indicate that patients with OR- and/or PR-positive breast cancer, who have completed a full 5 years of tamoxifen therapy and are confirmed to be post-menopausal, are likely to benefit from extended adjuvant endocrine therapy with an aromatase inhibitor for 5 additional years.[169]

**Primary options**

» exemestane: 25 mg orally once daily

**OR**

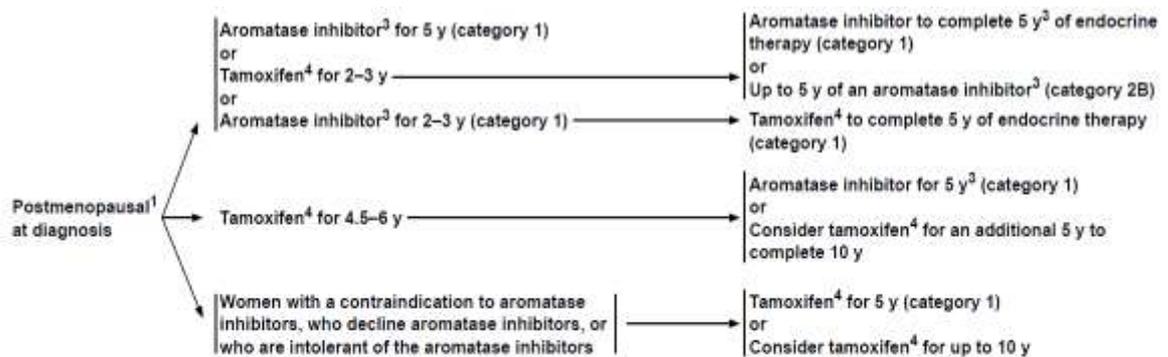
» anastrozole: 1 mg orally once daily

**OR**

» letrozole: 2.5 mg orally once daily

**b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA****EE.UU (2016)<sup>15</sup>**

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su guía de práctica clínica de cáncer de mama, recomiendan en mujeres postmenopáusicas como terapia adyuvante las siguientes alternativas:



<sup>1</sup>See Definition of Menopause (BINV-M).

<sup>2</sup>Aromatase inhibitor or tamoxifen for 5 y plus ovarian suppression should be considered, based on SOFT and TEXT clinical trial outcomes, for premenopausal women at higher risk of recurrence (ie, young age, high-grade tumor, lymph node involvement, Pagani, NEJM 2014, Prudence, NEJM 2014). Survival data still pending.

<sup>3</sup>The panel believes the three selective aromatase inhibitors (ie, anastrozole, letrozole, exemestane) have shown similar anti-tumor efficacy and toxicity profiles in randomized studies in the adjuvant and preoperative settings. The optimal duration of aromatase inhibitors in adjuvant therapy is uncertain.

<sup>4</sup>Some SSRIs like fluoxetine and paroxetine decrease the formation of endoxifen, 4-OH tamoxifen, and active metabolites of tamoxifen, and may impact its efficacy. Caution is advised about coadministration of these drugs with tamoxifen. However, citalopram and venlafaxine appear to have minimal impact on tamoxifen metabolism. At this time, based on current data the panel recommends against CYP2D6 gene testing for women being considered for tamoxifen therapy. Coadministration of strong inhibitors of CYP2D6 should be used with caution.



## EUROPA (2015)<sup>16</sup>

La sociedad Europea de Oncología Médica – ESMO en su guía de práctica clínica sobre cáncer de mama primario indican que en el manejo de la enfermedad local/locoregional en mujeres posmenopáusicas: los IAs (esteroideos/no esteroideos) y tamoxifeno son opciones válidas. Los IAs permiten la prolongación de la supervivencia libre de la enfermedad, sin repercusiones significativas sobre la supervivencia global (OS) (1% - 2%), dependiendo de la elección de una opción inicial o una estrategia secuencial [I, B]. Puede utilizarse como inicio un IA, otro uso es después de 2 – 3 años de tamoxifeno y continuar con un IA, así como una terapia extendida con IAs (anastrozol o letrozol) después de 5 años con tamoxifeno. No hay ningún beneficio probado para el uso rutinario de inhibidores de la aromatasa por > 5 años.

## REINO UNIDO (2017)<sup>17</sup>

El instituto Nacional de Excelencia Clínica NICE en su guía clínica sobre cáncer de mama localmente avanzado y temprano indican sobre los inhibidores de aromatasa para cáncer temprano invasivo lo siguiente:

- Ofrecer un inhibidor de la aromatasa, ya sea exemestano o anastrozol, en lugar de tamoxifeno a las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo ER-positivo de mama y que han sido tratados con tamoxifeno durante 2-3 años.
- Ofrecer tratamiento adicional con un inhibidor de la aromatasa como el letrozol durante 2-3 años a las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo y ganglios linfáticos positivos y ER-positivos que han sido tratados con tamoxifeno durante 5 años.

## REINO UNIDO (2013)<sup>18</sup>

La Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) en su guía de cáncer de mama primario indica que en mujeres postmenopáusicas puede considerarse una terapia extendida con letrozol (5 años) quienes han completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno.

## ALEMANIA (2015)<sup>19</sup>

La Asociación de Oncología Ginecológica (AGO) en su Guía de terapia endocrina. En la terapia extendida recomienda los inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno.

<sup>16</sup> European Society for Medical Oncology. Clinical practice guidelines. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of oncology (supplement 5) v8-v3.2015. Disponible en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>

<sup>17</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Número 80. Actualizado marzo 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975682170565>

<sup>18</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Treatment of primary breast cancer. Número 134. .2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf>

<sup>19</sup> Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast cancer. Versión 2015.1. Disponible en: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/en/2015E\\_10\\_Adjuvant\\_Endocrine\\_Therapy\\_in\\_Pre\\_and\\_Postmenopausal\\_Patients.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/en/2015E_10_Adjuvant_Endocrine_Therapy_in_Pre_and_Postmenopausal_Patients.pdf)



### c. INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

#### ALEMANIA (2016)<sup>20</sup>

El Instituto de Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud (IQWiG), en su evaluación de los inhibidores de aromataza en mujeres con cáncer de mama; señala que existen estudios en terapia extendida con el exemestano (NSABP-33) y anastrozol (ABCSG-6a) luego de haber utilizado tamoxifeno; estos estudios sugieren un beneficio adicional en terapia extendida, sin embargo no incluyeron en la presente evaluación ya que el exemestano y el anastrozol no están aprobados para terapia extendida en Alemania. Por lo tanto, considera que los resultados de estos estudios no son relevantes para esta evaluación. El único estudio evaluado para esta indicación es el letrozol después de haber utilizado el tamoxifeno (MA 17).

### VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

No se encontró ningún metaanálisis, ni revisión sistemática, ni ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado exemestano como terapia extendida en mujeres con cáncer de mama estadio temprano o localmente avanzado previamente tratadas con algún inhibidor de aromataza no esteroideo por 5 años.

Se realizó una búsqueda en la Base de Datos de Ensayos Clínicos “ClinicalTrials.gov”<sup>21</sup>, de los cuales hay 01 estudio en curso para la indicación.

### VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

#### a. La Revieu Prescrire<sup>22</sup>

En la publicación, la revista prescrire realizó un análisis respecto a la seguridad de exemestano la cual se asoció con mayor frecuencia de fracturas, artralgias y menos trastornos tromboembólicos así como segundo cáncer primario (endometrio, pulmón y melanoma) comparado con tamoxifeno.

Los efectos indeseables del exemestano son los síntomas de la menopausia (bochornos, trastornos tróficos en la vagina), trastornos digestivos (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), artralgia, mialgia, osteoporosis, mareos, trombosis venosa, etc. El exemestano es sensible a los inhibidores isoenzima del citocromo CYP3A4 P450 que disminuyen su metabolismo y exponen el riesgo de acumulación y el aumento de los efectos adversos.

#### b. VIGIACCES<sup>23</sup>

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:

<sup>20</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (IQWiG). Inhibidores de Aromataza en mujeres con cáncer de mama. Versión 1. N°. 437. 2016

<sup>21</sup> Exemestane Treating Postmenopausal women with Hormone- responsive Breast cancer. Registro de ensayos clínicos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM). Fecha de acceso: febrero 2017 Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Exemestane+Treating+Postmenopausal+women+with+Hormone-responsive+Breast+cancer&Search=Search>

<sup>22</sup> Les copies de mois -exemestane : une option parmi les inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein. Resv prescrire 2011; 31(333): 506

<sup>23</sup> 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 hepatobiliares	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

Dado que no se encuentra información que demuestre el beneficio de la terapia extendida en pacientes inicialmente diagnosticadas con cáncer de mama temprano o localmente avanzado con estatus hormonal postmenopáusica no se consideró pertinente realizar el estudio comparativo de costos.

## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) <sup>24</sup>	AEMPS <sup>25</sup> /MHRA <sup>26</sup>
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 han 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>

<sup>24</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Enero del 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>25</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Aromasin (Exemestano). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; marzo del 2016]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

<sup>26</sup> Medicines and Health products Regulatory Agency (MHRA). Exemestano. [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2017] <http://www.mhra.gov.uk/spcpil/?prodName=EXEMESTANE%2025%20MG%20COATED%20TABLETS&subsName=EXEMESTANE&pageID=Sec>



## 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) adultos**<sup>27</sup> En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento exemestano 25 mg tableta.

## c. PNUME

En el **Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**<sup>28</sup> no se encuentra incluido el medicamento exemestano 25 mg tableta.

## XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento Exemestano 25mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluir en esta Lista Complementaria como hormonoterapia extendida para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama temprano o localmente avanzado con receptores hormonales positivos y en estatus hormonal postmenopáusica al diagnóstico, luego de haber recibido por lo menos 5 años tratamiento con un inhibidor de aromatasa, debido a que a la fecha no se encontró evidencia que sustente el beneficio de su uso en esta indicación.

<sup>27</sup> WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. April 2017

<sup>28</sup> 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