

Análisis de impacto presupuestal de los Inhibidores de la Aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama avanzado

Grupo desarrollador

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

Autores

Érika León Guzmán
Oscar Andrés Gamboa
Lina Angélica Buitrago
Nelly Astrid Moreno
Teófilo Lozano Apache
Carlos Adolfo Gamboa
Lina Angélica Buitrago

Expertos clínicos

Oscar Armando García (Mastólogo)

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer entre mujeres con una tasa de mortalidad ajustada por edad (TMAE) de 12,4 por 100.000 a nivel mundial. Igualmente, es la primera causa de cáncer entre mujeres con más de un millón de casos anuales. En Colombia, esta patología ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer entre mujeres y el segundo lugar en mortalidad, junto con el cáncer de cuello uterino, con tasas ajustadas por edad de 31,2 y 10,0 por 100.000 respectivamente (2).

Un estudio con pacientes atendidas para manejo del cáncer en diferentes instituciones de Bogotá, reporta que los estadios en el momento de diagnóstico con mayor proporción corresponden a estadios de cáncer de mama avanzados con un 63,8% el grupo de IIB-III C y un 5,1 % estadio IV(3), con la misma tendencia reportada en el anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología(INC) de 2010, siendo los estadios avanzados más frecuentes como el estadio IIIB con un 24,6% seguido por IIB con un 15,9%. El estadio IV se reporta con un 8%(4). El Centro Javeriano de Oncología para 2010 también reporta con mayor proporción los localmente avanzados con el estadio clínico IIIB (25%)(6). Adicionalmente es importante tener en cuenta que el 45% de los estadios diagnosticados en estado temprano evolucionan a enfermedad avanzada(7).

Una gran proporción de mujeres posmenopáusicas con estadios avanzados o metastásico requieren de tratamiento farmacológico, especialmente hormonoterapia. El tamoxifeno ha sido la terapia hormonal adyuvante estándar por más de 30 años y su eficacia en la reducción de la mortalidad por esta enfermedad ha sido demostrada (8). Durante los últimos años se han incorporado nuevas moléculas, como los inhibidores de aromatasa de tercera generación (letrozol, anastrozol y exemestano), que se convierten en una alternativa terapéutica al tamoxifeno. Esta intervención hormonal depende del estado clínico y menopáusico de la paciente, por lo tanto esta terapia es considerada para el manejo, siempre y cuando las pacientes presenten receptores hormonales de estrógeno (RE), progesterona (RP) o ambos positivos, lo cual predice una respuesta a este tipo de terapia. Las estadísticas en el Instituto Nacional del Cáncer reportan que del total de pacientes con cáncer de mama, las que presentan positividad en los receptores estrogénicos son el 77.5% y receptores progesterona del 67.7% (9).

La elección de la estrategia de manejo con hormonoterapia a escoger para incluir en el plan de beneficios del Sistema de Salud de Colombia, es una situación que plantea un dilema económico ya que el costo de compra de los inhibidores de aromatasa es mayor que el del tamoxifeno. Estudios de costo-efectividad realizados en países de ingreso alto como Canadá, Estados Unidos, Reino Unido e Italia (10-14) señalan que pasar del tamoxifeno a los inhibidores resulta costo-efectivo; al igual que los resultados para un país de ingreso medio como Colombia (15).

El objetivo del presente análisis es estimar el esfuerzo financiero necesario para adoptar los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en un horizonte temporal de un año.

TRATAMIENTO ACTUAL

Para el tratamiento del cáncer de mama hormono-sensible se han desarrollado moléculas farmacológicas que tienen como mecanismo de acción la supresión de estrógenos. El grupo farmacológico estándar ha sido el de los Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógeno (SERM), siendo el más utilizado el tamoxifeno, el cuál remueve el estímulo reduciendo la proliferación del tumor.

El compuesto que se administra a las pacientes es trans-tamoxifeno (como la sal de citrato), porque este isómero tiene mayor afinidad por los receptores de estrógeno (RE). El tamoxifeno se absorbe rápidamente por vía oral después de la administración. En el suero la vida media del tamoxifeno y sus metabolitos principales permanecen de 7 a 14 días, permitiendo una administración diaria(16). La dosis habitual es de 20 mg por día. En el tratamiento a largo plazo, las concentraciones en estado estacionario de tamoxifeno y sus metabolitos en el suero se mantienen constantes durante todo el tiempo de hasta 10 años. El tamoxifeno se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en las heces.

El tamoxifeno se une al receptor estrógeno (RE) y selectivamente inhibe la actividad transcripcional de las células de cáncer de mama (estrógeno antagonistas), además de activar el funcionamiento del receptor en otros tejidos, incluyendo el hueso y el endometrio (estrógeno agonista)(17). Al actuar como antagonista inhibe eficazmente a las células cancerosas de conseguir el estrógeno necesario para su crecimiento (18, 19).

Al inhibir la expresión de genes regulados por estrógenos, incluyendo factores de crecimiento y factores angiogénicos secretados por el tumor que pueden estimular el crecimiento por mecanismos autocrinos o paracrinos, el resultado neto es un bloqueo en la fase G1 del ciclo celular y una disminución de la proliferación celular. Los tumores pueden entonces retroceder a causa de esta alteración del equilibrio entre la proliferación celular y la pérdida de células en curso(20).

La actividad parcial agonista puede contribuir a desarrollar resistencia del tumor e incrementar el riesgo de cáncer endometrial(21). Otros efectos secundarios comunes del tamoxifeno incluyen calores, flujo o sequedad vaginal y disfunción sexual.

Se ha reportado retinopatía en mujeres que recibieron altas dosis de tamoxifeno, pero los informes de toxicidad ocular con dosis convencionales en los ensayos clínicos son inconsistentes(22). También está relacionado con eventos tromboembólicos y sangrado vaginal (23).

En el contexto colombiano, el tamoxifeno ha sido la terapia usada como adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptor hormonal positivo, con tasas de remisión y períodos de supervivencia equivalentes a las producidas por fármacos citotóxicos (24). Esta molécula se encuentra financiada por el Plan Obligatorio de Salud (POS).

TECNOLOGÍAS EVALUADAS

Los inhibidores de la aromatasas (IA) pertenecen a un grupo de medicamentos que bloquean la producción periférica de estrógenos en mujeres posmenopáusicas. Actualmente, se disponen inhibidores de aromatasas de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) los cuales tienen un efecto más selectivo que las generaciones anteriores. De acuerdo a su mecanismo de acción pueden ser de dos tipos: si forma una unión covalente irreversible con la enzima aromatasas se clasifica como de tipo I (esteroideo), grupo al cual pertenece el exemestano. Pero si produce una inhibición reversible con el citocromo p450 de la aromatasas, se clasifica como de tipo II (No esteroideo), grupo al cual pertenecen letrozol y anastrozol.

La Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama (15) colombiana reporta la revisión sistemática de Riesmsa 2010, considerando estudios con inhibidores de aromatasas de tercera generación: anastrozol, letrozol y exemestano comparados con tamoxifeno en primera línea. En este estudio no se reporta beneficio en supervivencia global HR: 0.96 (IC 95%0.84-1.09) pero si en tiempo libre de progresión ($p < 0.0001$) y tasa de respuesta objetiva ($p = 0.0002$). Las publicaciones de Xu 2011(25), Gibson 2009 (23) y Riesmsa 2010 coinciden en no mostrar diferencias entre inhibidores de aromatasas y tamoxifeno en la supervivencia global; sin embargo los resultados del estudio de Xu tienen limitaciones en precisión. Para la interpretación de resultados se aclara que los 2 primeros estudios describen reducción del riesgo de morir ($HR < 1$ favorece a inhibidores de aromatasas), mientras que Xu describe la supervivencia ($OR > 1$ favorece a inhibidores de aromatasas)(15). Las pacientes que recibieron inhibidores de aromatasas tienen una reducción del riesgo de eventos tromboembólicos del 53% OR 0.47, 0.2 -0.77 y reducción del riesgo de sangrado vaginal en un 70% OR 0.30, 0.16-0.56. El estudio no reporta diferencias en el riesgo de

presentar oleadas de calor, náuseas ni dolor óseo (17). Para un mayor detalle los principales hallazgos reportados en la Guía de Práctica clínica se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de evidencia efectividad y seguridad de los Inhibidores de la aromatasa de tercera generación

<p>Tipo de estudio: revisión Sistemática y meta-análisis.</p> <p>Aromatase Inhibitor Versus Tamoxifen in Postmenopausal Woman With Advanced Breast Cancer: A Literature-Based Meta- Analysis</p> <p>Meta-análisis</p> <p>Xu y cols., 2011 Diciembre de 2009</p> <p>Población: mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.</p> <p>Intervención: inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo.</p> <p>Desenlace:</p> <p>Objetivo primario</p> <p>1.Tasa de respuesta clínica 2.Beneficio clínico</p> <p>Objetivo secundario 1.Supervivencia global 2.Toxicidad</p> <p>Resultados:</p> <p>El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de los inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Solo se incluyeron ensayos clínicos, excluyendo los escenarios de neoadyuvancia y adyuvancia. Se incluyeron 6 estudios (2657 pacientes): Paridaens 2008, Mouridsen 2004, Paridaens 2003 (fase II), Alfredo 2003, Nabholtz 2000 y Bonnetterre 2000.</p> <p>Limitaciones del metaanálisis: la extracción de los datos se realizó de los estudios publicados y no de datos de pacientes individuales. Esto podría tender a sobreestimar el beneficio del tratamiento</p> <p>Tasa de respuesta global:</p>
--

OR 1.56, 1.17-2.07.33% versus 24.9% (estadísticamente significativo).

Subgrupo receptor hormonal positivo OR 1.41, 0.57-3.51. 58.4% versus 57.2% (estadísticamente no significativo).

Supervivencia global:

OR 1.95, 0.88-4.3 (estadísticamente no significativo).

Seguridad:

Las pacientes que recibieron inhibidores de aromatasa tienen una reducción del riesgo de eventos tromboembólicos del 53% OR 0.47, 0.2 -0.77y reducción del riesgo de sangrado vaginal en un 70% OR 0.30, 0.16-0.56. El estudio no reporta diferencias en el riesgo de presentar oleadas de calor, náuseas ni dolor óseo pero la calidad de la evidencia es limitada.

Tipo de estudio: revisión sistemática y meta-análisis.

Estudio: Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women Cochrane Database of Systematic Reviews. Autores: Gibson y cols. 2009.

Población: Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Intervención: Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo.

Desenlace:

Objetivo primario 1. Supervivencia global.

Objetivo secundario 1. Supervivencia libre de progresión 2.Tasa de respuesta clínica 3.Toxicidad 4.Calidad de vida.

Resultados:

La guía NICE 2009 incluyó el meta-análisis de Gibson y cols., 2007(publicación 1).Con reimpresión 2009. La actualización se publicó en 2009. La primera revisión incluyó estudios publicados hasta Septiembre 29 de 2005 (30 estudios, 25 considerados para el análisis principal, 9416 mujeres). La actualización cerró la búsqueda el 30 de Junio de 2008 (37 estudios, 31 incluidos en el análisis principal, 11403 mujeres). El meta-análisis compara inhibidores de aromatasa con otras terapias (no inhibidores de aromatasa), inhibidores de aromatasa con tamoxifeno en primera línea de tratamiento e inhibidores de aromatasa como terapia de segunda línea comparada con cualquier otra terapia.

Comparación inhibidores de aromatasa con tamoxifeno:

Doce estudios, 3746 mujeres. No se incluyeron estudios con tratamientos combinados para primera línea ni manejo para segunda línea. Tres estudios con datos para analizar supervivencia global,4 estudios

con datos para supervivencia libre de progresión, 11 estudios con información sobre tasa de respuesta objetiva y 9 con datos de beneficio clínico.

Supervivencia global:

HR 0.99, IC 95% 0.86-1.14 (estadísticamente no significativo).

Supervivencia libre de progresión:

HR 0.78, IC 95% 0.71-0.86 (estadísticamente significativo).

Beneficio clínico:

OR 0.69, IC 95% 0.51-0.92. Comparación tamoxifeno, Inhibidores de aromatasa. El beneficio clínico se reduce en un 31% con tamoxifeno comparado con Inhibidores de aromatasa. I²=68%.

Respuesta objetiva:

OR 0.77, IC 95% 0.59-1.00. Comparación tamoxifeno, inhibidores de aromatasa. I²=62%.

Fuente: Ministerio Salud Colombia. INC. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama(15).

Estudio:

Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer (43).

Tipo de estudio: revisión sistemática.

Autor y fecha de publicación: Riemsma y cols., 2011

Fecha de búsqueda: enero de 2009.

Población:

Mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo con o sin expresión de HER2 con cáncer de mama avanzado.

Intervención:

Inhibidores de aromatasa comparados con tamoxifeno en primera línea de manejo.

Comparación indirecta de inhibidores de aromatasa entre sí.

Desenlace:

1. Supervivencia global 2. Supervivencia libre de progresión 3. Tiempo hasta progresión 4. Tasa de respuesta 5. Eventos adversos 6. Calidad de vida.

Se incluyeron experimentos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de letrozol, anastrozol y exemestane como primera línea de tratamiento para mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivo con cáncer de mama avanzado o metastásico.

La búsqueda se realizó en Medline, Embase, CDSR, CENTRAL, DARE y HTA. Los autores realizaron evaluación de calidad de los estudios para propósitos descriptivos.

Cuatro estudios alcanzaron los criterios de inclusión (Bonneterre 2000, Nabholz 2000, Paridaens 2008 y Mouridsen 2007-P025). Los autores consideraron que no era posible realizar el meta-análisis por lo que presentan descripción narrativa de los resultados de los diferentes estudios. No se aplica herramienta GRADE.

No se aplica GRADE. Estudio realiza síntesis narrativa de resultados de los diferentes estudios. La calidad es baja.

Resultados:

Comparaciones indirectas. Tasa de respuesta objetiva.

Los supuestos básicos para el metaanálisis en cadena basado en comparaciones indirectas no se cumplieron (homogeneidad, similitud y consistencia). Estos resultados deben ser interpretados con precaución. Se requieren comparaciones cabeza a cabeza entre anastrozol, letrozol y exemestane en la primera línea de manejo de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico. Letrozol versus tamoxifeno OR 0.56, IC 95% 0.42-0.76 (estadísticamente significativo). Anastrozol versus tamoxifeno OR 0.95, IC 95% 0.72-1.24 (estadísticamente no significativo). Anastrozol versus letrozol OR 1.68, IC 95% 1.12-2.52 (estadísticamente significativo). Exemestane versus tamoxifeno OR 0.54, IC 95% 0.3-0.83 (estadísticamente significativo). Exemestane versus letrozol OR 0.96, IC 95% 0.57-1.62 (estadísticamente no significativo). Exemestane versus anastrozol OR 0.57, IC 95% 0.35-0.95 (estadísticamente significativo).

Fuente: Ministerio Salud Colombia. INC. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama(15).

INSUMOS Y MÉTODOS

- Población objeto de análisis

De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica (GPC) en cáncer de mama (15), se definen las siguientes indicaciones para los inhibidores de la aromatasa en cáncer de mama avanzado:

1. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo se recomienda como terapia hormonal de primera línea inhibidores de aromatasa.

2. No existe evidencia directa para recomendar un inhibidor de aromatasas de tercera generación sobre otro.

- *Método de Consulta de la Información:*

Guías de Práctica Clínica: la Guía da recomendaciones sobre las indicaciones de los inhibidores de la aromatasas, los cuales fueron mencionados anteriormente.

Revisión de la literatura especializada: se usó la información reportada en el capítulo de evaluaciones económicas de la GPC en cáncer de mama y la información de estadíos clínicos reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología (Tabla 2).

Tabla 2. Información utilizada para calibrar población con cáncer de mama avanzado en Colombia.

Título	Autor(es)	Información
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013(15)	Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología- FEDESALUD.	Porcentaje de tumores de mama receptor hormonal positivo 66%
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013(15).	Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología- FEDESALUD.	Parámetros distribución Weibull para el tiempo a recaída local sistémica cáncer local: λ (escala) = 0,03959 γ (forma) = 0,83521
Anuario Estadístico 2010(4)	Instituto Nacional de Cancerología	Porcentaje de tumores de mama estadio IIIB-IV -57%-

Estimación de población en SISPRO: se consultó la base de SISPRO, filtrando por tumor maligno de la mama (Código CIE 10 C50) encontrando 35.489 personas atendidas para el 2012. Estas personas corresponden a casos incidentes y prevalentes de la enfermedad y dada las características de la evaluación, que requiere estimar casos incidentes en estadios avanzados que son candidatos al uso de un inhibidor de la aromatasas, se decidió no usar esta fuente y en su lugar estimar los casos incidentes a través de las muertes reportadas por cáncer de mama para el año 2010.

Estimación de la incidencia y prevalencia: en primer lugar se hizo una estimación global de la incidencia de cáncer mama para cada grupo de edad. Para la estimación se usó la información de incidencia y mortalidad reportada por GLOBOCAN 2008(2) y la mortalidad reportada por los

registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el año 2010, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los otros grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte.

Los pasos seguidos fueron: dado el horizonte del AIP de tres años, se realizó la estimación de la incidencia para la mitad del periodo que corresponde al año 2015. La mortalidad por cáncer de mama para el año 2015 fue estimada con base en el drift, δ (Buitrago Reyes, Gamboa Garay and Pinzón Flórez 2013), así:

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

Con:

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

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

$\delta = 0.0143$.

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

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

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

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

Con:

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

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

I_{Gi} : La incidencia de cáncer de mama reportada para el grupo de edad i (International Agency for Research on Cancer 2008).

M_{Gi} : La mortalidad por cáncer de mama reportada para el grupo de edad i (International Agency for Research on Cancer 2008).

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

Decisión

Al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (18), se decidió estimar los casos a partir de las muertes reportadas por el DANE para el año 2010, a pesar de contar con información reportada por GLOBOCAN 2008 (2) y el registro poblacional de cáncer de Cali (19). Debido a que los datos de GLOBOCAN se estiman a partir de la información reportada por el registro de Cali y este solo incluye información de su área de influencia y no de todo el país, el grupo considero que los casos estimados a partir de la mortalidad dan una aproximación más cercana a la incidencia de la enfermedad en el país.

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

En la Tabla 3 se muestran los casos con las tasas de incidencia y prevalencia estimados en los cuales estarían indicados los inhibidores de la aromatasa.

Tabla 3. Casos incidentes que iniciarían un inhibidor de la aromatasa.

Edad	Población	Tasa incidencia x 100.000	Casos
50-54	1.254.833	32,73	411
55-59	1.019.510	38,83	396
60-64	801.375	43,50	349
65-69	609.476	52,23	318
70-74	480.749	55,51	267
75-79	367.915	49,06	181
80 +	474.870	76,49	363

Tratamiento

El tamoxifeno es y ha sido usado como primera línea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico hormonossensible por muchos años y aunque continúa siendo una opción terapéutica ampliamente aceptada y válida. La introducción de inhibidores de aromatasas de tercera generación ha posicionado a estos últimos como primera elección en el escenario metastásico en pacientes pos-menopáusicas, a menos que se tenga antecedente de resistencia a la terapia hormonal o la paciente curse con enfermedad rápidamente progresiva o con condiciones que amenazan la vida, casos en los que se privilegia el uso de quimioterapia citotóxica(15).

La efectividad de las terapias endocrinas ha sido ampliamente debatida. En el meta-análisis publicado por el grupo de seno de Cochrane en 2009, se muestra un mejor comportamiento en términos de supervivencia libre de progresión de los IA sobre otras terapias endocrinas en cáncer de mama avanzado receptor hormonal positivo. En cuanto al perfil de seguridad los IA tienen niveles similares con otras terapias en cuanto a artralgia y sofocos, incrementa el riesgo para vómito, diarrea, náusea y rash pero disminuye en un 71% el riesgo de sangrado vaginal y en un 47% los eventos tromboembólicos(23). No se ha demostrado diferencias en eficacia entre letrozol y anastrozol(28), tampoco para los desenlaces calidad de vida y tolerabilidad (29). Una descripción más detallada de las tecnologías se encuentra en la Tabla 4.

Tabla 4. Descripción de las tecnologías actual y evaluada para el manejo de terapia hormonal en cáncer de mama avanzado

Tamoxifeno	<p>ATC: L02BA01</p> <p>Nombre comercial: Nolvadex, Istubal, Valodex. Apo-Tamox, Tamofen, Tamone ,Clonoxifen,Dignotamoxi,</p> <p>Ebefen,Emblon,Estroxyn,Fentamox,Genox,Gen-Tamoxifen,Jenoxifen,Kessar,Ledertam,Lesporene,Nolgen,Noltam</p> <p>Nolvadex-D,Nourytam,Novofen,Novo-Tamoxifen,Oestrifen,Oncotam,PMS-Tamoxifen,Soltamox,Tamax,Tamaxin</p> <p>Tamifen,Tamizam,Tamoxasta,Zemide,Tamoblas</p> <p>Registro sanitario: INVIMA 2006 M-005704-R1, INVIMA 2006M-0006035</p> <p>Grupo Farmacológico: Actúa como antiestrógeno, previniendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico.</p>
------------	--

	<p>Presentación: tabletas</p> <p>Dosis: 20 mg/día</p> <p>Indicaciones: cáncer de mama</p> <p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad, embarazo.</p>
Anastrozol	<p>ATC: L02BG03</p> <p>Nombre comercial: Arimidex®</p> <p>Registro sanitario: 2007M-007174R1</p> <p>Grupo Farmacológico: Antineoplásico. Inhibidor de aromatasa no esteroideo</p> <p>Presentación: caja por 28 tabletas de 1 mg recubiertas.</p> <p>Dosis: 1 mg/día</p> <p>Indicaciones:</p> <p>Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 2 a 3 años.</p> <p>Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.</p> <p>Contraindicaciones:</p> <p>Este medicamento no debe ser administrado a mujeres en estado de embarazo, ni a mujeres premenopáusicas o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 20 ml/min), tampoco con enfermedad hepática moderada a severa. Pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o alguno de sus excipientes. No debe ser administrado de forma simultánea con tratamientos que contengan estrógenos debido a que pueden inhibir su acción farmacológica.</p>
Letrozol	<p>ATC: L02BG04</p> <p>Nombre comercial: Femara®</p> <p>Registro sanitario: 2008M-010327 R1</p> <p>Grupo Farmacológico: Antineoplásico. Inhibidor de aromatasa no esteroideo</p> <p>Presentación: caja blíster por 30 comprimidos recubiertos.</p>

	<p>Dosis: 2.5 mg/día</p> <p>Nombre comercial: Femgard®</p> <p>Registro sanitario: 2008M-0008622</p> <p>Grupo Farmacológico: Antineoplásico. Inhibidor de aromatasa no esteroideo</p> <p>Presentación: caja por 30 tabletas en blíster por 10 unidades</p> <p>Dosis: 2.5 mg/día</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento extensivo adyuvante para cáncer de mama detectado tempranamente en mujeres posmenopáusicas que han recibido terapia estándar con tamoxifeno anteriormente. • Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas afectadas de cáncer de mama incipiente con receptores hormonales positivos. • Terapia de primera línea en carcinoma avanzado de mama y terapia pre-operatoria en carcinoma de mama localizado. <p>Contraindicaciones:</p> <p>No debe ser administrado a mujeres en estado de embarazo, ni a mujeres premenopáusicas o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 10 ml/min), tampoco con enfermedad hepática moderada a severa</p> <p>Posología y dosificación: 2.5 mg una vez al día</p>
Exemestano	<p>ATC:L02BG06</p> <p>Nombre comercial: Aromasin ®.</p> <p>PRESENTACIÓN: Tabletillas recubiertas, blíster aluminio y PVC.</p> <p>Registro sanitario: M-13912</p> <p>Grupo Farmacológico: Antineoplásico. Inhibidor de aromatasa.</p> <p>Presentación: Tabletillas de 25 mg</p> <p>Dosis: 25 mg día</p> <p>Indicaciones:</p> <p>Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas receptor hormonal positivos o desconocidos que han recibido dos a tres años de tamoxifeno y son llevadas a terapia con exemestano con el propósito de cumplir un total de 5 años consecutivos de terapia hormonal con el fin de reducir la recurrencia (a distancia y loco-regional) y de cáncer de</p>

	<p>la mama contralateral. Así mismo, indicado en mujeres posmenopáusicas en las que su enfermedad ha progresado después de haber iniciado su terapia con tamoxifeno.</p> <p>CONTRAINDICACIONES:</p> <p>Hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de sus excipientes, contraindicado en embarazo y lactancia.</p>
--	--

- *Horizonte temporal*

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

- *Perspectiva*

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

- *Costos y métodos de costeo*

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

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT(30).
- SISMED 2012 para medicamentos(31).
- Circulares 04 de 2012, circulares 03, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

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

Identificación: se estimaron los costos de los inhibidores de la aromatasa asociados al uso de terapia hormonal en primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado, como costo superior se tomaron los costos reportados en la Circular 04 de 2012 donde se regula su precio para los 3 inhibidores en estudio. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron las Guías de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama y demás fuentes utilizadas incluyendo a los expertos en los casos necesarios.

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

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

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% (32) y SOAT. La información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los costos de los eventos adversos reportados en las GPC utilizadas fueron actualizados a 2013 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT: los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001 + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT(23). El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001 (24), teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

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

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT(30).

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

De acuerdo a los precios reportados se utilizan los datos SISMED en el costo mínimo y base, el precio máximo se toma de la circular 04 de 2012 para el caso de los inhibidores.

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

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

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

Donde

C = costo por dosis ponderado

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

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

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

N = total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en la Circular 04 de 2012 (35).

En las Tabla 5 y **Tabla 6** se presentan los resultados de la estimación de los costos asociados a la indicación.

Tabla 5. Costos de un año de tratamiento para los medicamentos en evaluación.

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Tamoxifeno	\$ 82.155	\$ 91.610	\$200.760	(31)

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Letrozol*	\$ 203.809	\$ 512.307	\$716.116	(31,35)
Anastrozol**	\$ 580.132	\$1.472.669	\$4.245.315	(31,35)
Exemestano***	\$ 5.061.586	\$5.693.624	\$6.413.050	(31,35)
*Costo por mg usado en el análisis: \$223,35; \$561,43; \$3965 **Costo por mg usado en el análisis: \$1.589 ; \$ 4.035 ; \$ 11.631 ***Costo por mg usado en el análisis: \$ 554,7; \$ 624,0; \$ 702,8				

Tabla 6. Costos de los Eventos adversos.

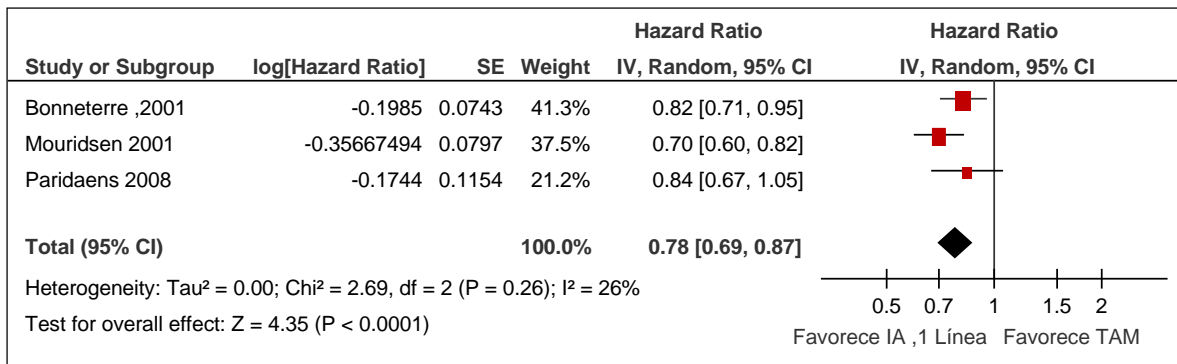
Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Evento Tromboembólico	\$1.401.985	\$ 1.822.581	\$3.488.775	(30,32)
Sangrado vaginal	\$ 87.270	\$ 112.985	\$243.098	(30,32)
Recaída	\$103.438.052	\$133.705.553	\$150.268.838	(15)

- *Modelo*

Datos del modelo

- **Población objetivo:** mujeres colombianas pos-menopáusicas (mayor o igual a 50 años), con receptores hormonales positivos (77% de la población).
- **Frecuencia de eventos (adversos o evitados):** los eventos evitados (recaída) se calculan basados en la medida ponderada del meta-análisis para el desenlace supervivencia libre de progresión HR:0,78 IC 95%(0,69-0,87) (15).

Figura 1. Supervivencia libre progresión. Inhibidores de la aromatasa de tercera generación Vs tamoxifeno en primera línea de tratamiento en cáncer de mama avanzado.



Fuente: Ministerio Salud Colombia. INC. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama(15).

Este valor se multiplica a la función de supervivencia reportada durante el primer año de tratamiento, dando una probabilidad de 0,013965699. Las probabilidades de eventos adversos se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Probabilidad de evento adverso de las tecnologías de hormonoterapia en cáncer de mama avanzado.

Variables	Riesgo evento tecnología nueva	Riesgo evento tecnología actual	Fuente
Evento tromboembólico	0,00943934	0,01733006	(33, 34)
Sangrado vaginal	0,0043078	0,00860192	(33, 34)

- **Escenarios:** en un escenario de reemplazo total, para establecer la participación del mercado se identificaron las cantidades registradas en la base del SISMED para la anastrozol, letrozol y exemestano, de las cuales se estimó el número de dosis suministradas de acuerdo a la dosis del medicamento como se muestra a continuación:

- Anastrozol: 72.994 dosis que corresponde al 53,16% del mercado.
- Letrozol: 20.778 dosis que corresponden al 38,15% del mercado.
- Exemestano: 448 dosis que corresponde al 8,24% del mercado.

RESULTADOS

Los resultados del impacto para el escenario base, en el cual los inhibidores representan el 56% del mercado, muestra que los inhibidores generarían un ahorro al sistema de salud. Los resultados

se presentan en la siguiente tabla, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un ahorro estimado de 489 mil a 576 mil millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Escenarios

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 56%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 66%
(\$ 489.434.760,61)	(\$ 576.733.842,36)

REFERENCIAS

1. Social MdSyP. "Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la prevención integral del cáncer en Colombia" 2010. Available from: <http://web.presidencia.gov.co/leyes/2010/abril/ley138419042010.pdf>.
2. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Pineros M, Sanchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R. Patient delay among Colombian women with breast cancer. Salud Pública Mex. 2009;51(5):372-80.
4. Anuario estadístico. Instituto Nacional de Cancerología.: Ministerio de la Protección Social.; 2010 [julio 2012]. Available from: http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2010/Anuario%20Impreso_2010.pdf.
5. Robledo J CJ, Suarez R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. Revista Colombiana de Cirugía. 2005
6. Presentación inicial de las pacientes con diagnóstico de cáncer de seno en el Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. rev. colomb. cir. vol.25 no.1 Bogotá Jan./ Mar. 20102010.
7. Will BP, Berthelot JM, Nobrega KM, Flanagan W, Evans WK. Canada's Population Health Model (POHEM): a tool for performing economic evaluations of cancer control interventions. Eur J Cancer. 37. England2001. p. 1797-804.
8. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365(9472):1687-717.
9. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. J Clin Oncol. 2003; 21(1):28-34.
10. Karnon J, Jones T. A stochastic economic evaluation of letrozole versus tamoxifen as a first-line hormonal therapy: for advanced breast cancer in postmenopausal patients. Pharmacoeconomics. 21. New Zealand2003. p. 513-25.
11. Karnon J. Cost-effectiveness of letrozole in the treatment of advanced breast cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2004; 4(4):383-91.

12. Simons WR, Jones D, Buzdar A. Cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer. Clin Ther. 25. United States 2003. p. 2972-87.
13. Marchetti M, Caruggi M, Colombo G. Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: a literature-based model analysis of costs in the Italian National Health Service. Clin Ther. 26. United States 2004. p. 1546-61.
14. Dranitsaris G, Verma S, Trudeau M. Cost utility analysis of first-line hormonal therapy in advanced breast cancer: comparison of two aromatase inhibitors to tamoxifen. Am J Clin Oncol. 2003; 26(3):289-96.
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2013. Available from: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Gu%C3%ADa-de-c%C3%A1ncer-de-mama.aspx>.
16. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. Drugs. 1989; 37(4):451-90.
17. Connolly RM, Stearns V. Postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. Oncology (Williston Park). 2013; 27(6):571-2, 4, 6 passim.
18. Jordan VC, Koerner S. Tamoxifen (ICI 46,474) and the human carcinoma 8S oestrogen receptor. Eur J Cancer. 1975;11(3):205-6.
19. Lippman ME, Bolan G. Oestrogen-responsive human breast cancer in long term tissue culture. Nature. 1975; 256(5518):592-3.
20. Arteaga CL OC. Growth factors as mediators of estrogen/antiestrogen action in human breast cancer cells. Lippman ME, Dickson RB, eds. Regulatory mechanisms in breast cancer: advances in cellular and molecular biology of breast cancer. : Boston: Kluwer Academic, 1991:289-304.
21. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(18):1371-88.
22. Gorin MB, Day R, Costantino JP, Fisher B, Redmond CK, Wickerham L, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. Am J Ophthalmol. 1998; 125(4):493-501.
23. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD003370.

24. Priestman T, Baum M, Jones V, Forbes J. Comparative trial of endocrine versus cytotoxic treatment in advanced breast cancer. *Br Med J*. 1977;1(6071):1248-50.
25. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(4):246-51.
26. Pineros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Salud Publica Mex*. 2006;48(6):455-65.
27. Univalle. Registro Poblacional Cáncer de Cali. <http://rpcc.univalle.edu.co/es/incidencias/Estadisticas/index.php>.
28. Murray J, Young OE, Renshaw L, White S, Williams L, Evans DB, et al. A randomised study of the effects of letrozole and anastrozole on oestrogen receptor positive breast cancers in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(3):495-501.
29. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, Young OE, McHugh M, Williams L, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):741-9.
30. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia 2010 Available from: <http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010>.
31. Tarifario SISMED 2012. Colombia. Available from: <http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed>.
32. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256 2001 Colombia. Available from: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
33. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*. 92. United States: 2001 American Cancer Society.; 2001. p. 2247-58.
34. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2596-606.
35. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**