

Análisis de Impacto Presupuestal de Inhibidores de Aromatasa como terapia hormonal adyuvante en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano y localmente avanzado

Grupo desarrollador

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

Autores

Johanna Andrea Aponte
Oscar Andrés Gamboa
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 se puede entender como un conjunto de anormalidades proliferativas del seno que se circunscriben a los epitelios lobular o ductal, correspondiendo este último al 90% de los casos. Estas anormalidades incluyen hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in-situ y carcinoma avanzado (1).

La etiología es desconocida para la gran mayoría de los casos de cáncer de mama. Según reporta el 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN), se han identificado factores de riesgo tales como la edad del paciente, la historia familiar de cáncer de mama, el uso prolongado de terapia de reemplazo hormonal y algunas mutaciones genéticas, entre otros. Sin embargo, estas asociaciones se han podido identificar tan sólo en una minoría de los casos (1).

En el año 2008, GLOBOCAN reporta que para Colombia la incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad sería de 31,2 por 100.000 mujeres. Con esta cifra, éste tipo de cáncer se ubica como el de mayor frecuencia dentro de las mujeres colombianas, seguido por el cáncer de útero, estómago y colorrectal. En mortalidad se aproxima a los 10 casos por 100.000 mujeres, un valor solo igualado por el cáncer de útero y que hace de estos dos tipos las dos causas de muerte por cáncer más importantes entre las mujeres de Colombia (2).

Autores reportan que gracias a la detección temprana y al uso de terapia adyuvante, la mortalidad por cáncer de mama ha venido en disminución a nivel mundial. La amplia investigación en este tema ha llevado a conocer cada vez en más detalle las diferentes formas moleculares en las cuales este tipo de cáncer se desarrolla, lo que a su vez contribuye a la elucidación de nuevas terapias farmacológicas bien dirigidas a objetivos específicos (3).

En lo que se refiere al tratamiento, el cáncer de mama se puede dividir en cuatro grupos según el NCCN (1):

- i) Carcinomas no invasivos, ya sea lobular o ductal (Estado clínico 0).
- ii) Carcinoma invasivo locoregional, operable, con o sin carcinoma no invasivo asociado (Estados clínicos I, II, y algunos tumores IIA).
- iii) Carcinoma invasivo locoregional, no operable, con o sin carcinoma no invasivo asociado (Estados clínicos IIIB, IIIC y algunos tumores IIIA).
- iv) Metastásico (Estado IV) o carcinoma recurrente.

El cáncer de mama temprano y localmente avanzado reúne las categorías ii y iii de la anterior clasificación. De acuerdo a cifras del Instituto Nacional de Cancerología para 2011, el 66% de los

casos nuevos de cáncer de mama correspondía a esta clasificación (4) lo cual denota su marcado impacto y el particular interés por el desarrollo de evaluaciones que aborden la situación actual del tratamiento.

El cáncer de mama también se puede dividir en cuatro tipos de acuerdo a los patrones de expresión genética. Se ha identificado que cada tipo de cáncer sobre expresa diferentes genes que les otorgan sus características. Por un lado están los de tipo luminal y basal, que se caracterizan por una alta expresión de genes expresados normalmente en células lumbinales y basales del seno, respectivamente. Adicionalmente, se tiene un tercer tipo de cáncer en donde el receptor 2 del factor de crecimiento epidermal (HER2 por sus siglas en inglés) es sobre expresado. Y por último, el tipo 'Claudin- low', el cual expresa menos genes involucrados en la unión y adhesión de las células (5).

Conocer estas características del cáncer de mama ha permitido desarrollar terapias muy específicas, generando un aumento de la sobrevivida total, es el caso de los tipos luminal y HER2, los cuales se reportan hoy como los de mejor pronóstico. Los otros dos tipos pueden ser clasificados como cáncer de mama triple - negativo, por tener bajos niveles de expresión de receptores de progesterona, receptores de estrógenos y HER2. Se caracterizan por tener un alto nivel de heterogeneidad molecular, ser altamente agresivos y resultar desafiantes en el desarrollo de tratamientos eficaces (5).

Para los pacientes positivos a HER2, su pronóstico se ha visto mejorado tras la inclusión de tratuzumab a la terapia, un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente a este receptor (3). Por su parte, los pacientes positivos a los receptores de progesterona y estrógenos pueden verse beneficiados de la terapia endocrina u hormonal, que buscan objetivos como modular o interrumpir el proceso de producción de estrógenos, o intervenir en la presencia de receptores endocrinos en las células cancerosas del seno. Estos tratamientos pueden ser administrados antes y después de la operación (terapias neo adyuvantes y adyuvantes, respectivamente) y como tratamiento paliativo en la enfermedad metastásica y avanzada (6).

La terapia hormonal, la más antigua de las terapias sistémicas en el tratamiento del cáncer de mama (6), será objeto del presente análisis. En el marco del cáncer de mama temprano y localmente avanzado, se analizará el impacto al presupuesto del cambio en la práctica actual de la terapia adyuvante indicada en pacientes post menopáusicas. Por décadas se han usado medicamentos dirigidos a los receptores de estrógenos, conocidos como moduladores selectivos de receptores de estrógenos, dentro de los cuales el tamoxifeno se ha popularizado como la práctica actual. Luego de este se desarrolló con éxito un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de aromatasa, los cuales luego de lograr una eficacia superior en la enfermedad

avanzada, pasaron a estudiarse como parte de la terapia adyuvante. Se trata de anastrozol, letrozol y exemestano, los cuales han sido probados como terapia inicial, terapia secuencial antes o después de un periodo de uso de tamoxifeno (Terapia Switch) e iniciando después de la finalización del tratamiento con tamoxifeno (Terapia Extendida). Sus buenos resultados han llevado a recomendaciones de inclusión a la terapia actual (7).

El análisis de impacto desarrollado busca mostrar a los tomadores de decisión, cuál es el esfuerzo financiero necesario incluir los inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante en pacientes postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano y localmente avanzado en el Sistema de Seguridad Social en Salud.

TRATAMIENTO ACTUAL

De acuerdo con la clasificación anatómica terapéutica clínica de la Organización Mundial de la Salud (ATC), el tamoxifeno pertenece al grupo de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Se trata de una terapia endocrina de tipo anti- estrógenos. Su código es L02BA01 (8).

Este medicamento pertenece al grupo de los moduladores selectivos de receptores de estrógenos, moléculas sintéticas que se unen a los receptores de estrógenos y pueden modular la actividad de transcripción de éstos, pero de manera selectiva.

Lo anterior quiere decir que al ligarse a los receptores, los agentes pueden actuar como estrógenos en algunos tejidos, mientras que en otros bloquean la acción de los estrógenos. El tamoxifeno cuenta con una actividad antagonista en tejidos de mama, pero agonista en hueso y útero. La exposición a estrógenos se ha asociado al cáncer de mama y la actividad agonista del tamoxifeno ha logrado disminuir su progresión. Se estima que este medicamento ha salvado las vidas de más de 400.000 mujeres con cáncer de mama en el mundo (9,10).

A la fecha, 8 productos de tamoxifeno con dosis de 10 y 20 mg cuentan con registro sanitario en el INVIMA (www.invima.gov.co) como tratamiento para el carcinoma de glándula mamaria hormono dependiente. De igual manera, este producto se encuentra en el listado de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud (11), por lo que hoy día es la terapia indicada en el contexto local para tratar mujeres con cáncer de mama positivo a receptores de estrógenos, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de la Terapia actual: Tamoxifeno.

Tamoxifeno	<p>Nombre comercial: Taxus®, Oncotamox®, Tamoblas®, Novaldex®, Bilem®</p> <p>Registro sanitario: 2010 M-011234 R2, 2006M-0006035, 2010 M-14342 R3, 2005M-0004343, 2005M-0004305, 2010M-0010738, 2006M-005742-R1, 2005M-0004969</p> <p>Grupo Farmacológico: Antineoplásico. Anti- estrógenos.</p> <p>Dosis 20 mg/día</p> <p>Indicaciones: carcinoma de glándula mamaria hormono-dependiente, prevención de cáncer de seno en mujeres pre y post menopáusicas con riesgo debidamente identificado.</p> <p>Contraindicaciones: hipersensibilidad al producto, embarazo y lactancia. Mujeres que requieran terapia anticoagulante concomitantemente con cumarínicos y/o en mujeres con tromboflebitis profunda o embolismo pulmonar.</p>
------------	---

El tamoxifeno se usa a nivel mundial como un tratamiento de rutina en todos los estados del cáncer de mama. Como terapia adyuvante se ha demostrado que el tamoxifeno reduce tanto la recurrencia como el cáncer de mama contra-lateral en aproximadamente un 40 a 50% de las mujeres con cáncer de temprano (5).

El uso de tamoxifeno como terapia adyuvante estándar, se consolidó con los resultados de un meta-análisis demostrando que cinco años de administración de este medicamento reducen la mortalidad por cáncer de mama en un 31% frente a no recibirlo. La recurrencia de enfermedad también fue disminuida con un RR de 0,605 (2p< 0,00001) (12).

El tratamiento con tamoxifeno se ha asociado con eventos adversos de notable gravedad como el cáncer de endometrio, eventos tromboembólicos, eventos cerebrovasculares isquémicos y fracturas de muñeca y cadera. Dentro de los de menor gravedad se cuentan la artralgia y las oleadas de calor. Se considera que la incidencia de estos eventos adversos sumada a la recurrencia de la enfermedad han motivado el desarrollo de nuevas tecnologías (13).

TECNOLOGÍA EVALUADA

Los inhibidores de aromatasa pertenecen al mismo grupo de antagonistas de hormonas que pertenecen el tamoxifeno, dentro de la clasificación ATC(14). Se trata de una serie de compuestos

que inhiben las síntesis de estrógenos y andrógenos en mujeres post- menopáusicas. De esta forma, reducen la concentración de estrógenos, otorgando una actividad hormonal adyuvante que además se ha considerado más selectiva. Dicha selectividad se asocia con una menor incidencia de eventos adversos (15).

El INVIMA tiene registrados tres medicamentos pertenecientes a esta clasificación: anastrozol, letrozol y exemestano, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de la nueva tecnología: Inhibidores de Aromatasa.

Anastrozol	<p>Nombre comercial: ANASTRAZOL 1 MG TABLETA RECUBIERTA ®</p> <p>Registro sanitario: INVIMA 2012M-0013083</p> <p>Grupo Farmacológico: antineoplásico. Inhibidor de aromatasa no esteroideo</p> <p>Presentación: caja por 7 a 100 tabletas recubiertas de 1 mg recubiertas.</p> <p>Dosis: 1 mg/día</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivo. • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas no se ha demostrado la eficacia de anastrozol en pacientes receptores de estrógeno negativo a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno. <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En mujeres pre-menopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto), en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes, los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto pues podrían anular el efecto farmacológico de este último,
------------	---

	<p>advertencia: no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de pacientes, precauciones y advertencias: no tomar anastrozol 1 mg si es alérgico (hipersensible) a anastrozol o a cualquiera de los demás ingredientes, con sangrados menstruales (usualmente esto aplica a mujeres con menos de 50 años), durante el embarazo o en el periodo de lactancia, si usted está tomando otros medicamentos como los estrógenos o el tamoxifeno tome precauciones especiales con anastrozol 1 mg, si existen dudas sobre el estado hormonal, la menopausia debe ser confirmada por medio de pruebas de hormonas apropiadas, si usted sufre de: deterioro renal severo (depuración de creatinina < 20 ml/min), deterioro hepático moderado a severo, sufre de osteoporosis o tiene riesgo de desarrollar osteoporosis, se deben realizar pruebas de densidad ósea al iniciar el tratamiento y subsiguientemente con intervalos regulares, el tratamiento o el tratamiento preventivo de la osteoporosis deben ser iniciados de la manera apropiada y deben ser cuidadosamente monitoreados por su médico, el hecho de que anastrozol 1 mg disminuye los niveles de estrógenos puede conllevar a una reducción en la densidad ósea, no se dispone hasta la fecha de datos adecuados sobre el efecto de los bisfosfonatos en la reducción de la densidad ósea causada por el anastrozol, tampoco hay datos adecuados disponibles sobre un potencial benéfico del tratamiento preventivo con bisfosfonatos, usted no debe tomar anastrozol 1 mg si es una mujer embarazada o si está amamantando, asesórese con su médico antes de tomar cualquier medicamento.</p>
Letrozol	<p>Nombre comercial: Femara®, Gesamaf, Lozor, Lezoria, Letroz, Letoval, Femgard, Letrozol.</p> <p>Registro sanitario: 2008M-010327 R1, 2012M-0013836, 2012M-0013322, 2012M-0012973, 2012M-0012983, 2009M-0009811, 2011M-0012759, 2010M-0011637, 2010M-0010620, 2011M-0012099, 2008M-0008622, 2008M-0007987.</p> <p>Grupo Farmacológico: antineoplásico. Inhibidor de aromatasa no esteroideo.</p> <p>Dosis: 2.5 mg/día.</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales.

	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. • Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. • Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. • Tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia. <p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes, estado endocrino pre menopáusico, embarazo o lactancia.</p> <p>Posología y dosificación: 2.5 mg una vez al día.</p>
Exemestano	<p>Nombre comercial: Aromasin®, Exemestin ®, HB Oncofeme ®</p> <p>Registro sanitario: 2010M-13912 R1, 2013M-0014572, 2013M-0014507</p> <p>Grupo Farmacológico: antineoplásico. Inhibidor de aromatasa.</p> <p>Presentación: tabletas de 25 mg</p> <p>Dosis: 25 mg día</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado posmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica. • Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos, ya sean inhibidores con esteroides de la aromatasa o

	<p>progestina. Aromasin está indicado para el tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral. Aromasin está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas. <p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, embarazo, o lactancia, el medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino pre-menopáusico, no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos, debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo p450.</p>
--	--

Terapia Switch

Varios estudios han comparado la eficacia de esquemas conocidos como la terapia switch, en los cuales luego de dos o tres años de tratamiento con tamoxifeno, se continúa con algún inhibidor de aromatasa hasta completar cinco años, o viceversa. Los resultados se presentan a continuación.

En un meta-análisis se incluyeron tres ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano que recibieron tamoxifeno por 2 a 3 años y luego fueron aleatorizadas a recibir anastrozol o continuar con tamoxifeno. Se encontró que la recurrencia y las muertes fueron menores en los pacientes que cambiaron a anastrozol. La sobrevida libre de enfermedad fue mejorada en pacientes que pasaron a recibir anastrozol (HR 0,59; IC 95%: 0,48-0,74), así como la sobrevida global (HR 0,71; IC 95%: 0,52-0,98), concluyendo así que la terapia switch con anastrozol se traduce en beneficios para pacientes post menopáusicas con esta indicación (16).

El estudio BIG 1-98 aleatorizó 8010 mujeres post- menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano y receptor hormonal positivo para recibir cinco años de monoterapia con tamoxifeno o letrozol, o dos años de uno de estos agentes seguido por tres años del otro. En

este se encontró que luego de un seguimiento promedio de 8 años, no había diferencias estadísticamente significativas entre las secuencias de tratamientos y la monoterapia con letrozol. Lo cierto es que la monoterapia con tamoxifeno si resultó ser menos eficaz que la monoterapia con letrozol, tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global. Con estos resultados se sugiere tanto la monoterapia con letrozol como la terapia switch como las mejores alternativas de tratamiento adyuvante frente al uso actual de tamoxifeno (17).

La terapia switch con exemestano luego de dos o tres años de terapia adyuvante con tamoxifeno también resultó eficaz en el estudio 'Intergroup Exemestane Study'. Luego de 55,7 meses de seguimiento, se encontró que la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global son mayores en mujeres que recibieron exemestane luego de dos a tres años de tamoxifeno, en comparación con aquellas que continuaron recibiendo tamoxifeno. Si bien las pacientes incluidas podían ser negativas o positivas al receptor de estrógenos, el Hazard Ratio para sobrevida libre de enfermedad fue de 0,76 con un intervalo de confianza de 0,66 a 0,88 (18).

A manera de resumen, se presentan a continuación las tablas de evidencia de la eficacia de la terapia switch de los inhibidores de aromatasa. Respecto a el esquema que inicia con tamoxifeno y continúa con inhibidores de aromatasa, bria y colaboradores (19) desarrollaron un meta-análisis, que para efectos del presente trabajo se tomará como la fuente de eficacia de la nueva tecnología iniciada luego de dos a tres años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno. En el caso de los pacientes que iniciarían la terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa, la eficacia del tratamiento se tomó de estudio ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) (13,15) El anastrozol cuenta con más del 50% de la participación en el mercado (ver más adelante) y se ha evaluado dentro del contexto nacional (20). Ver Tabla 13.

Terapia Extendida

Otro esquema adyuvante sugerido que involucre inhibidores de la aromatasa es el conocido como terapia extendida. En el estudio MA. 17 se analizó el efecto de administrar letrozol o placebo luego de 5 años de terapia con tamoxifeno, en pacientes post menopáusicas y con cáncer de mama positivo a receptores hormonales. En sus más recientes resultados y luego de 64 meses de seguimiento reporta una reducción de los eventos asociados a la sobrevida libre de enfermedad distante (HR 0,52; IC95% 0,45-0,61) y la sobrevida global (HR 0,52; IC95% 0,42-0,61) en los pacientes que recibieron letrozol. Con estos resultados llegaron a concluir que la terapia extendida con este medicamento resultaba superior a no continuar con ningún tratamiento luego de la finalización de la adyuvancia en paciente tratadas por cáncer de mama (21). Cabe anotar que algunos pacientes del grupo placebo fueron ofertados para recibir letrozol, sin ser excluidos del análisis en el correspondiente grupo, y los resultados reportados anteriormente fueron conseguidos luego de un ajuste estadístico para manejar esta interferencia.

Análisis interinos de este estudio con 30 meses promedio de seguimiento, mostraron que no había diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre pacientes que recibían placebo o letrozol; la mejoría en este desenlace fue solo observada en pacientes con ganglios positivos (HR 0.61; IC95% 0.38 -0.98) (22). El ajuste estadístico mencionado anteriormente no se llevó a cabo en este caso, por lo que la recomendación actual consiste en indicar este tratamiento tan sólo en mujeres con ganglios positivos. A continuación se detalla un resumen de la evidencia a utilizar en el presente estudio, el cual fue fuente de la recomendación de la guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama (2013 - Guía No. GPC-2013-19).

Seguridad

En lo que respecta a seguridad, se ha encontrado que los perfiles de eventos adversos difieren entre estos medicamentos y el tamoxifeno. Mientras el tamoxifeno parece mostrar pequeños incrementos en cáncer de endometrio, sangrado vaginal y eventos tromboembólicos, los inhibidores de aromatasa parecen estar asociados con una mayor incidencia de osteoporosis, hipercolesterolemia y eventos cardíacos. Las diferencias observadas son pequeñas pero estadísticamente significativas, e incluso se ha llegado a considerar que los casos de osteoporosis implican una ampliación en el tiempo de seguimiento de las pacientes (23).

En el caso de la terapia extendida, el estudio MA. 17 no encontró diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos entre el grupo placebo y los que recibieron letrozol, aparte del sangrado vaginal (22). Por tal motivo fue el único incluido en la presente evaluación.

INSUMOS Y MÉTODOS

- Definición de la población

Población objeto de análisis: los inhibidores de aromatasa pertenecen al mismo grupo de antagonistas de hormonas al que pertenece el tamoxifeno, dentro de la clasificación ATC de la OMS (14). Se trata de una serie de compuestos que inhiben la síntesis de estrógenos y andrógenos en mujeres post - menopáusicas. De esta forma reducen la concentración de estrógenos, lo que les otorga una actividad hormonal adyuvante que además se ha considerado más selectiva. Dicha selectividad se asocia con una menor incidencia de eventos adversos (15).

En el INVIMA se encuentran registrados tres medicamentos pertenecientes a esta clasificación: anastrozol, letrozol y exemestano. A continuación se describen brevemente:

Tabla 3. Descripción de la nueva tecnología: inhibidores de Aromatasa

<p>Anastrozol</p>	<p>Nombre comercial: ANASTROZOL 1 MG TABLETA RECUBIERTA ®</p> <p>Registro sanitario: INVIMA 2012M-0013083</p> <p>Grupo Farmacológico Antineoplásico: Inhibidor de aromatasa no esteroideo.</p> <p>Presentación: caja por 7 a 100 tabletas recubiertas de 1 mg recubiertas.</p> <p>Dosis: 1 mg/día</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos. • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años. • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama avanzado en mujeres post-menopáusicas no se ha demostrado la eficacia de anastrozol en pacientes receptores de estrógeno negativo, a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva al tamoxifeno. <p>Contraindicaciones:</p> <p>En mujeres pre menopáusicas, durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20 ml/minuto), en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, en pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes, los tratamientos a base de estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con el producto, pues podrían anular el efecto farmacológico de este último, advertencia: no se recomienda en niños dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de pacientes, precauciones y advertencias: no tomar anastrozol 1 mg: si es alérgico (hipersensible) a anastrozol o a cualquiera de los demás ingredientes, con sangrados menstruales (usualmente esto aplica a mujeres con menos de 50 años), durante el embarazo o en el periodo de lactancia, si usted está tomando otros medicamentos como los estrógenos o el tamoxifeno tome precauciones especiales con anastrozol 1 mg, si existen dudas sobre el</p>
-------------------	--

	<p>estado hormonal, la menopausia debe ser confirmada por medio de pruebas de hormonas apropiadas, si usted sufre de: deterioro renal severo (depuración de creatinina < 20 ml/min), deterioro hepático moderado a severo, sufre de osteoporosis o tiene riesgo de desarrollar osteoporosis, se debe realizar pruebas de densidad ósea al iniciar el tratamiento y subsiguientemente con intervalos regulares, el tratamiento o el tratamiento preventivo de la osteoporosis deben ser iniciados de la manera apropiada y deben ser cuidadosamente monitoreados por su médico, el hecho de que anastrozol 1 mg disminuye los niveles de estrógenos puede conllevar a una reducción en la densidad ósea, no se dispone hasta la fecha de datos adecuados sobre el efecto de los bisfosfonatos (medicamentos usados para reducir la densidad ósea) en la reducción de la densidad ósea causada por el anastrozol, tampoco hay datos adecuados disponibles sobre un potencial benéfico del tratamiento preventivo con bisfosfonatos, usted no debe tomar anastrozol 1 mg si es una mujer embarazada o si está amamantando, asesórese con su médico antes de tomar cualquier medicamento.</p>
Letrozol	<p>Nombre comercial: Femara®, Gesamaf, Lozor, Lezoria, Letroz, Letoval, Femgard, Letrozol.</p> <p>Registro sanitario: 2008M-010327 R1, 2012M-0013836, 2012M-0013322, 2012M-0012973, 2012M-0012983, 2009M-0009811, 2011M-0012759, 2010M-0011637, 2010M-0010620, 2011M-0012099, 2008M-0008622, 2008M-0007987.</p> <p>Grupo Farmacológico Antineoplásico: inhibidor de aromatasa no esteroideo</p> <p>Dosis: 2.5 mg/día</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama incipiente con receptores hormonales. • Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. • Tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado. • Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres que se encuentran en un estado posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos.

	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento preoperatorio en mujeres pos-menopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales localizado, a fin de permitir la posterior cirugía conservadora de la mama en pacientes a las que originalmente no se considera idóneas para este tipo de intervención. El tratamiento posquirúrgico ulterior debe adjuntarse al tratamiento de referencia. <p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes, estado endocrino pre - menopáusico, embarazo o lactancia.</p> <p>Posología y dosificación: 2.5 mg una vez al día.</p>
Exemestano	<p>Nombre comercial: Aromasin®, Exemestin®, HB Oncofeme®</p> <p>Registro sanitario: 2010M-13912 R1, 2013M-0014572, 2013M-0014507</p> <p>Grupo Farmacológico: antineoplásico. Inhibidor de aromatasa.</p> <p>Presentación: tabletas de 25 mg</p> <p>Dosis: 25 mg día.</p> <p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado pos-menopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica. Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado post-menopáusico natural o inducido, cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos, ya sean inhibidores con esteroides de la aromatasa o progestina. Aromasin está indicado para el tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locoregional) y de cáncer contralateral. Aromasin está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.

	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas. <p>CONTRAINDICACIONES:</p> <p>Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, embarazo o lactancia. El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino pre-menopáusico, no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos. Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo p 450.</p>
--	---

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 (7) y la información de estadios clínicos reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología.

Hallazgos:

Tabla 4 Resultados de la búsqueda en la literatura para la definición de la población.

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.		Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD.	Porcentaje de tumores de mama receptor hormonal positivo 66%

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.		Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD.	<p>Casos de cáncer de mama con ganglios positivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin ganglios -65%- • 1 – 3 ganglios -20%- • 4 o más ganglios -15%-
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.		Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD.	<p>HR para recaída local o sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – 3 ganglios -1,73- • 4 o más ganglios -4,81-
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.		Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD.	<p>Parámetros distribución Weibull para el tiempo a recaída local sistémica cáncer local:</p> <p>λ (escala) = 0,03959</p> <p>γ (forma) = 0,83521</p>

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Anuario Estadístico 2010	Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01-Nov-2013]	Instituto Nacional de Cancerología	Porcentaje de tumores de mama estadio I-III A -43%-

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 dadas las características de la evaluación, que requiere estimar casos incidentes en estadios tempranos que son candidatos al uso de un inhibidor de la aromatasa, 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. Dicha estimación se basó en las estimaciones de incidencia y mortalidad reportadas 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:

Como el horizonte de la evaluación es a 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, & 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 tempranos (I-III A).

Con los casos estimados se definieron tres poblaciones de acuerdo al momento de iniciar el inhibidor de la aromatasa:

1. Casos incidentes que inician un inhibidor de aromatasa.
2. Casos prevalentes que llevan dos o tres años con tamoxifeno sin presentar recaída de la enfermedad y que cambiarían a un inhibidor de la aromatasa.
3. Casos prevalentes con ganglios positivos al diagnóstico y que llevan cinco años con tamoxifeno sin presentar recaída de la enfermedad y que iniciarían un inhibidor de la aromatasa.

Los casos prevalentes se estimaron usando la función de supervivencia para la recaída local o sistémica como se muestra a continuación:

Prevalencia 2 o 3 años

$$P_{ij} = I_{ij} * S(t_2) + I_{ij} * S(t_3)$$

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

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

$S(t)$: supervivencia al tiempo t sin presentar recaída de la enfermedad.

Prevalencia 5 años

$$P_{ij} = I_{ij} * S(t5) * G$$

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

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

$S(t)$: supervivencia al tiempo t sin presentar recaída de la enfermedad.

G : porcentaje de tumores con ganglios positivos

Decisión: al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (27), 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 (28). 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 consideró 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 las Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7, se muestran los casos estimados en los cuales estarían indicados los inhibidores de la aromatasa.

Tabla 5. Casos incidentes que iniciarían un inhibidor de la aromatasa (iniciando con IA).

Edad	Población	Tasa incidencia x 100.000	Casos
50-54	1.254.833	24,69	310
55-59	1.019.510	29,29	299
60-64	801.375	32,82	263
65-69	609.476	39,40	240

Edad	Población	Tasa incidencia x 100.000	Casos
70-74	480.749	41,87	201
75-79	367.915	37,01	136
80 +	474.870	57,70	274

Tabla 6. Casos prevalentes que cambiarían a un inhibidor de la aromatasa después de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno (terapia Switch).

Edad	Población	Prevalencia x 100.000	Casos
50-54	1.254.833	44,15	554
55-59	1.019.510	52,37	534
60-64	801.375	58,67	470
65-69	609.476	70,44	429
70-74	480.749	74,86	360
75-79	367.915	66,17	243
80 +	474.870	103,17	490

Tabla 7. Casos prevalentes que iniciarían un inhibidor de la aromatasa después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno (temprano extendida).

Edad	Población	Prevalencia x 100.000	Casos
50-54	1.254.833	5,41	68
55-59	1.019.510	6,42	65
60-64	801.375	7,19	58
65-69	609.476	8,63	53
70-74	480.749	9,18	44
75-79	367.915	8,11	30
80 +	474.870	12,65	60

Tratamientos:

En las siguientes tablas se resumirán los tratamientos a ser evaluados, ampliamente abordados en secciones anteriores del presente trabajo.

Terapia Switch

Tabla 8. Descripción de las tecnologías a comparar en la terapia switch.

Medicamento	Presentación	Posología	Duración
Tecnología Actual			
Tamoxifeno	Tabletas 20 mg	20 mg/día	5 años
Tecnología Nueva			
Letrozol	Tabletas 2,5mg	2,5 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> - Hasta completar 5 años luego de 2-3 años de tamoxifeno - Durante 2-3 años para continuar con tamoxifeno hasta completar 5 años
Anastrozol	Tabletas 1 mg	1 mg/día	
Examestano	Tabletas 25 mg	25 mg/día	

Terapia Extendida

Tabla 9. Descripción de las tecnologías a comparar en la terapia extendida.

Medicamento	Presentación	Posología	Duración
Tecnología Actual			
Observación			
Tecnología Nueva			

Letrozol	Tabletas 2,5mg	2,5 mg/día	5 años luego de finalizado el tratamiento con tamoxifeno
Anastrozol	Tabletas 1 mg	1 mg/día	
Examestano	Tabletas 25 mg	25 mg/día	

- 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 tercer 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 estas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 de 2012, 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 la terapia hormonal adyuvante asociados al uso del tamoxifeno y los inhibidores de aromataza en el cáncer de mama temprano y localmente avanzado. 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 la guía de hormonoterapia del Instituto Nacional de Cancerología.

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” 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, para los casos tempranos se estimó el ciclo completo de tratamiento.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 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 2012 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 + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de este 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 dividen 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 y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

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

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes 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.

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 las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

Resultados:

En las Tabla 10 y Tabla 11 se presentan los resultados de la estimación de los costos asociados a la indicación.

Tabla 10. Precio anual de la tecnología actual, la tecnología evaluada y los eventos evitados en relación con su efectividad.

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Tamoxifeno 20 mg Tableta	82.155	91.610	200.760	(30)
Anastrozol* 1mg Tableta	580.132	1.472.669	4.245.315	(30, 32)
Letrozo**l 2,5mg	203.809	512.307	771.610	(30, 32)
Exemestano*** 25mg	5.061.586	5.693.624	6.413.050	(30, 32)
Recaídas evitadas	10.468.952	34.033.345	137.655.122	(29, 31)
* Costo por mg usado en el análisis: \$1.589; \$ 4.035; \$ 11. 631 **Costo por mg usado en el análisis: \$223,35; \$561,43; \$3965 ***Costo por mg usado en el análisis: \$ 554,7; \$ 624,0; \$ 702,8				

Tabla 11. Precio anual de los eventos adversos asociados con las tecnologías actual y evaluada.

Descripción	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo	Fuente
Tromboembolismo	3.345.836	4.224.856	25.888.148	(29, 31)
Accidente cerebrovascular	2.612.201	6.257.696	86.406.609	
Infarto de miocardio	305.735	2.013.082	174.560.744	
Fractura de cadera	6.547.778	6.547.778	111.030.397	
Fractura de muñeca	261.583	919.597	4.311.848	
Cáncer de endometrio	2.705.209	3.345.836	10.834.091	
Sangrado Vaginal	87.270	112.985	243.098	

Modelo

Datos del modelo:

Los eventos listados a continuación fueron considerados en el presente análisis por ser generadores de costos. Toda vez que los eventos adversos no implicaran tratamiento alguno, o que el tratamiento no significara un costo importante no serían tenidos en cuenta. Este es el caso de las oleadas de calor, la artralgia, el dolor músculo esquelético, la diarrea, entre otros, los cuales demostraron diferencia estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (17,18,22,26)

Tabla 12. Riesgo de evento para las tecnologías actual y evaluada en las Terapias Switch y extendida

Variables	Riesgo evento Inhibidores Aromatasa	Riesgo evento Tecnología Actual	Fuente
Terapia Switch			
Trombo embolismo	0,0047	0,0098	(13,15,18,24,25)
Accidente cerebrovascular	0,0023	0,006	
Infarto de miocardio	0,0052	0,005	
Fractura de cadera	0,0034	0,0021	
Fractura de muñeca	0,0155	0,0094	
Cáncer de endometrio	0,0006	0,0017	
Terapia Extendida			
Sangrado Vaginal	0,022	0,030	(22)

Tabla 13. Tabla de evidencia terapia Switch con inhibidores de aromatasa.

Variables	Eficacia Inhibidores de Aromatasa	Riesgo evento Inhibidores Aromatasa*	Riesgo evento Tamoxifeno*	Fuente
Sobrevida libre de enfermedad (Terapia Switch Iniciando con Inhibidores de Aromatasa)	HR 0,87; IC 95% 0,78–0,97 Seguimiento promedio: 68 meses.	0,033	0,040	(13,15)
Sobrevida libre de enfermedad (Terapia Switch luego de 2-3 años de Tamoxifeno)	RR 0,68; IC 95% 0,59-0,79	0,024	0,035	(19)

*Obtenidas de las curvas de supervivencia desarrolladas a partir de los datos de eficacia de los estudios referenciados.

Tabla 14. Tabla de evidencia terapia extendida con inhibidores de aromatasa.

Variables	Eficacia Inhibidores de Aromatasa	Riesgo evento Inhibidores Aromatasa #	Riesgo evento Placebo #	Fuente
Sobrevida libre de enfermedad (Terapia Extendida, Ganglios positivos)	HR 0.61; IC95% 0.38 -0.98	0,038	0,059	(22)

Obtenidas de las curvas de sobrevida desarrolladas a partir de los datos de eficacia de los estudio referenciados.

Escenarios: se plantearon tres evaluaciones, según las indicaciones, de la siguiente manera:

Pacientes que inician la terapia adyuvante con inhibidores de Aromatasa para luego de 2 o 3 años continuar con tamoxifeno en comparación con pacientes que reciben tamoxifeno únicamente y desde el inicio.

Pacientes que ya vienen recibiendo la terapia adyuvante durante los último 2 o 3 años con tamoxifeno y cambian a inhibidores de Aromatasa en comparación con pacientes que continúan con tamoxifeno.

Pacientes que luego de pacientes que luego de finalizados los 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno empiezan a recibir terapia extendida con Inhibidores de Aromatasa en comparación con pacientes que no reciben ninguna terapia adicional.

Para cada una de las tres evaluaciones se plantearon escenarios de la siguiente manera:

Dado que se trató de tres Inhibidores de Aromatasa actualmente en el mercado, en todos los escenarios se propuso que la participación de cada uno de ellos sería igual al porcentaje de dosis vendidas según lo reportó la base de datos SISMED para 2012. Estos fueron 53,61% para anastrozol, 38,15% para letrozol y 8,24% para exemestano.

Respecto a la adopción de la nueva tecnología, los registros de SISMED 2012 también muestran una participación actual del 56% de los inhibidores de aromatasa, por lo que se crearon escenarios que suponen un aumento progresivo a partir de este valor. En los escenarios se incluyen porcentajes de participación que llegan hasta el 100%.

RESULTADOS:

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en las siguientes tablas. Para la financiación de las tecnologías evaluadas en este documento, el gobierno nacional incurriría en un esfuerzo financiero de 1.104 a 1.301 millones en la adopción de terapia switch; 2.285 a 2.693 millones en la adopción de terapia switch luego de 2-3 años con tamoxifeno; y por último, 148 mil a 180 millones en la adopción de terapia extendida, de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Tabla 15. Escenarios de variación en la adopción de la terapia switch Iniciando con Inhibidores de Aromatasa

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%
\$ 1.104.710.281,21	\$ 1.301.979.974,29

Tabla 17. Escenarios de variación en la adopción de la terapia switch pasando a Inhibidores de Aromatasa luego de 2 o 3 años con tamoxifeno.

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%
\$ 2.285.604.028,51	\$ 2.693.747.605,03

Tabla 18. Escenarios de variación en la adopción de la terapia extendida, administrando Inhibidores de Aromatasa luego de finalizar la terapia de 5 años con tamoxifeno.

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 47%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 57%
\$ 148.874.664,30	\$ 180.550.124,79

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. 2013;
2. IARC. GLOBOCAN Country Fast Stat COLOMBIA [Internet]. 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170>
3. Kelly CM, Buzdar AU. Using multiple targeted therapies in oncology: considerations for use, and progress to date in breast cancer. *Drugs* [Internet]. 2013 May [cited 2013 Nov 12];73(6):505–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605692>
4. INC. Tabla 13. Casos nuevos de cáncer de mama, según estadio clínico y régimen de afiliación al ingreso, INC, Colombia, 2011 [Internet]. 2011 [cited 2013 Nov 12]. p. 1. Available from: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Tablas2011/Tabla 13.pdf>
5. Den Hollander P, Savage MI, Brown PH. Targeted Therapy for Breast Cancer Prevention. *Front. Oncol.* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Nov 11];3(September):250. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3780469&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Palmieri C, Patten DK, Januszewski A, Zucchini G, Howell SJ. Breast cancer: Current and future endocrine therapies. *Mol. Cell. Endocrinol.* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013 Aug 7 [cited 2013 Nov 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23933149>
7. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana , tratamiento integral , seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2013.
8. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC-DDD Index Tamoxifeno [Internet]. 2012 [cited 2013 Nov 22]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BA01
9. Peng J, Sengupta S, Jordan VC. Potential of Selective Estrogen Receptor Modulators as Treatments and Preventives of Breast Cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009;9(5):481–99.
10. Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* [Internet]. 2000 Nov;295(2):431–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11046073>
11. Ministerio Salud Protección Social. LISTADO MEDICAMENTOS DEL PLAN OBLIGATORIO DE SALUD Actualizado acuerdo 029 de 2011 y acuerdo 034 de 2012 [Internet]. 2012. Available from: http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Documents/CRES/Medicamentos/medicamentos_1.pdf
12. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.

- Lancet [Internet]. 2005;365(9472):1687–717. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>
13. Howell PA. Results of the ATAC (Arimidex , Tamoxifen , Alone or in Combination) trial after completion of 5 years ' adjuvant. 2005;365:60–2.
14. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. ATC-DDD Index Inhibidores Aromatasa [Internet]. 2012 [cited 2013 Nov 24]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L02BG
15. Baum M, Budzar a U, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet [Internet]. 2002 Jun 22;359(9324):2131–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>
16. Jonat W, Gnani M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. [Internet]. 2006 Dec [cited 2013 Nov 12];7(12):991–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138220>
17. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N. Engl. J. Med. [Internet]. 2009 Aug 20;361(8):766–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2921823&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2007 Feb 17 [cited 2013 Nov 12];369(9561):559–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307102>
19. Bria E, Ciccarese M, Giannarelli D, Cuppone F, Nisticò C, Nuzzo C, et al. Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. Cancer Treat. Rev. [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Nov 18];32(5):325–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766125>
20. Peña E, Sierra F, Saavedra M, Gamboa O, García C, Buitrago L. INFORMES No. 07 - 08 - 09 INFORME DE EVALUACION DE TECNOLOGIA EN SALUD – ETES INHIBIDORES DE AROMATASA (ANASTRAZOL, LETROZOL, EXEMESTANE). 2011.
21. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J. Clin. Oncol. [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2013 Nov 12];30(7):718–21. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3295549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J. Natl. Cancer Inst.* [Internet]. 2005 Sep 7 [cited 2013 Nov 12];97(17):1262–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047>
 23. Hind D, Ward S, Nigris E De, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer. *Health Technol. Assess.* (Rockv). 2007;11(26).
 24. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:486–92.
 25. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* [Internet]. 366(9484):455–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>
 26. Van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel J-M, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jan 22 [cited 2013 Nov 12];377(9762):321–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>
 27. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Salud Publica Mex.* [Internet]. 2006;48(6):455–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326341>
 28. Universidad del Valle. Registro Poblacional de Cáncer de Cali [Internet]. 2005 [cited 2013 Nov 1]. Available from: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>
 29. 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>.
 30. Tarifario SISMED 2012. Colombia. Available from: <http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed>.
 31. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256 2001 Colombia. Available from: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
 32. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.
 33. Tarifario Instituto Nacional de Cancerología 2012.

En todos los escenarios se observa como en la medida que incrementa la participación de la nueva tecnología el impacto al presupuesto va en aumento. De esta manera se nota como a pesar de evitarse casos de recaídas, el costo de administrar la tecnología nueva es superior al ahorro en tratamientos de estas.

Ahora para cada evaluación se calculó cual sería el impacto al presupuesto si cada uno de los inhibidores de la aromatasa tuvieran el 100% de participación en el mercado. Esto se presenta a continuación en las tablas 28 a 30.

Tabla 15. Escenarios de variación de la adopción del medicamento en el mercado de los inhibidores de la aromatasa considerando cada uno de los medicamentos empleado al 100% - Terapia Switch Iniciando con Inhibidores de Aromatasa.

Escenario	Impacto (\$)
Base	\$644.343.767,04
Exemestano 100%	\$5.288.354.430,26
Anastrozol 100%	\$1.113.998.773,46
Letrozol 100%	\$164.239.169,94

Tabla 16. Escenarios de variación de la adopción del medicamento en el mercado de los inhibidores de la aromatasa considerando cada uno de los medicamentos empleado al 100%. Terapia Switch pasando a Inhibidores de Aromatasa luego de 2 o 3 años con Tamoxifeno.

Escenario	Impacto (\$)
Base	\$550.621.558,31
Exemestano 100%	\$9.598.026.370,00
Anastrozol 100%	\$2.272.812.225,00
Letrozol 100%	\$606.161.595,72

Tabla 17. Escenarios de variación de la adopción del medicamento en el mercado de los inhibidores de la aromatasa considerando cada uno de los medicamentos empleado al 100%. Terapia Extendida, administrando Inhibidores de Aromatasa luego de finalizar la terapia de 5 años con Tamoxifeno.

Escenario	Impacto (\$)
Base	\$287.309.498,49
Exemestano 100%	\$941.193.900,98
Anastrozol 100%	\$143.686.663,28

Letrozol 100%	(\$37.764.133,00)
---------------	-------------------

El impacto al presupuesto disminuye cada vez que Anastrozol y Letrozol aumentan su participación en el mercado, contrario a lo que ocurre con el Exemestano. Esto refleja el efecto del elevado costo del Exemestano comparado con los otros dos inhibidores de aromatasa, el cual llega a ser mayor o igual a cinco veces el costo de estos.

Cabe destacar, en la terapia extendida se lograría un ahorro con la implementación de la nueva tecnología si el único inhibidor de aromatasa administrado es el Letrozol. Su bajo precio en comparación con los otros dos hace que las recaídas ahorradas justifiquen el costo de administrar este medicamento dentro del esquema de la terapia extendida.

La variación en los costos no llegó a causar un ahorro con la implementación de la nueva tecnología para ninguna de las evaluaciones. La única excepción se observó cuando el valor de la recaída se llevó al máximo en la evaluación de la terapia extendida. Allí se lograría un ahorro de doscientos setenta millones de pesos si las pacientes recibieran inhibidor de aromatasa y por cuenta de esto se ahorrarán recaídas.

En términos generales se observó que la variación en los costos de los medicamentos y del tratamiento de la recaída representó el mayor efecto en la variación del impacto al presupuesto, sin que con esto se lograra un ahorro con la nueva tecnología. En cambio, el efecto de los costos del tratamiento de los eventos adversos es menor en la mayoría de los casos.