

TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

Inhibidores de aromatasa: anastrozol, letrozol y exemestane (cáncer de mama metastásico)

1. RESUMEN

Título del reporte: Efectividad y seguridad de la terapia hormonal con inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestane) para mujeres con cáncer de mama metastásico.

Información general de la tecnología: anastrozol, exemestane y letrozol se emplean en hormonoterapia, para cáncer de mama. Pertenecen al grupo de inhibidores de aromatasa, cuya acción consiste en bloquear la producción del estrógeno evitando el crecimiento celular, mediante la inhibición de señales celulares hormonales necesarias para que éstas crezcan y se dividan. Se usan generalmente en mujeres que han iniciado la menopausia. Estas tecnologías cuentan con registro sanitario para la indicación.

Autores: grupo desarrollador de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama.

Declaración de conflictos de intereses: el grupo desarrollador declaró 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 de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

Pregunta en formato PICO: en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo, ¿cuál es la efectividad y seguridad de los inhibidores de aromatasa (letrozole, exemestane o anastarazole) comparados con tamoxifeno para mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, tasa de respuesta global y eventos adversos?

Población	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo
Intervención	Letrozol, exemestane o anastarazol
Comparación	Tamoxifeno
Resultados	Supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tasa de respuesta global, eventos adversos.

Conclusiones:

- Efectividad: los inhibidores de aromatasa son más efectivos que el tamoxifeno para el desenlace tasa de respuesta global, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico receptor hormonal positivo. Para este grupo de pacientes, no hay superioridad de los inhibidores de aromatasa comparado

con tamoxifeno para el desenlace supervivencia libre de progresión. No se reportó evidencia de mayor efectividad de un inhibidor de aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol, exemestane) sobre otro.

- Seguridad: los eventos adversos mayormente asociados con los inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestane) son: sofocos, sangrados vaginales, osteoporosis, dolores musculares y eventos tromboembólicos. Los inhibidores de aromatasa fueron bien tolerados en comparación con tamoxifeno que presenta mayor tasa de eventos tromboembólicos y sangrado vaginal, las diferencias son estadísticamente significativas.
- Costo-efectividad: los inhibidores de aromatasa en comparación con tamoxifeno fueron más costosos y efectivos en Colombia para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo. El costo incremental por Año de Vida Ganado Libre de Enfermedad (AVGLE) fue de \$2.812.147. El costo por Año de Vida Ajustado por Discapacidad (AVAD) evitado ascendió a \$3.170.898.

2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

Población afectada: según estimaciones locales, durante el periodo 2002-2006, Colombia tuvo una tasa cruda de incidencia anual de 32.6 por 100.000 habitantes y una tasa cruda corregida de mortalidad anual de 9.5 por 100.000 muertes. Según datos reportados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC por su sigla en inglés), la incidencia anual estandarizada por edad es de 31.2 por 100.000 mujeres y la mortalidad de 10 por 100.000 muertes de mujeres. Actualmente, es el cáncer de mayor incidencia del sexo femenino con una mortalidad similar a la del cáncer de cérvix.

Definición y gravedad de la enfermedad: el cáncer de mama es un crecimiento anormal e incontrolable de las células mamarias usualmente como resultado de mutaciones en genes que controlan la proliferación y muerte celular. En la mayoría de los casos, estas mutaciones ocurren debido a eventos aún no plenamente entendidos con efectos acumulativos durante el tiempo de vida de la persona. El tumor resultante tiene la característica de invadir localmente los tejidos sanos vecinos así como enviar células tumorales a órganos a distancia, con una destrucción progresiva de los mismos. La disminución en las tasas de mortalidad en países desarrollados se explica por la introducción de los programas organizados de tamización y por importantes avances en el tratamiento de quimioterapia citotóxica y hormonoterapia. Este fenómeno no se ve reflejado de la misma forma en países en desarrollo con recursos limitados, en donde se ha incrementado la mortalidad.

Carga de la enfermedad: el cáncer de mama ocupa la posición 26 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida total de 1,833 Años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 30 a 44 años; 5,105 en mujeres de 45 a 59 años y 4,663 en mujeres de 60 a 69 años; así como 3,562 en mujeres de 70 a 79 años.

Resumen de la evidencia

Efectividad: en la guía NICE 2009 se incluyeron tres metanálisis Mauri 2006, Ferretti 2006, Gibson 2007. Ferreti (2006) analizó 6 estudios fase III con 2787 pacientes. Encontró un efecto favorable de inhibidores de aromatasa cuando se comparan con tamoxifeno en la tasa de respuesta global ($P=0.042$), tiempo hasta progresión ($P=0.007$) y beneficio clínico ($P=0.001$), estos resultados no fueron significativos con el modelo de efectos aleatorios mostrando alta heterogeneidad entre los estudios. No se reportaron diferencias en la supervivencia global entre los tratamientos ($P=0.743$). En el grupo de tamoxifeno se observó mayor frecuencia de eventos trombo-embólicos ($P=0.005$) y sangrado vaginal ($P=0.001$), comparado con inhibidores de aromatasa. Mauri (2006) incluyó 23 experimentos clínicos con 8503 pacientes (estados localmente avanzados y metastásico) y comparó todas las generaciones de inhibidores de aromatasa con otras terapias endocrinas. El beneficio en supervivencia global $R0.87$ (IC 95% 0.82-0.93; $P<0.001$) y reducción

de mortalidad HR 0.91 (IC 95%: 0.86-0.96; P = 0.001) solamente se encontró con inhibidores de tercera generación. No se describió heterogeneidad significativa entre los estudios (I 25%); sin embargo algunas limitaciones metodológicas podrían sobreestimar el beneficio de la terapia. Gibson y cols., 2007 en una revisión de buena calidad incluyeron 30 estudios con 10054 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico. Los inhibidores de aromatasa mostraron beneficio en la supervivencia global comparados con la terapia endocrina estándar HR 0.89 (IC 95% 0.82-0.96) sin heterogeneidad significativa entre estudios (I2 = 0%). El análisis para inhibidores de aromatasa de tercera generación (anastazol, letrozol, exemestane) mostró resultados consistentes HR 0.88 (95%CI: 0.88-0.96). Este beneficio no se observó en supervivencia libre de progresión, probablemente explicado por la alta Heterogeneidad HR0.92 (IC 95%: 0.75-1.13) (I2 = 88.3% P<0.0001).

En el metaanálisis de la Universidad de Shanghai, Hong-Bin Xu y cols., 2011 compararon inhibidores de aromatasa con tamoxifeno como primera línea de tratamiento, se incluyeron 6 estudios con 2560 pacientes. El reporte de supervivencia global fue 68.3% y 58.3% para inhibidores de aromatasa y tamoxifeno, respectivamente (datos de 3 estudios), OR 1.95 (IC 95% 0.88- 4.3) con heterogeneidad alta que limita la interpretación de estos resultados (I2 89.6%). En el análisis agrupado se observó beneficio clínico con inhibidores de aromatasa OR 1.70 (IC 95% 1.24 -2.33) (I2 =70.2%). La tasa de respuesta global favorece al grupo de inhibidores de aromatasa OR 1.56 (IC 95% 1.17 -2.07) (I2 58%). Los desenlaces sangrado vaginal y eventos tromboembólicos fueron más frecuentes con tamoxifeno y tuvieron significancia estadística.

Seguridad: los efectos adversos mayormente asociados con estas tecnologías son: sofocos, sangrados vaginales, osteoporosis, dolores musculares y eventos tromboembólicos. Tanto los datos de efectividad como los de seguridad están basados en evidencia de alta calidad. El estudio de Semiglazov y cols., 2007 mostró que en términos de seguridad, los inhibidores de aromatasa fueron bien tolerados (oleadas de calor 23%, fatiga 15%, artralgias 7%, sangrado vaginal 7%), en contraste con la quimioterapia neoadyuvante (neutropenia grado 3/4 33%, alopecia 79%, reducción de la FEVI < 50% en el 7% y neuropatía 30%).

Costo-efectividad: los inhibidores de aromatasa en comparación con tamoxifeno fueron más costosos y efectivos en Colombia para mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, receptor hormonal positivo. El costo incremental por Año de Vida Ganado Libre de Enfermedad (AVGLE) fue de \$2.812.147. El costo por Año de Vida Ajustado por Discapacidad (AVAD) evitado ascendió a \$3.170.898.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en la guía de práctica clínica correspondiente.