



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Letrozol 2.5mg tableta
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer de mama hormonosensible

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Los inhibidores de la aromatasa son utilizados como terapia coadyuvante en pacientes con cáncer de mama estrógeno-dependiente inhiben la aromatización de los andrógenos y su conversión a estrógenos en tejidos periféricos.¹

Letrozol es un inhibidor de la aromatasa de tercera generación, no esteroideo. La dosis recomendada es de 2,5mg por día en una sola toma, en días continuos, por tiempo indeterminado, o hasta la progresión del tumor sea evidente.

Indicaciones Clínicas aprobadas:

FDA²:

- Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos de cáncer de mama precoz.
- Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que han recibido antes adyuvante estándar de tamoxifeno.
Primer tratamiento y de segunda línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo o desconocido avanzada.

EMA-AEMPS³:

Además de las indicaciones autorizadas por la FDA está indicado en:

- Cáncer de mama avanzado después de una recaída o progresión de la enfermedad en mujeres con estado endocrino natural o inducido artificialmente después de la menopausia, que previamente han sido tratados con antiestrógenos.
- Neo tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos, HER-2 negativo de cáncer de mama, donde la quimioterapia no es adecuada o la cirugía inmediata no está indicada.

2.1 EFICACIA

E. Goss et al. En un ECA (Estudio MA-17) doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, incluyó mujeres posmenopáusicas, con receptores hormonales positivos que

¹ CADIME. Aumento del riesgo de fractura por medicamentos. Boletín Terapéutico Andaluz 2010. Vol 26 n° 6

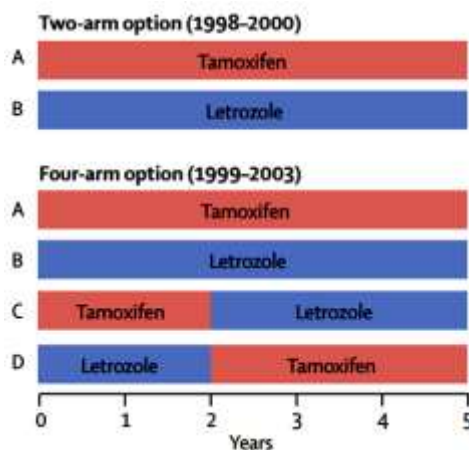
² Food and Drug Administration (FDA). FEMARA® (Letrozol) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³ European Medicines Agency (EMA). FEMARA® (Letrozol) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



habían recibido cinco años de tamoxifeno para cáncer de mama temprano. Fueron randomizadas 5187 pacientes. Aproximadamente la mitad de estas mujeres tenían ganglios positivos. 60% habían realizado radioterapia adyuvante, 46% quimioterapia adyuvante y al 50% se les había realizado mastectomía. Se les asignó cinco años de tratamiento con placebo 2,5 años de letrozol. Luego de una mediana de seguimiento de 2,4 años, se observaron 75 y 132 recurrencias de cáncer de mama o nuevos primarios contralaterales en el grupo letrozol y placebo respectivamente. La tasa de supervivencia libre de enfermedad estimada a 4 años para letrozol y placebo fue de 93% y 87% respectivamente. El riesgo relativo para una recurrencia local o metastásica, o para la aparición de neoplasia nueva contralateral en el grupo letrozol en comparación con el placebo fue de 0,57 (IC 95%) 0,43-0,75; $p < 0,001$. A su vez, el riesgo relativo para muerte, recurrencia o cáncer de mama contralateral fue de 0,61 (IC 95%) 0,47-0,79; $p < 0,001$. El beneficio es del 43% en la reducción del riesgo de una recurrencia o cáncer nuevo contralateral correspondiendo a una diferencia absoluta de un 5% de supervivencia libre de enfermedad a menos de tres años de seguimiento.⁴

- M. Regan et al presenta el estudio BIG 1-98⁵. El Breast International Group (BIG) 1-98 es un ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, doble ciego que incluye a 8.010 mujeres posmenopáusicas con cáncer temprano de mama receptor hormonal positivo. Compara los 5 años de tamoxifeno o letrozol en monoterapia o tratamiento secuencial con dos años de uno de estos medicamentos, seguido de 3 años de la otra. Es decir desde 1998 al 2000, las mujeres fueron asignadas al azar para recibir monoterapia con letrozol 2,5mg por vía oral al día o 20mg de tamoxifeno por vía oral al día durante 5 años, y más tarde entre 1999 al 2003, fueron asignadas al azar a uno de cuatro grupos:
 - Monoterapia con tamoxifeno durante 5 años
 - Monoterapia con letrozol durante 5 años
 - Terapia secuencial de letrozol durante 2 años seguida de tamoxifeno durante 3 años.
 - Terapia secuencial de tamoxifeno durante 2 años seguida de letrozol durante 3 años.



⁴ Paul E. Gross, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast N Engl J Med 2003; 349:1793-1802

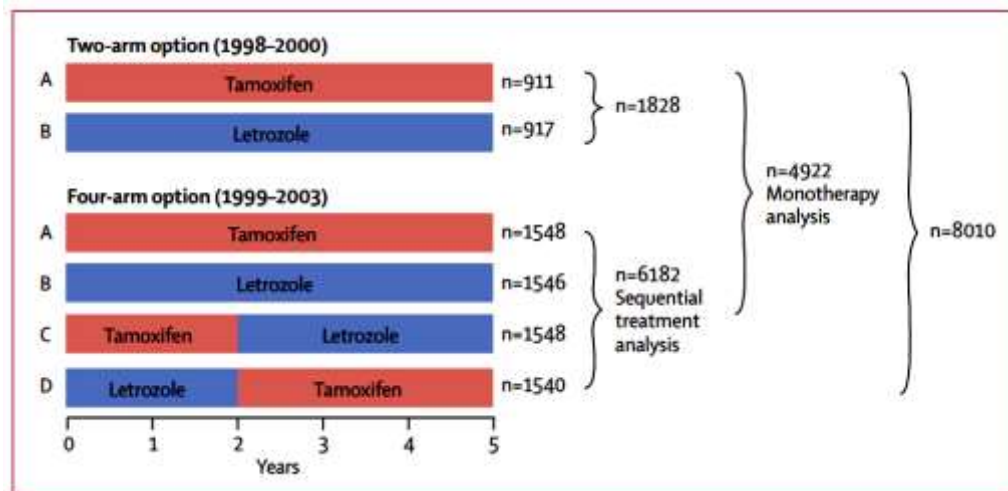
⁵ M. Regan, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1101-8.



El criterio de valoración principalmente medida considerada en este estudio fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS). Las medidas secundarias incluyeron supervivencia global, intervalo distante libre de recidiva y cáncer de mama intervalo libre. Tras la publicación de los primeros resultados de la comparación de monoterapia, se observó una ventaja en la supervivencia sin enfermedad para letrozol en comparación con tamoxifeno.

Regan et al, presentan los resultados actualizados en una mediana de seguimiento de 8,1 años (rango de 0 – 12,4), para proporcionar datos de los 5 años de letrozol en comparación de la monoterapia con tamoxifeno, y una comparación directa de cada tratamiento secuencial con letrozol en monoterapia. Se reportaron los siguientes resultados:

- Entre los 8010 pacientes, 2074 acontecimientos de supervivencia sin enfermedad y 1284 muertes fueron reportados en esta actualización, 12 años desde el comienzo del estudio. Estos datos se comparan con los 1569 acontecimientos y 923 muertes notables en la actualización anterior de 10 años.
- 2459 pacientes fueron asignados al azar a la monoterapia con tamoxifeno durante 5 años y 2463 a la monoterapia con letrozol durante 5 años.
- En la opción de cuatro brazos del estudio, 1546 fueron asignados al azar a letrozol durante 5 años, 1548 a tamoxifeno durante 5 años, 1540 a letrozol durante 2 años seguidos de tamoxifeno durante 3 años, y 1548 a tamoxifeno durante 2 años seguido de letrozol durante 3 años.



- En la mediana de seguimiento de 8,1 años a partir de la asignación al azar, letrozol en monoterapia fue significativamente mejor que tamoxifeno según el análisis de intención de tratar:
 - Supervivencia libre de enfermedad HR 0,86 (IC 95% 0,78 – 0,96)
 - Supervivencia global HR 0,87 (IC 95% 0,77 – 0,999)
 - Intervalo libre de recidiva HR 0,86 (IC 95% 0,74 - 0,998)
 - intervalo libre de cáncer de mama HR 0,86 (IC 95% 0,76 – 0,98)
- Con la mediana de seguimiento de 8, 1 años (rango 0-11,2) a partir de la asignación al azar para la comparación de los grupos secuenciales de letrozol en



- monoterapia, no se observaron deferencias estadísticamente significativas en ninguno de los cuatro puntos finales para cada secuencia.
- A 8 años de estimaciones de intención de tratar (cada uno con un de error estándar $\leq 1,1\%$) para la monoterapia con letrozol, letrozol seguido de tamoxifeno y tamoxifeno seguido de letrozol fueron: 78,6%, 77,8%, 77,3% para la supervivencia libre de enfermedad, 87,5%, 87,7%, 85,9% para la supervivencia global; 89,9%, 88,7%, 88,1% para Intervalo libre de recidiva, y 86,1%, 85,3%, 84,3% para intervalo libre de cáncer de mama.
- Rose et al. En un ensayo abierto aleatorizado cuyo objetivo del estudio fue comparar letrozol (2,5 mg por día) y anastrozol (1 mg por día) como terapia endocrina en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratadas con un anti-estrógeno. Este ensayo aleatorizado, multicéntrico fue de fase IIIB con 713 pacientes. El tratamiento fue para el cáncer de mama avanzado que ha progresado bien durante la terapia anti-estrógeno o dentro de 12 meses de la finalización de esa terapia. Los pacientes tenían tumores que fueron positivos para estrógenos y/o receptores de progesterona (48%) o de la condición de receptor desconocido (52%). La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la progresión (TTP). Los objetivos secundarios incluyeron la respuesta objetiva, la duración de la respuesta, el ritmo y la duración del beneficio clínico global (y las respuestas a largo plazo de estabilización de la enfermedad), el fracaso del tratamiento y la supervivencia global, así como la seguridad general. No hubo diferencia entre los brazos de tratamiento en la TTP, los tiempos de las medianas eran iguales para ambos tratamientos. Letrozol fue significativamente superior a Anastrozol en la tasa global de respuesta (ORR) (19,1% versus 12,3%, $P = 0,013$), incluidas en los subgrupos predefinidos. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la tasa de beneficio clínico, la duración media de la respuesta, la duración del beneficio clínico, el fracaso del tratamiento o la supervivencia general. Ambos agentes fueron bien toleradas y no hubo diferencias significativas en la seguridad.⁶ En este mismo estudio se presentan respuestas de tasas globales para letrozol y anastrozol en segunda línea en terapia endocrina de estudios de cáncer de mama avanzado:

Study [Ref.]	Objective response rate (%)	
	Letrozole (2.5 mg daily)	Anastrozole (1 mg daily)
Dombernowsky and colleagues [5]	24.1	–
Gershanovich and colleagues [6]	19.5	–
Buzdar and colleagues [4]	16.1	–
Jonat and colleagues [7]	–	10.4
Buzdar and colleagues [3]	–	10.3
This study	19.1	12.3

5. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: doubleblind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998, 16, 453–461.

⁶ C. Rose et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *European Journal of Cancer* 39 (2003) 2318–2327



6. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomized trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily, and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998, 9, 639–645.
4. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3357–3366.
7. Jonat W, Howell A, Blomqvist C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1996, 32A, 404–412.
3. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996, 14, 2000–2011

2.2 SEGURIDAD

En el estudio BIG 1-98 que comparó letrozol con tamoxifeno, en una mediana de seguimiento de 51 meses, se reportaron fracturas óseas en 8.6 y 5.8% en los grupos de letrozol y tamoxifeno, respectivamente. Después de cinco años, la incidencia de fracturas óseas fue de 9.3% en las pacientes tratadas con letrozol versus 6.5% en quienes recibieron tamoxifeno. La muñeca fue el sitio más común de fractura en ambos grupos. La HR de una fractura con letrozol aumentó a 1.38 (1.13 a 1.69; $p = 0.001$)⁷.

Entre los efectos adversos característicos en el tratamiento anti-hormonal es el denominado "llamarada de calor" o "sofoco", En el estudio BIG 1-98⁸ se presentó en un 38% con tamoxifeno ante un 33 % con letrozol, $p < 0,001$. Por el contrario, en el estudio MA-17⁹ ese fenómeno fue mayor en el grupo tratado con letrozol al ser comparado con placebo tras 5 años de tamoxifeno (47% versus 41%; $p < 0,001$).

En el estudio realizado por Rose et al¹⁰, se muestran:

	Statistic	No. of patients (%)	
		Letrozole (n = 356)	Anastrozole (n = 356)
Adverse events in $\geq 10\%$ of patients	Total	289 (81)	274 (77)
	Bone pain	53 (15)	47 (13)
	Dyspnoea	37 (10)	40 (11)
	Nausea	28 (8)	39 (11)
Patients reporting target adverse events ^a	Total	58 (16)	71 (20)
	Target adverse events		
Target adverse events	Nausea	28 (8)	39 (11)
	Vomiting	23 (6)	19 (5)
	Abdominal pain	15 (4)	20 (6)
	Vaginal bleeding	3 (1)	3 (1)
	Myocardial infarction	3 (1)	1 (<1)
	Dermatitis	1 (<1)	3 (1)
	CVA	2 (1)	1 (<1)
	DVT or PE	2 (1)	1 (<1)
	Eczema	0	1 (<1)
Serious adverse events	Total	68 (19)	63 (18)
	Discontinuations due to adverse events ^b	Total	28 (8)

CVA, cerebrovascular accident; DVT, deep venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism.

^a Target adverse events are potentially endocrine-related adverse events.

^b Including symptoms of disease progression.

⁷ M. Regan, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011 Nov;12(12):1101-8.

⁸ M. Regan, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol*. 2011 Nov;12(12):1101-8.

⁹ Paul E. Gross, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast N *Engl J Med* 2003; 349:1793-1802

¹⁰ C. Rose et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *European Journal of Cancer* 39 (2003) 2318–2327



El tratamiento con letrozol o anastrozol aumenta hasta un 40% el riesgo de fracturas, si bien este efecto también se ha observado con otros inhibidores de la aromatasas (IA) irreversibles, como exemestano. La osteoporosis inducida por (IA) parece ser más prevalente en mujeres que comienzan el tratamiento muy poco después de la menopausia, si bien, tras finalizar el tratamiento se observa una recuperación parcial de la densidad mineral ósea (DMO)¹¹.

En el Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES). Indica que entre los riesgos principales asociados al uso de los inhibidores de la aromatasas de tercera generación, destacan los efectos cardiovasculares. Este aspecto debería considerarse en los pacientes que reciben tratamiento crónico. Los inhibidores de la aromatasas reducen las concentraciones estrogénicas mediante la inhibición de la enzima. Por ello, una reducción estrogénica puede conllevar un riesgo cardiovascular adicional.¹².

Micromedex¹³

Comunes

- Cardiovascular: Edema (7,2% al 18,4%)
- Dermatológicas: sudoración (hasta 24,2%)
- Gastrointestinales: estreñimiento (1,5% a 11,3%), diarrea (5% a 8%), pérdida de apetito (3% a 5%), náuseas (8,6% al 17%), vómitos (2,7% al 7%)
- Musculoesquelético: artralgia (8% a 22%), artritis (6,7% a 21,1%), dolor de espalda (5% a 18%), dolor óseo (22%), mialgia (6,4% a 6,7%)
- Neurológico: Astenia (4% a 33,6%), mareos (2,4% a 14,2%), cefalea (3,5% a 20,1%), insomnio (5,8% al 7%), somnolencia (2% a 3%).
- Respiratorio: disnea (5,5% al 18%)
- Otros: fatiga (6% a 13%)

Graves

- Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (0,4%)
- Hematológicas: pancitopenia, trastornos tromboembólicos (1,1%)
- Musculoesquelético: Fractura de hueso (5,6% a 5,9%)
- Respiratorio: Derrame pleural (menos de 5%), embolia pulmonar (2% o menos)

2.3 COSTO

Medicamentos	Dosis	Costo Tableta S/.	Costo tratamiento por año S/.
Letrozol 2.5mg tab	2.5mg diario	1.39 ¹⁴	507.35
Tamoxifeno 20mg tab	20-40mg diario	0.20 ¹⁵	32.85-65.70
Anastrozol 1mg tab	1mg diario	0.20 ¹⁶	105.85

01 tableta de Letrozol equivale a 07 tabletas de Anastrozol

¹¹ CADIME. Aumento del riesgo de fractura por medicamentos. Boletín Terapéutico Andaluz 2010. Vol 26 n° 6

¹² Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (SIETES) Fundació Institut Catalá de Farmacologia. Resumen: Putting the cardiovascular safety of aromatase inhibitors in patients with early breast cancer into perspective: a systematic review of the literature. Ref. ID 91862 [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.sietes.org>

¹³ Drugdex® Evaluations LETROZOL. Micromedex® (version 2.0). [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]. URL disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>

¹⁴ Seguro Integral de Salud Precios (SIS) Diciembre 2012

¹⁵ Seguro Integral de Salud Precios (SIS) Diciembre 2012

¹⁶ Seguro Integral de Salud Precios (SIS) Diciembre 2012



2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID¹⁷, para el medicamento Letrozol se ha encontrado los siguientes Registros Sanitarios (RS):

04 registros vigentes

2.5 ALTERNATIVA EN EL PNUME

Tamoxifeno 20mg tableta

Anastrozol 1mg tableta

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Letrozol 2.5mg tableta en mujeres por cáncer de mama postmenopáusica en primera línea de tratamiento en adyuvancia y metastásico, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. El análisis de eficacia y seguridad para Anastrozol y Letrozol muestra que ambos son similares existiendo diferencia marcada en costos. La diferencia observada en el estudio de Rose por defectos en el diseño del estudio y por ser un objetivo secundario se desestima para tomar esta diferencia como clínicamente relevante.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

¹⁷ Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Diciembre 2012]