

## ÍNDICE

<b>EDITORIAL</b>	<b>1</b>
<b>IMAGEN DEL MES</b>	<b>1</b>
<b>INDICADORES DE LA PRESCRIPCIÓN PARA EL AÑO 2005</b>	<b>2</b>
<b>CAMPAÑA GRIPE 2005-2006</b>	<b>4</b>
<b>TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA</b>	<b>6</b>

## COMITÉ EDITORIAL

Àngela Aguiló	M <sup>a</sup> Vega Martín
M <sup>a</sup> Victoria Álvarez	Francesc Puigventós
M <sup>a</sup> Asunción Boronat	Fco. Ramos
Fco. Campoamor	Marta Rovira
Olga Delgado	Joan Serra
Esperanza Estaún	Rafael Torres
Àngels Lladó	Montserrat Vilanova
Víctor Llodrà	María Zaforteza

David Cimadevilla (elaboración y soporte técnico)

## IMAGEN DEL MES

"... y después de un aletargado verano..."



## Número 4 Septiembre 2005 Versión en PDF

### Editorial

#### Fuentes de información para la evaluación de nuevos fármacos y Guía Farmacoterapéutica del IB-salut.

Las campañas promocionales de presentación de **nuevos medicamentos** y la organización de actividades pretendidamente "docentes y científicas" son muchas veces la fuente principal de información para el profesional sanitario. Editores de revistas médicas, sociedades científicas y medios de comunicación destacan la **excesiva influencia que ejerce la industria farmacéutica** sobre la difusión de información de los medicamentos.

Sin embargo, si el profesional sanitario desea obtener información objetiva e independiente del entorno comercial, dispone en la actualidad de **fuentes de calidad donde documentarse** de una forma asequible y rápida.

Por un lado se puede consultar las direcciones de internet de los centros de documentación de las diferentes **Comunidades Autónomas y Servicios regionales de salud** que publican evaluaciones de los nuevos fármacos, donde se valoran las evidencias disponibles y se define su lugar en la terapéutica. Se pueden consultar los enlaces sobre "**Novedades Terapéuticas**" de **ElComprimido.com** donde se accede a las evaluaciones realizadas en Baleares y también a las publicadas por los centros de documentación como CADIME, CEVIME, CANM, SESCAM, SNS y otros (<http://www.genesis-sefh.net/Enlaces/InformesCentrosAuton.htm>).

También los **hospitales**, mediante las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, estudian y seleccionan los nuevos medicamentos y las evaluaciones son publicadas por muchos centros. Desde hace años el **Hospital Son Dureta**, por ejemplo, dispone de una página en web donde se presentan los criterios de selección y los informes de evaluación (<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PORTAL.htm>).

Recientemente se ha creado una nueva página web dentro de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), donde se pueden consultar las evaluaciones publicadas por diferentes hospitales españoles. (<http://www.genesis-sefh.net/>).

En este momento además el **IB-salut** ha iniciado un nuevo proyecto que tiene como objetivo la redacción de una **GUIA FARMACOTERAPEUTICA DEL AREA** para la atención primaria y especializada. Se ha designado un grupo coordinador, integrado por profesionales de todos los sectores, cuyos objetivos son validar la metodología de elaboración de la guía, supervisar la redacción de la misma y seleccionar a los expertos de los diferentes niveles asistenciales que deberán actuar como consultores y revisores de las áreas de la guía de su competencia. La Guía es un proyecto intersectorial que implica a los profesionales de todos los niveles asistenciales. **ElComprimido.com** será la herramienta online en que se podrán ver los avances de la Guía, aspectos de la metodología utilizada, así como el estado del trabajo de los diferentes grupos para cada patología revisada. Los capítulos provisionales y definitivos se irán publicando en la misma web.

El acceso a fuentes de información independientes del entorno promocional como las que facilitamos en **ElComprimido.com** y la edición de la **GUIA FARMACOTERAPEUTICA DEL AREA** del IB-salut son herramientas para contribuir a una mejor difusión de información objetiva y a la prescripción adecuada de medicamentos.

Comité Editorial

# OBJETIVOS, INDICADORES Y ESTÁNDARES DE PRESCRIPCIÓN PARA EL AÑO 2005

## OBJETIVO ESTRATÉGICO

**Mejorar la prescripción y utilización de medicamentos mediante el establecimiento de objetivos operativos, indicadores y estándares comunes a Atención Primaria y Especializada.**

## OBJETIVOS OPERATIVOS

- 1-Potenciar la utilización de los medicamentos genéricos, de eficacia y seguridad demostradas y con mayor experiencia de uso, frente a medicamentos mismo grupo.
- 2-Minimizar la prescripción de los nuevos medicamentos que no aporten ninguna mejora en eficacia y seguridad a la oferta terapéutica existente.
- 3-Mejorar la calidad de la prescripción en las patologías de mayor prevalencia.

## INDICADORES GENERALES

### A-Indicadores de genéricos:

Estos indicadores miden la utilización de especialidades genéricas frente a especialidades no genéricas. Existe un indicador global que valora en conjunto la prescripción de genéricos y otros específicos para principios activos o grupos terapéuticos (nuevos, estatinas, antidepresivos, antihistamínicos).

### B-Indicador de nuevos fármacos de baja o nula aportación terapéutica:

El indicador es el porcentaje de prescripciones de medicamentos de baja o nula aportación terapéutica comercializados desde el año 2002 sobre el total de prescripciones de medicamentos. Este indicador es negativo, es decir, se consigue mayor puntuación cuanto menor es la prescripción de nuevos medicamentos de baja o nula aportación terapéutica prescritos.

### C-Indicadores de selección de medicamentos:

Estos indicadores miden la utilización de medicamentos recomendados como primera elección en las patologías de mayor prevalencia, frente a medicamentos que no son de primera elección. El objetivo es fomentar la calidad de la prescripción en sus dimensiones de eficacia, seguridad, experiencia de uso y eficiencia. No se puede valorar la adecuación al diagnóstico y a las características específicas de cada paciente.

## PONDERACIÓN DE LOS OBJETIVOS OPERATIVOS Y DE SUS INDICADORES ASOCIADOS: INDICADOR SINTÉTICO IBSALUT<sup>☆</sup>

Objetivo	Ponderación
Potenciar medicamentos genéricos	40%
Minimizar nuevos medicamentos que no aporten ninguna mejora	10%
Mejorar la calidad de la prescripción en las patologías de mayor prevalencia	50%

## INDICADORES PEDIATRÍA

### A-Indicadores de genéricos

### B-Indicadores de selección de medicamentos

PONDERACIÓN DE LOS OBJETIVOS OPERATIVOS Y DE SUS INDICADORES ASOCIADOS EN PEDIATRÍA: INDICADOR SINTÉTICO IBSALUT 

Objetivo	Ponderación
Potenciar medicamentos genéricos	40%
Mejorar la calidad de la prescripción en las patologías de mayor prevalencia	60%

**Tabla-1** Batería de indicadores del Servei Balear de Salut para el año 2005

<b>INDICADORES GENERALES</b>	<b>A) Indicadores de genéricos</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prescripción global de genéricos</li> <li>2. Nuevos genéricos</li> <li>3. Genéricos de estatinas</li> <li>4. Genéricos de nuevos antidepresivos</li> <li>5. Genéricos de nuevos antihistamínicos</li> </ol>
	<b>B) Indicador de nuevos fármacos de baja o nula aportación terapéutica</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Nuevos fármacos</li> </ol>
	<b>C) Indicadores de selección de medicamentos</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Antidiabéticos orales</li> <li>8. AINEs</li> <li>9. COXIBs</li> <li>10. Antibióticos recomendados en AP</li> <li>11. Penicilinas</li> <li>12. Inhibidores de la bomba de protones</li> <li>13. Betabloqueantes/calcioantagonistas</li> <li>14. IECAS</li> <li>15. Tiazidas</li> </ol>
<b>INDICADORES PEDIATRÍA</b>	<b>A) Indicadores de genéricos</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>16. Genéricos Totales</li> </ol>
	<b>B) Indicadores de selección</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>17. Asma</li> <li>18. AINEs</li> <li>19. Antibióticos recomendados en pediatría</li> <li>20. Penicilinas recomendados en pediatría</li> <li>21. Dermatitis</li> <li>22. Cefalosporinas</li> </ol>

Autor: Comité de Indicadores Ib-Salut. Institut Balear de la Salut.

# CAMPAÑA VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL 2005-06

---

Entre el 13 de octubre y el 30 de noviembre está previsto el desarrollo de la campaña de vacunación antigripal en nuestra comunidad.

Para esta campaña el ib-salut ha adquirido un total de 149000 dosis.

- 125.000 para Mallorca
- 14.000 para Ibiza
- 10.000 para Menorca

Los criterios de inclusión de la actual campaña son los siguientes:

- Personas que han cumplido los 65 años.
- Pacientes con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar y cardiovascular.
- Todas las personas institucionalizadas, incluso jóvenes.
- Otras enfermedades crónicas y metabólicas incluyendo la diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemoglobinopatías, e inmunosupresión.
- Los niños y adolescentes en tratamiento crónico con aspirina.
- Personal sanitario. Trabajadores de residencias de ancianos o de enfermos crónicos. Familiares convivientes y cuidadores de los pacientes confinados en el domicilio o de alto riesgo.
- Educadores.
- Personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Embarazadas en el 2º o 3º trimestre.
- Personas de alto riesgo, antes de un viaje al extranjero: en cualquier época del año a los que viajen al trópico y a los que viajen de abril a septiembre al hemisferio sur.
- Personal de servicios públicos de especial importancia social como: (policías, bomberos...). Por tanto, se facilita la vacuna a servicios de salud laboral para los grupos diana tales como policías, bomberos, sanitarios, educadores,...
- Trabajadores de granjas avícolas.

## CONSEJOS AL PACIENTE:

### LA GRIPE

**¿Qué es?** Es una enfermedad que suele aparecer en el invierno, causada por un virus.

**¿Cómo se contagia?** De persona a persona a través de la tos o del estornudo. También a través de las manos de la persona contagiada y de los objetos que haya tocado.

**¿Qué síntomas puede dar?** De inicio rápido, suele dar escalofríos, fiebre elevada, dolor de cabeza (en la frente y en los ojos), escozor en la garganta, dolores musculares generalizados, cansancio y tos seca.

**¿Cuántos días puede durar?** Los síntomas principales suelen durar unos 5 o 6 días, tratando los síntomas principales, por lo que no es imprescindible acudir al médico. El tratamiento en adultos consiste en:

Paracetamol: Dosis entre 500 y 650 mg cada 6 u 8 horas.

Beber abundantes líquidos: De 1,5 a 2 litros al día de agua. También pueden utilizarse o combinarse los zumos o infusiones.

Reposo si los síntomas son importantes.

Vahos de vapor de agua (humidificación) para la tos seca.

**La gripe no se cura con antibióticos.** Tan solo el médico debe decidir cuándo y a quién administrarlos.

Si compra medicamentos antigripales en la farmacia, consúltelo con el farmacéutico y lea bien las instrucciones y las advertencias que aparecen en el prospecto.

Si precisa una baja laboral, debe pedir siempre cita con su médico.

**¿Cuándo hay que acudir al médico?** Cuando la fiebre no ceda pese a la toma correcta de antitérmicos o cuando los síntomas se acompañen de vómitos continuados, dolor y rigidez en la nuca y/o presencia de manchas rojas por la piel.

Deberían solicitar cita con su médico aquellos paciente mayores de 70 años y aquellos con enfermedades crónicas (asma, bronquitis, diabéticos, enfermos del corazón, del riñón, del hígado,...) que presenten sospecha de padecer gripe con afectación de su estado general: Dificultad para respirar, tos y fiebre con expectoración amarillo-verdosa o gris.

La vacuna contra la gripe varía cada año su composición. La vacuna a administrar es de virus fraccionados, inactivados, concretamente VACUNA ANTIGRIPAL POLIVALENTE LETI VIRUS FRACCIONADOS® servida por la firma farmacéutica LETI, S.A. En esta campaña la vacuna contiene antígenos equivalentes a:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus

A/California/7/2004 (H3N2)-like virus

B/ Shangai/361/2002-like virus

### **Temporada epidémica 2004-05**

La incidencia de la enfermedad no responde a un patrón equivalente en cada temporada, ni por el número de casos que se registran, ni por las fechas en las que se produce el pico ni incluso por el número de picos que se pueden dar en una misma temporada.

En la temporada 2004-2005, la actividad gripal fue baja – moderada, con un inicio más tardío que en la campaña anterior, y con un pico máximo en la semana 3 de 2005 con una tasa de **210 casos por 100.000 habitantes**.

**Marta Rovira Vila\***, **Pep Estelrich\*\***.

\*Farmacéutica Atención Primaria. Área de Salut de Mallorca.

\*\* Médico GAP de Mallorca. Cap de Programes.

# TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA ¿TAMOXIFENO Ó INHIBIDORES DE LA AROMATASA?

## Beneficios y costes en Baleares

---

La hormonoterapia es la modalidad de tratamiento adyuvante con mayor impacto para las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos (RH+). Desde hace varias décadas, el tamoxifeno ha sido el tratamiento estándar tanto para las pacientes pre como postmenopáusicas. En base a los ensayos clínicos disponibles se ha establecido que la duración del tratamiento con tamoxifeno sea de 5 años (1,2), sin que se haya podido demostrar que más de 5 años produzca beneficio para las pacientes (2,3). Transcurrido ese período, el tamoxifeno parece dejar de ser eficaz aunque el riesgo de recaída permanece latente durante años (1).

Aproximadamente, el 75-80% de los cánceres de mama diagnosticados en mujeres postmenopáusicas son RH+. En las mujeres premenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el ovario. Por el contrario, en las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se producen enzimáticamente a través de la aromatización de los andrógenos, androstendiona y testosterona, los cuales son producidos principalmente por las glándulas suprarrenales. La aromatización de los andrógenos tiene lugar en el tejido adiposo, hígado, folículos pilosos, cerebro, piel y músculo, así como también en los propios tumores de mama (4). En este proceso el complejo enzimático de la aromatasa juega un papel fundamental. Por ello, los inhibidores de la aromatasa (IA) constituyen una opción de tratamiento para las pacientes postmenopáusicas.

En la última década, fármacos como el anastrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®) y exemestano (Aromasil®) han demostrado una eficacia superior al tamoxifeno en las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico (5,6,7).

Las últimas recomendaciones del "American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Panel" incluyen la utilización de los inhibidores de la aromatasa (IA) en el tratamiento adyuvante de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos (RH+), como tratamiento inicial o tras recibir tratamiento con tamoxifeno (8). Esta recomendación está basada en la aparición de varios ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los IA en comparación al tamoxifeno (9,10) (Tabla 1).

Según estos ensayos, existen tres estrategias que parecen ofrecer beneficios sobre el tratamiento adyuvante estándar clásico basado en 5 años de tamoxifeno:

- 1) Sustituir el tamoxifeno por un IA como tratamiento estándar de primera línea
- 2) Cambiar a un IA después de 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno hasta completar un total de 5 años de tratamiento
- 3) La continuación del tratamiento hormonal adyuvante con un IA tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno.

### 1) Sustituir el tamoxifeno por un IA como tratamiento estándar de primera línea

En relación a la primera estrategia, es decir, comparar directamente un IA con tamoxifeno, disponemos del ensayo ATAC (11,12,13). En este ensayo se valora la eficacia de anastrozol, sólo o en combinación con tamoxifeno, frente a tamoxifeno sólo. Tras una mediana de seguimiento de 68 meses muestra un Hazard Ratio (HR) favorable a anastrozol en relación a supervivencia libre de enfermedad (SLE) (Tabla 1). En este estudio el 84% de las pacientes eran RH+. Si nos centramos en este subgrupo de pacientes, que es el que realmente nos interesa de cara a la aplicabilidad de los resultados, el HR sigue siendo **favorable a anastrozol** y pasa a ser todavía inferior HR=0,83 (IC95% 0.73-0,94; p=0,005). La incidencia de cáncer de mama contralateral también fue estadísticamente inferior con anastrozol. Un análisis de subgrupos de este mismo ensayo sugiere que el mayor beneficio con anastrozol lo obtienen las pacientes que son **receptor de estrógenos (RE) positivo y receptor de progestágenos (RP) negativo** (14). Sin embargo, la **supervivencia global (SG) no difiere significativamente** entre el grupo de pacientes tratados con anastrozol y el tratado con tamoxifeno. En cuanto a la seguridad, anastrozol fue mejor tolerado que tamoxifeno a excepción de **la incidencia de fracturas óseas y artralgias que fueron significativamente mayores con anastrozol**.

## 2) Cambiar a un IA después de 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno hasta completar un total de 5 años de tratamiento

Con respecto a la segunda estrategia disponemos de **3 ensayos clínicos**: IES (15,16), ITA (17), ABCSG/ARNO (18). En todos ellos se confirma la superioridad de cambiar a un IA (anastrozol, exemestano) después de 2-3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, en términos de SLE (Tabla 1), supervivencia libre de recaída a distancia e incidencia de cáncer de mama contralateral. Sin embargo, a pesar de que la tendencia es favorable al IA, **ninguno ha demostrado beneficio significativo en SG**. En relación a la toxicidad, exemestano y anastrozol han mostrado menor **incidencia de episodios tromboembólicos y efectos secundarios a nivel del endometrio**. No se encontraron diferencias significativas a nivel de la incidencia de fracturas óseas, aunque la osteoporosis fue más frecuente en los pacientes tratados con IA. Llama la atención en el ensayo IES el mayor número de infartos de miocardio ocurridos en el grupo de pacientes tratados con exemestano que en el tratado con tamoxifeno (20 vs 8 respectivamente). Al igual que ocurría en el ensayo ATAC, un análisis de subgrupos del estudio ABCSG/ARNO indica que la mayor ventaja de anastrozol se obtiene en el grupo de pacientes RE+/RP-, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ni el estudio estaba diseñado para ello.

## 3) La continuación del tratamiento hormonal adyuvante con un IA tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno.

En relación a la tercera estrategia disponemos del ensayo clínico NCIC CTG MA.17, en el cual 5187 pacientes que habían completado 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno fueron aleatorizadas a recibir 5 años de letrozol o placebo. La pregunta que intenta contestar este estudio es si los IA pueden aportar algo después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno. Tras el primer análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 2,4 años (19) la tasa estimada de **SLE a 4 años** fue del 93% para las pacientes tratadas con letrozol y del 87% para las pacientes del grupo placebo. Esta diferencia absoluta del 6% ( $p < 0,001$ ) llevó a la finalización precoz del ensayo. A las pacientes que habían estado recibiendo placebo se les ofreció la posibilidad de recibir letrozol. En ASCO del 2004 se presentaron nuevos datos del mismo ensayo (20). La SLE a 4 años sigue siendo favorable a letrozol (HR en Tabla 1) con un **beneficio absoluto del 4,8 %**. Sin embargo, la **SG a 4 años no fue estadísticamente significativa (95,4% vs 95%)**. En un análisis de subgrupos previsto inicialmente en el ensayo sí que se observó beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SG en los pacientes con ganglios positivos.

El ensayo ABCSG-6a(21), es una continuación del ABCSG Trial y aleatorizó a 856 pacientes que habían recibido tamoxifeno + aminoglutetimida durante 2 años seguido de 3 años de tamoxifeno, a prolongar la terapia adyuvante con 3 años de anastrozol versus observación. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, la SLE fue favorable al grupo tratado con anastrozol (Tabla 1). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a SG.

## 4) Combinación de estrategias

Finalmente, el estudio BIG 1-98 (22), combina las dos primeras estrategias. Se trata de un estudio con 4 brazos de tratamiento, en el que 8028 pacientes fueron aleatorizadas a recibir A) 5 años de letrozol, B) 5 años de tamoxifeno, C) 2 años de tamoxifeno seguido de 3 años de letrozol ó D) 2 años de letrozol seguido de 3 de tamoxifeno. Los datos comunicados en ASCO 2005 comparan letrozol y tamoxifeno tras una mediana de seguimiento de casi 26 meses. No se dispone todavía de resultados de los pacientes que reciben terapia secuencial una vez realizado el cambio de fármaco. La SLE resulta favorable para letrozol con un beneficio absoluto estimado a 5 años del 2,6% (HR en Tabla 1). Las recaídas, tanto locales como a distancia, fueron superiores y estadísticamente significativas con tamoxifeno. En cuanto a SG, existe una tendencia favorable al grupo tratado con letrozol pero no llega a alcanzar significación estadística. En relación a la seguridad, letrozol ha provocado mayor incidencia de hipercolesterolemia, artralgias y fracturas óseas que tamoxifeno. En un análisis de las causas de muerte, previas a la aparición de algún evento relacionado con el cáncer de mama, las muertes debidas a accidentes cerebro-vasculares (ACV) o a causas cardíacas fueron claramente superiores en el grupo tratado con letrozol.

**Por tanto, en el contexto del tratamiento adyuvante, anastrozol, letrozol y exemestano, han demostrado incrementar la SLE en las pacientes postmenopáusicas con RH+. Sin embargo, en relación a la SG, solamente el letrozol, en el estudio MA.17 y en el subgrupo de pacientes con ganglios positivos (N+), ha conseguido demostrar beneficios estadísticamente significativos.** Es posible que la mediana de seguimiento de los estudios todavía no sea lo suficientemente grande como para demostrar beneficios en cuanto a SG. De hecho, el beneficio absoluto en SG demostrado por el tamoxifeno en pacientes con RH+, ha ido aumentando paulatinamente como demuestra el último metanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1). Además, en los ensayos que hemos comentado estamos comparando dos tratamientos activos, y no un tratamiento activo (tamoxifeno) frente a observación o placebo. Por último, la mayoría de ellos han demostrado aumentar de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de recaída a distancia en el grupo de pacientes tratados con IA. La importancia de este dato se basa en la relación existente entre la aparición de metástasis a distancia y el impacto negativo que ello conlleva sobre la SG.

## **Secuencia óptima de tratamiento**

El debate se centra ahora en intentar establecer una secuencia óptima de tratamiento. En este sentido, hay opiniones para todos los gustos. Los autores del estudio ATAC son partidarios de iniciar la terapia adyuvante con anastrozol en base a la mayor eficacia sobre tamoxifeno en los primeros 2 años de tratamiento. Por el contrario, hay quien piensa que es mejor seguir la pauta secuencial tamoxifeno-IA en base a la falta de resultados directos entre las dos estrategias, el elevado coste económico de una terapia con un IA durante 5 años y la poca información disponible sobre la toxicidad a largo plazo de los IA (23). Sin duda, ante la ausencia de respuestas para estas preguntas, surge la incógnita de qué hacer con las pacientes no incluidas en un ensayo clínico. Los resultados del estudio BIG 1-98 (22) a largo plazo, y los del estudio NCIC CTG MA.27, que compara directamente anastrozol con exemestano en primera línea, aportarán datos nuevos que permitirán resolver algunas de estas dudas. Al margen de ello, hay que tener en cuenta que el concepto de SLE no ha sido el mismo en todos los ensayos, lo que dificulta, todavía más, establecer conclusiones. Por ejemplo, en algunos estudios, la SLE incluye el diagnóstico de segundos tumores primarios, mientras que en otros no.

**En estos momentos, y en base a la evidencia disponible, consideramos que lo mejor es individualizar el tratamiento para cada paciente.** En primer lugar hay que conocer claramente el "status" menopáusico de la paciente. En segundo lugar, parece que los IA son más efectivos que el tamoxifeno en las pacientes RE+/RP- (14,18), o en las pacientes que sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), hecho observado en el ámbito de la neoadyuvancia (24,25). Aunque se traten solamente de hipótesis de trabajo, sí que pueden servirnos para construir nuestro propio algoritmo de decisión.

La estrategia secuencial de cambiar a un IA después de 2-3 años de tamoxifeno parece ofrecer beneficios en cuanto a efectos secundarios a nivel óseo. La incidencia de fracturas óseas sólo alcanza significación estadística en aquellos ensayos que inician con un IA (ATAC, BIG 1-98). El papel agonista estrogénico parcial del tamoxifeno puede jugar, en esta situación, un papel importante.

Desde el punto de vista de las indicaciones de uso aprobadas en nuestro país, recordar que solamente anastrozol dispone, actualmente (Julio 2005), de la indicación de tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas con RH+ y que no sean candidatas a recibir terapia con tamoxifeno debido al alto riesgo de tromboembolismo o alteraciones endometriales. Probablemente, a lo largo de este año se produzcan cambios en las indicaciones de uso.

## **Conclusiones**

Como conclusiones, podemos decir que:

1) En las pacientes premenopáusicas el tratamiento de elección sigue siendo el tamoxifeno (20 mg/día x 5 años). Las pacientes que claramente han llegado a la menopausia podrían ser tratadas con un IA durante 5 años (anastrozol) o con tamoxifeno durante 2-3 años seguido por un IA (anastrozol, exemestano).

2) Las pacientes RE+/PR-, o que sobreexpresen HER2, y en las que esté contraindicado el uso de tamoxifeno (hipertrofia de endometrio, AVC, TEP o alto riesgo de tromboembolismo) podría ser tratadas con un IA en primera línea (5 años anastrozol).

3) A las pacientes que han estado en tratamiento con tamoxifeno durante 5 años, con afectación ganglionar (N+) ó T3-T4 se les puede ofrecer seguir con letrozol (al menos durante 2,5 años). Del mismo modo, si han estado en tratamiento con tamoxifeno durante 5 años, podrían continuar con anastrozol durante 3 años más.

4) Las pacientes con osteoporosis y RE+/RP+ pueden iniciar con tamoxifeno y luego pasar a un IA o continuar con tamoxifeno hasta completar los 5 años de tratamiento.

5) Si la paciente es pre ó perimenopáusica en el momento del diagnóstico debe iniciar terapia con tamoxifeno con la intención de cambiar a un IA cuando se haya confirmado su "status" postmenopáusico según los criterios comentados anteriormente.

### **Beneficios y costes en Baleares**

Sin embargo, llegados a este punto conviene reflexionar sobre si el uso de los IA como tratamiento adyuvante del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con RH+ es coste-efectivo. Para ello, se han calculado los costes de cada uno de los fármacos por paciente y día de tratamiento, el coste total por paciente, según el esquema de tratamiento elegido en base a los ensayos clínicos disponibles, y finalmente, se ha calculado el coste eficacia incremental de cada una de las opciones (Tablas 2 y 3). Como puede observarse, los esquemas secuenciales tamoxifeno-IA presentan un coste eficacia incremental inferior a los que emplean un IA de inicio. A modo de ejemplo, y si consideramos que cada año se diagnostican en Baleares 52 casos nuevos de neoplasia de mama por cada 100.000 mujeres, podemos estimar que se diagnosticarán, aproximadamente, 150 casos anuales de pacientes postmenopausicas con RH+ candidatas a hormonoterapia adyuvante. Si a estas 150 pacientes se les trata con anastrozol en lugar de tamoxifeno, según el esquema del estudio ATAC, el aumento anual del gasto sería de 245.500 € aproximadamente (Tabla 4). Si lo analizamos desde el punto de vista de coste acumulado hay que tener en cuenta que, durante los 5 primeros años, cada año vamos a tener más pacientes en tratamiento, es decir, los nuevos casos diagnosticados ese año más todas las pacientes que siguen en tratamiento y no han llegado a cumplir la duración total del mismo (5 años). Al extrapolar los datos a 5 años, el aumento del gasto llegaría a ser de 1.227.500 €/año, suponiendo que ninguna paciente haya recaído o fallecido por cualquier causa en ese intervalo de tiempo. En esta estimación tampoco se han tenido en cuenta otros costes como tratar los acontecimientos adversos o una recidiva. El beneficio obtenido, si se cumplen los datos del estudio ATAC, sería que de cada 150 pacientes tratadas con anastrozol en vez de con tamoxifeno, 4 ó 5 más estarían libres de enfermedad (recaída) a los 6 años. Hasta el momento no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a SG.

Pero, ¿cuál es el coste-eficacia incremental aceptable?. El criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste eficacia incremental no está definido y puede ser diferente para cada país, ya que depende de los recursos sanitarios disponibles y de lo que cada uno esté dispuesto a gastar o a invertir en salud (26,27). Es aquí donde aparecen los conceptos de coste-utilidad y AVAC (años de vida ajustados por la calidad). Esta última medida o índice permite comparar el resultado sanitario de tratamientos cuya efectividad se mide de forma distinta (28). Pero **la toma de decisión de aplicar una nueva intervención sanitaria depende también de considerar el coste-oportunidad**. El concepto de coste oportunidad parte del hecho de que si se realiza una intervención deja de realizarse otra. En este sentido hay que determinar qué intervención es prioritaria para maximizar los recursos disponibles y obtener eficiencia en términos de salud .

**Tabla 1. Descripción de los diferentes ensayos clínicos con IA en adyuvancia**

Ensayo	Diseño	Número Total Pacientes	% Pacientes ganglios positivos	% Pacientes RE ± RP (+)	Mediana seguimiento (meses)	Hazard Ratio SLE ( IC 95%)	Beneficio en SLE (*) causado por el IA (%)
ITA (anastrozol)	5 a T 2-3 a T + 3-2 a IA	448	100	100	36	0,42 (0,26-0,66; p = 0,0001)	58
IES (exemestano)		4742	46	85 (15% neg. o desc.)	37	0,73 (0,62-0,86; p = 0,001)	27
ABCSG-8 ARNO 95 (anastrozol)		3224	27	100	28	0,59 (0,43-0,81; p = 0,0009)	41
BIG 1-98 (letrozol)	5 a T 5 a L 2 a T + 3 a L 2 a L + 3 a T	8028	41,3	100	25	0,81 (0,70-0,93; p < 0,003)	19
MA.17 (letrozol)	5 a L 5 a P (ambos tras 5 a T)	5187	46	100	30	0,57 (0,43-0,75; p = 0,00008)	43
ABCSG-6 a (Anastrozol)	3 a A Observación (ambos tras 5 a T ó 2 a T + AG seguido de 3 a T)	856	33	95% (5% neg, o desc.)	60	0,64 (0,41-0,99; p = 0,047)	36
ATAC (anastrozol)	5 a T 5 a A	6241	34.5	84% (8% neg; 8% desc.)	68	0,87 (0,75-0,97; p = 0,001)	13

Abreviaciones: a ,años ; T, tamoxifeno; L, Letrozol ; A, anastrozol; P, Placebo; neg., negativo; desc, desconocido; IA, inhibidor de aromataasa; AG, aminoglutetimida; RE, receptor estrógeno; RP, receptor progéstágeno; SLE, supervivencia libre de enfermedad; IC, intervalo de confianza; ITA, Italian Tamoxifen Anastrozole Trial; IES, Intergroup Exemestane Study; ATAC, Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination Trial; ABCSG, Austrian Breast Cancer Study Group; ARNO, Arimidex-Nolvadex

(\*) Los eventos o acontecimientos incluidos dentro del concepto de SLE no han sido los mismos en todos los ensayos clínicos

**Tabla 2. Coste farmacológico**

Coste del fármaco por paciente y día de tratamiento (*)	Coste total del esquema utilizado por paciente
Tamoxifeno(**): 0,274 €/día Anastrozol: 4,758 €/día Letrozol: 5,667 €/día Exemestano: 5,667 €/día	Tamoxifeno 5 años: 500,05 € Anastrozol 5 años: 8.683,35 € Tamoxifeno 2 años + Anastrozol 3 años: 5.410,03 € Tamoxifeno 2,5 años + Anastrozol 2,5 años: 4.591,7 € (***) Tamoxifeno 2,5 años + Exemestano 2,5 años: 5.421,16 € (***) Letrozol 5 años: 10.342,27 € Tamoxifeno 5 años + Letrozol 5 años: 10.842,32 € Tamoxifeno 5 años + Anastrozol 3 años: 5.710,06 €

(\*) PVP + IVA ( Julio 2005). (\*\*) Coste de especialidad farmacéutica genérica (EFG). (\*\*\*) Para los ensayos IES e ITA que incluían pacientes con 2-3 años de tamoxifeno previo y 2-3 años de exemestano (IES) o anastrozol (ITA) se ha considerado como coste global del esquema: 2,5 años de tamoxifeno + 2,5 años de exemestano o anastrozol.

**Tabla 3. Coste incremental, NNT y Coste eficacia incremental para los diferentes ensayos**

Ensayo	Coste incremental (CI)	Beneficio absoluto SLE	NNT(4)	Coste eficacia incremental (CEI)
ATAC	8.183,3 €	2,9% 3,3% (RH+) 6 años	35 31	286.415,5 € 253.682,3 €
ABCSG/ ARNO	4.909,98 €	3,1% 3 años	33	162.029,34 €
IES	4.921,11 €	4,7% (2) 3 años	22	108.264,42 €
ITA	4.091,65 €	14,3% Mediana seguimiento 52 meses	7	28.641,55 €
BIG 1-98	9.842,22 € (1)	2,6% 5 años	39	383.846,58 €
MA.17	10.342,27 €	4,8% 4 años	21	217.187,77 €
ABCSG-6 a	5.210,01	ND (3)	ND (3)	ND (3)

(1) Se ha considerado el coste de 5 años de letrozol frente a 5 años de tamoxifeno. Todavía no se dispone de resultados una vez realizado el cambio de tratamiento

(2) Incluye un 15% de pacientes con RH negativos ó desconocidos.

(3) ND: No disponible

(4) En caso de NNT con decimales se ha redondeado al número entero superior

**Tabla 4. Coste farmacológico anual de los distintos fármacos en hormonoterapia adyuvante. Estimado para Baleares (150 pacientes /año) (\*)**

Tamoxifeno	15.001 €
Anastrozol	260.500 €
Letrozol	310.268 €
Exemestano	310.268 €

(\*) Dado que la duración del tratamiento es de 5 años y la incidencia es de 150 nuevas pacientes/año, estas cantidades deberían multiplicarse por 5 para estimar el aumento global producido. Ver ejemplo anastrozol en texto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (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;365:1687-1717.
- 2-Strasser-Weippl K, Goss PE. Advances in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:1751-1759.
- 3-Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690.
- 4-Buzdar AU and Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:527-534.
- 5-Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harvin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3758-67.
- 6-Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21(11): 2101-9.
- 7-Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1391-8.
- 8-Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of the aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-629.
- 9-Jones KL, Buzdar AU. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:391-406.
- 10-Howell A, Buzdar A. Are aromatase inhibitors superior to antiestrogens?. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005;93:237-47.
- 11-Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810.
- 12-Howell A, on behalf of the ATAC Trialists' Group (ATAC: Arimidex, Tamoxifen and the Combination). Completed treatment analysis: Anastrozole demonstrates superior efficacy and tolerability compared with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (suppl 1):S7 (abstract 1)
- 13-ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
- 14-Dowsett M. Analysis of time recurrence in the ATAC trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (suppl 1): S6 (abstract 4).
- 15-Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Eng J Med* 2004;350 (11):1081-1092.
- 16-Coombes RC, Hall E, Snowdon CF, Bliss JM. The Intergroup Exemestane Study: A randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(suppl 1):S7 (abstract 3)
- 17-Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini M, Porpiglia M, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole (ANA) vs continued tamoxifen treatment of early breast cancer (EBC). Updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (16S):10s (abstract 526).

- 18-Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, Jonat W, Mittlboeck M, Tausch C, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: Combined results from 3123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (suppl 1):S7 (abstract 2).
- 19-Goss PE, Ingle JN, Martino SW, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349:1793-1802.
- 20-Goss PE, Ingle JN, Martino SW, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Update analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:88s (Abstract 847).
- 21-Jakesz R, Samonigg R, Greil M, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S):10s (abstract 527).
- 22-Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, et al. BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (16S):6s (abstract 511).
- 23-ATAC trial update. *Lancet* 2005;365(9466):1225;author reply 1225-6.
- 24-Smith I, Dowsett M. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone or in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (abstract 1).
- 25-Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and /or ErbB-2- positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16.
- 26-Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122(20):789-95.
- 27-Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16:334-43.
- 28-Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V. Análisis coste-utilidad. *Aten Primaria* 2001;27(8):569-573.