1130-6343/2006/30/2/71
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2006 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP
Vol. 30. N.° 2, pp. 71-77, 2006
ORIGINAL

Estudio coste-efectividad de la terapia hormonal en primera línea en pacientes postmenopáusicas en cáncer de mama metastásico y en tratamiento neoadyuvante

A. Ballester Viéitez, F. Ferriols Lisart, J. Magraner Gil

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue realizar una valoración farmacoeconómica de los antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o en terapia neoadyuvante.

Método: Para evaluar la eficacia de ambos grupos de fármacos se realizó un metaanálisis a partir de los trabajos obtenidos mediante búsqueda bibliográfica en MEDLINE (1997- junio 2004); palabras clave: *breast cancer, postmenopausal, aromatase inhibitors, antiestrogens, tamoxifen, neoadjuvant.* Los parámetros de efectividad fueron: respuesta objetiva y porcentaje de cirugía conservadora en neoadyuvancia, y en cáncer de mama metastásico, tiempo para la progresión. Los costes se consideraron según datos de adquisición de fármacos. Para determinar la robustez de los resultados se realizó un análisis de sensibilidad, modificando costes y efectividad.

Resultados: Los resultados muestran una mayor efectividad para los inhibidores de la aromatasa que para los antiestrógenos. En terapia neoadyuvante: 56,38 frente a 36% en tasa de respuesta objetiva, y 47,64 frente a 35% en cirugía conservadora. En cáncer metastásico: 9,96 frente a 6,61 meses de tiempo para la progresión ($p \leq 0,05$). El análisis farmacoeconómico demostró que la elección del anastrozol supone un coste por unidad extra de efectividad de 969 y 779 euros para la respuesta objetiva y cirugía conservadora, respectivamente; mientras que en cáncer metastásico supone 56.525 euros por unidad extra de efectividad. El análisis de sensibilidad no modificó los resultados.

Conclusiones: La elección de los inhibidores de la aromatasa es una opción válida en neoadyuvancia, aunque su elección en cáncer metastásico supondría un coste muy elevado.

Palabras clave: Terapia hormonal. Cáncer de mama metastásico. Postmenopáusica. Neoadyuvancia. Antiestrógenos. Inhibidores aromatasa.

Summary

Objective: Breast cancer is a hormone-dependent tumor, which expands therapy options. The aim of this study was to perform a pharmacoeconomic assessment of these drugs in postmenopausal patients with metastatic breast cancer or on neoadjuvant therapy.

Method: To assess the efficacy of both drug classes a meta-analysis was carried out from papers obtained in a Medline literature search (1997 - June 2004) using the following keywords: breast cancer, postmenopausal, aromatase inhibitors, antiestrogens, tamoxifen, neoadjuvant. Effectiveness parameters included: objective response, percentage with conservative surgery in neoadjuvancy; in metastatic breast cancer, time to progression. Costs were considered from drug acquisition data. To determine result strength a sensitivity analysis was undertaken, with modified costs and effectiveness.

Results: Results show a higher effectiveness for aromatase inhibitors as compared to antiestrogens. In neoadjuvant therapy: 56.38% *versus* 36% for objetive response rate, and 47.64% *versus* 35% for conservative surgery. In metastatic cancer: 9.96 *versus* 6.61 months for time to progression ($p \leq 0.05$). The pharmacoeconomic analysis showed that selecting anastrozole represents a cost of € 969 and € 779 per extra effectiveness unit regarding objective response and conservative surgery, respectively, whereas in metastatic cancer patients it represents € 56,525 per extra effectiveness unit.

Conclusions: Selecting an aromatase inhibitor is a valid option in neoadjuvancy, even if such selection would represent a very high cost for metastatic cancer.

Key words: Hormone therapy. Metastatic breast cancer. Postmenopausal. Neoadjuvancy. Antiestrogens. Aromatase inhibitors.

Ballester Viéitez A, Ferriols Lisart F, Magraner Gil J. Estudio coste-efectividad de la terapia hormonal en primera línea en pacientes postmenopáusicas en cáncer de mama metastásico y en tratamiento neoadyuvante. Farm Hosp 2006; 30: 71-77.

Recibido: 28-03-2005
Aceptado: 16-02-2006

Correspondencia: Ana Ballester Viéitez. Servicio de Farmacia. Hospital Provincial de Pontevedra. C/ Loureiro Crespo, 2. 36002 Pontevedra. e-mail: ana.ballester.vieitez@sergas.es

INTRODUCCIÓN

La identificación de dianas terapéuticas en la superficie tumoral, como son la presencia de receptores estrogénicos y/o progestagénicos en algunos tumores mamarios, actúa no sólo como un factor pronóstico favorable, ya que son tumores menos agresivos, sino que también permite un abordaje terapéutico mucho más amplio[1]. La presencia de receptores hormonales positivos permite un abordaje terapéutico alternativo basado en buscar la inhibición estrogénica que limite el crecimiento tumoral. Entre los fármacos utilizados con más frecuencia se encuentran los antiestrógenos, como puede ser el tamoxifeno, o inhibidores de la aromatasa como el anastrozol o el letrozol. En ambos casos se busca la inhibición estrogénica, pero por mecanismos diferentes, lo cual puede condicionar su efectividad y su población diana[2,3].

Sin embargo, la administración de estos fármacos no se puede considerar como tratamiento único y excluyente, sino que es una variante terapéutica más cuya utilización viene determinada únicamente por las características del tumor (presencia de receptores estrogénicos y/o progestagénicos) y que no condiciona la administración de otras alternativas terapéuticas como son la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía, las cuales pueden estar condicionadas no sólo por las características del tumor (como presencia de receptores HER++), sino también por el estadio evolutivo del mismo.

Por tanto, la administración de fármacos antiestrógenos o inhibidores de la aromatasa vendrá condicionada por la presencia de receptores positivos, y su administración podrá realizarse tanto en adyuvancia, neoadyuvancia como en tumores avanzados o metastásicos[4]. Sin embargo, los tratamientos con estos fármacos son prolongados y se necesita tiempo para poder observar su efectividad, condicionando, por tanto, su aplicación en el transcurso de la enfermedad.

El objetivo de esta revisión es determinar la relación coste-efectividad incremental tras la administración de inhibidores de la aromatasa y antiestrógenos en mujeres postmenopáusicas, ya sea en cáncer de mama metastásico o tratamiento neoadyuvante.

MÉTODO

Para la obtención de los resultados de efectividad de los distintos esquemas terapéuticos se realizó un metaanálisis mediante una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE (*Index Medicus, Nacional Library of Medicine,* Bethesda, Estados Unidos) desde 1997 hasta junio de 2004. Las palabras claves empleadas fueron *breast cancer, postmenopausal, aromatase inhibitors, antiestrogens, tamoxifen, neoadjuvant.* Las referencias citadas en los artículos seleccionados fueron revisadas con objeto de recoger aquellos artículos no identificados mediante la búsqueda informatizada, aumentando así la sensibilidad de la búsqueda bibliográfica. Las referencias se limitaron a artículos escritos en inglés o español. Se seleccionaron aquellos artículos que consideraban a los inhibidores de la aromatasa o a los antiestrógenos como una alternativa terapéutica para el tratamiento del paciente con tumores hormonodependientes, ya sea en neoadyuvancia o en pacientes con tumores metastásicos o avanzados.

Criterios de selección

La selección de los estudios se realizó en función de aspectos metodológicos para reducir posibles sesgos de selección. Los criterios de inclusión de los artículos fueron los siguientes:

—Ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (estrogénicos y/o progestagénicos).

—Ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se comparara el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa con otras terapias utilizadas anteriormente, con placebo o entre sí, como tratamiento neoadyuvante o en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico.

—Pacientes con una función medular, renal y hepática normal en el momento de iniciarse el tratamiento.

—*Performance status* según el WHO ≤ 2 o índice de Karnofsky ≥ 60%.

Los criterios de exclusión fueron: casos clínicos, estudios con animales, modelos de experimentación, artículos relacionados con mujeres premenopáusicas, ensayos con mujeres postmenopáusicas en segunda línea de terapia hormonal o cuando el artículo no proporcionase datos suficientes para su análisis.

Cuando los resultados de un ensayo clínico fueron publicados en más de una ocasión, se utilizó el estudio más completo (mayor número de casos) y más reciente.

Análisis de datos

Efectividad

La efectividad del tratamiento se valoró dependiendo del planteamiento terapéutico. Así, cuando se administraron los inhibidores de la aromatasa o los antiestrógenos como tratamiento neoadyuvante, la efectividad se valoró como:

1. Porcentaje de respuesta objetiva (RO), obtenida como la suma de la respuesta completa (RC), desaparición del tumor y respuesta parcial (RP) o disminución de al menos el 50% del tamaño tumoral medido como la suma de los productos de los mayores diámetros perpendiculares del tumor sin evidencias de nuevas lesiones.

2. Porcentaje de pacientes a los que les es posible la exéresis tumoral tras el tratamiento con alguno de estos fármacos.

Cuando estos fármacos se administraron en pacientes con cáncer de mama metastásico, los parámetros que se consideraron para determinar su efectividad fueron:

1. Porcentaje de respuestas objetivas (RO).
2. Tiempo para la progresión (TTP).

Análisis de costes

El estudio de costes se hizo mediante un análisis de minimización de costes, por lo que se tuvieron en cuenta únicamente los costes diferenciales con el fin de evitar posibles sesgos. Por ello el único coste que se tuvo en cuenta fue el de adquisición; el resto de los costes derivados de las analíticas o consultas médicas se consideraron similares en todos los casos, tanto en periodicidad como en complejidad, por lo que no se tuvieron en cuenta.

Los costes se calcularon a partir del precio de venta al público (PVP) de las especialidades que contenían dicho principio activo. En caso de que existiera más de una especialidad con el mismo principio activo, se consideró aquel cuyo PVP fuese inferior. Los costes se calcularon para cada fármaco y para cada dosis, así como por mes de tratamiento y, en el caso del cáncer de mama metastásico, durante el periodo de seguimiento.

Análisis farmacoeconómico

El parámetro que se tuvo en cuenta para la valoración farmacoeconómica fue el coste-efectividad incremental, donde el parámetro de efectividad varía de acuerdo con las medidas de efectividad efectuadas para cada tipo de tratamiento: RO y porcentaje de cirugía conservadora en neoadyuvancia, y TTP y RO en cáncer metastásico.

Análisis de sensibilidad

La consistencia de las conclusiones obtenidas se evaluó mediante la realización de un análisis de sensibilidad. Las variables estudiadas fueron:

1. Variación de costes.
—Variación en la duración de la terapia.
—Variación del coste por dosis o pauta diaria.
2. Variación de efectividad.
—Se consideró el incremento de efectividad necesario para igualar costes.

Análisis estadístico

En este metaanálisis la valoración estadística de la efectividad se realizó mediante el análisis de la varianza de una vía (ANOVA). Las diferencias se consideraban estadísticamente significativas para valores de $p \leq 0,05$. Todos los resultados obtenidos fueron ponderados por el número de pacientes.

RESULTADOS

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de artículos, en la Tabla I, los resultados de efectividad en terapia neoadyuvante y en la Tabla II, en enfermedad metastásica.

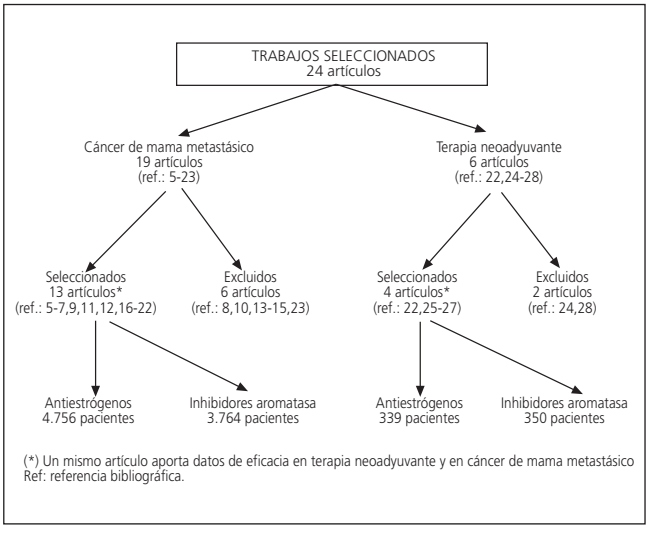

Figura 1.- *Esquema de la selección de artículos.*

Tabla I. Efectividad media de los inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno cuando se administran en terapia neoadyuvante. Medidas de efectividad: respuesta objetiva y cirugía (ambas medidas como porcentajes)

	Respuesta objetiva (%)	*Cirugía (%)*
Tamoxifeno	36 *[339]* (—)	35 *[339]* (—)
Inhibidores de aromatasa (IA)	56,38 *[350]* (55,82-56,92)	47,64 *[350]* (46,61-48,66)

$p < 0,05$. Existen diferencias estadísticamente significativas entre el tamoxifeno y los IA tanto en porcentaje de RO como en posibilidad de cirugía tras hormonoterapia neoadyuvante.
[ ] Número de pacientes incluidos; (—) intervalo de confianza

El único antiestrógeno para el que se encontraron datos de efectividad fue el tamoxifeno; y en el caso de los inhibidores de la aromatasa fueron anastrozol y letrozol. Los resultados se obtienen de la integración de los datos obtenidos de los diferentes trabajos en uno solo, objetivo del metaanálisis.

La Tabla I muestra una mayor efectividad para los inhibidores de la aromatasa que para el tamoxifeno ($p < 0,05$). Resultados similares se observan en la Tabla II para la enfermedad metastásica. En esta tabla se observa además una mayor efectividad para el anastrazol que para el letrozol ($p < 0,05$).

La Tabla III muestra los costes de adquisición para cada uno de los fármacos estudiados, de acuerdo con la

Tabla II. Resultados de la efectividad de los antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama metastásico y duración de tratamiento.
Medidas de efectividad: TTP (meses) y RO (%). La duración del tratamiento viene expresada en meses

	Tiempo para la progresión (TTP)	*Respuesta objetiva (RO)*	*Duración del seguimiento (meses)*
Antiestrógeno	6,61 *[4.756]* (6,57-6,64)	—	17,81 *[2.704]* (17,76-17,86)
Inhibidores de aromatasa (IA)	9,96 *[3.764]* 9,8-10,13	30,45 *[1.089]* (29,36-31,54)	19,35 *[3.440]* (19,11-19,45)
Letrozol	8,31 *[1.339]* 8,22-8,40	29,44 *[1.065]* (28,4-30,48)	19,70 *[1.192]** (19,16-20,25)
Anastrozol	11,16 *[2.425]* 10,94-11,39	75,05 *[24]* (72,69-77,4)	19,58 *[2.248]** (19,41-19,76)

P ≤ 0,05. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los antiestrógenos y los inhibidores de la aromatasa, así como entre el anastrozol y el letrozol, tanto en TTP como en RO.
* No existen diferencias significativas en la duración del seguimiento para ambos grupos.
[ ] Número de pacientes incluidos; (—) Intervalo de confianza.

dosis estándar recomendada para cada uno de ellos: tamoxifeno 20 mg/día, anastrozol 1 mg/día, letrozol 2,5 mg/día; los tres administrados por vía oral. La opción más económica es la del tamoxifeno.

La Tabla IV muestra el resultado del análisis farmacoeconómico para cada una de las alternativas terapéuticas, así como para cada medida de efectividad. La opción que se ha considerado para comparar con el resto ha sido el tamoxifeno, por ser la más económica.

En el cáncer de mama metastásico, la terapia con un inhibidor de la aromatasa supondría un incremento del gasto de 85.068 euros por unidad de efectividad extra, considerada esta como mes adicional sin progresión de la enfermedad. Si nos referimos a un fármaco en particular, la elección de letrozol y anastrozol supondría un incremento en el coste por unidad de efectividad de 197.926 euros y 56.525 euros respectivamente, frente al tamoxifeno.

Lo mismo sucede en terapia neoadyuvante, el uso de inhibidores de la aromatasa supondría un coste adicional de 2.116 euros por unidad extra de efectividad, considerada como una RO adicional, o bien de 3.410 euros si tomamos como medida de efectividad el incremento de cirugías conservadoras aplicadas.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de comprobar la robustez de los resultados de nuestro trabajo se realizó una serie de asunciones, considerando tanto el incremento de la efectividad como el de los costes.

Variación de los costes

A) Variación de costes en pacientes con terapia neoadyuvante

Para obtener los costes de cada alternativa terapéutica en el tratamiento neoadyuvante se consideró una media en la duración del tratamiento de 4 meses, ya que la duración estimada en los artículos revisados es de 3 a 6 meses, con las pautas y dosificaciones habituales para cada fármaco. De esta forma resulta un coste asociado a tamoxifeno de 36 euros, 681,6 euros para letrozol y 540 euros en el caso de anastrozol. Por tanto se debería incrementar el coste del tamoxifeno 18,9 veces para equipararse, a nivel de costes, al letrozol y 15 veces si se compara con el anastrozol; o bien, el tratamiento con tamoxifeno debería prolongarse 17,9 y 14 meses para compensar el coste que suponen 4 meses de tratamiento con letrozol y anastrozol respectivamente. De esta forma se equipararían los costes de los tratamientos y únicamente se observarían diferencias derivadas de su efectividad, manteniéndose la opción con inhibidores de la aromatasa como la más válida, ya que son más efectivos.

B) Variación de costes en pacientes con cáncer de mama metastásico

A partir de los trabajos seleccionados se observa que la duración media del tratamiento con tamoxifeno fue de 18 meses, con un coste asociado por paciente de 162 euros; mientras que para los inhibidores de la aromatasa en general el periodo de seguimiento aumentaba hasta los 20 meses y el coste ascendía a 3.408 y 2.700 euros para letrozol y anastrozol, respectivamente. Esto supone que el coste de letrozol sea 21 veces mayor que el coste de la administración de tamoxifeno, mientras que el tratamiento con anastrozol supone un incremento de 16,6 veces

Tabla III. Costes asociados al tratamiento y a la duración del mismo, expresados en euros

	Coste unidad	*Coste/mes*	*Coste/3 meses*	*Coste/Tto. en CM metastásico*	*Coste medio CM metastásico*
Tamoxifeno	0,30	9,0	27,0	162 (18 meses)	Antiestrógeno 162
Letrozol	5,68	170,4	511,2	3.408 (20 meses)	Inhibidores aromatasa 3.054
Anastrazol	4,50	135,0	405,0	2.700 (20 meses)	

Tabla IV. Análisis de coste-efectividad incremental para cada uno de los parámetros de efectividad

	TTP (CM metastásico)	*RO (neoadyuvante)*	*Cirugía (neoadyuvante)*
Antiestrógeno[1]	Antiestrógeno	Antiestrógeno	Antiestrógeno
Inhibidores aromatasa	85.068 euros*	2.116 euros*	3.410 euros*
Tamoxifeno[2]	Tamoxifeno	Tamoxifeno	Tamoxifeno
Letrozol	197.926 euros**	2.548 euros**	4.842 euros**
Anastrozol	56.525 euros**	969 euros**	779 euros**

[1]Opción utilizada para comparar la administración de un antiestrógeno frente a los inhibidores de la aromatasa.
[2]Opción utilizada para comparar frente al letrozol y anastrozol.
*Coste adicional por unidad de efectividad extra que supone la utilización de este fármaco frente a un antiestrógeno.
**Coste adicional por unidad de efectividad extra que supone la elección de ese fármaco frente al tamoxifeno.

con respecto al tamoxifeno. Por tanto, habría que prolongar la terapia con tamoxifeno 360 y 282 meses respectivamente para que el coste fuese similar al del letrozol y anastrozol, lo cual supondría un incremento en la supervivencia de más de veinte años; o lo que es lo mismo, disminuir el tratamiento del letrozol a 28 días y el del anastrozol a 36 días; así se equipararían los costes y de nuevo la efectividad sería la única variable a tener en cuenta en la valoración de cada grupo de fármacos.

Variación de la efectividad

A) En terapia neoadyuvante

Se calculó el incremento de efectividad que sería necesario para que el único factor determinante en la elección de un grupo u otro de fármacos fuese el coste. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla V.1.

B) En cáncer de mama metastásico

El mismo proceso se siguió en el caso de enfermedad metastásica considerando como único valor de efectividad el TTP (Tabla V.2). El porcentaje de RO no se pudo determinar para el tamoxifeno por no contar con este dato en los trabajos revisados.

Tabla V.1. Análisis de sensibilidad. Tratamiento neoadyuvante. Medida de efectividad: respuesta objetiva (RO) y porcentaje de pacientes candidatos a exéresis tumoral

	Incremento efectividad		
	Tamoxifeno vs. IA	*Tamoxifeno vs. Anastrozol*	*Tamoxifeno vs. letrozol*
RO	56,6% (55-58%)	108% (101,9-115%)	52,7% (—)
Cirugía conservadora	36% (33,17-39%)	138,5% (134,3-140%)	28,57% (—)

(—) Intervalo de confianza

Tabla V.2. Análisis de sensibilidad. Pacientes con cáncer de mama metastásico. Medida de efectividad: tiempo para la progresión (TTP)

	Incremento efectividad		
	Tamoxifeno vs. IA	*Tamoxifeno vs. Anastrozol*	*Tamoxifeno vs. letrozol*
TTP	49,3% (46,9-51,8%)	67,3% (64-70,7%)	24,58% (23,2-25,9%)

(—) Intervalo de confianza

DISCUSIÓN

Aunque en un principio se puedan considerar estas dos familias de fármacos como equivalentes a la hora de reducir el efecto de los estrógenos en el cáncer de mama, hay que tener en cuenta que las diferencias en el mecanismo de acción son importantes y ello deriva en diferencias en términos de efectos tanto biológicos como clínicos[2]. Así, en este estudio se observa una mayor eficacia cuando se utilizan los inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas, tanto en terapia neoadyuvante como en el cáncer de mama metastásico.

Sin embargo, la elección de una alternativa frente a otra, no se puede basar únicamente en la existencia de diferencias en la efectividad reflejadas en un único trabajo, sino que es necesaria la integración de diferentes estudios con la finalidad de incrementar la consistencia de los resultados. La elección de una u otra alternativa debe verse ponderada por otros factores además de la efectividad, como puede ser el coste de adquisición o el perfil toxicológico. Así mismo, la finalidad con la que se administra una determinada terapia va a depender del estado del paciente y estadio evolutivo de la enfermedad, por tanto es muy importante determinar cómo va a afectar a su calidad de vida la incorporación de estos nuevos tratamientos. De la misma forma, aunque nadie discute el papel que desempeña la administración de la terapia hormonal en el tratamiento del cáncer de mama, es difícil determinar el valor añadido que incorpora la administración de inhibidores de la aromatasa o antiestrógenos, ya que para que se observe su efecto, su administración debe prolongarse en el tiempo, y por otra parte, su efecto real puede verse solapado con la administración de tratamientos más potentes y con mayor repercusión sobre el estado de la paciente como puede ser la radioterapia o quimioterapia.

Así, para determinar el papel que pueden desempeñar este tipo de fármacos se desarrolló el estudio ATAC, donde se administraron antiestrógenos o inhibidores de la aroma-

tasa como tratamiento adyuvante. El estudio incluyó a 9.366 pacientes, de las cuales 3.125 recibieron anastrozol (1 mg/24 h), 3.116 tamoxifeno (20 mg/24 h) y 3.125 recibieron terapia combinada, donde se comparaba tanto la eficacia como la toxicidad de estos dos grupos de fármacos y se estableció una duración del tratamiento de 5 años. Los objetivos primarios medidos fueron supervivencia libre de enfermedad y tolerabilidad. Los resultados de este estudio, tras 47 meses de seguimiento establecían una supervivencia libre de enfermedad del 89,4% para anastrozol y del 87,4% para el tamoxifeno (p = 0,013); sin embargo, estas diferencias resultan modestas en términos absolutos por lo que la ASCO mantiene como terapia de elección al tamoxifeno, relegando al anastrozol a segunda línea, en casos en los que el tamoxifeno esté contraindicado[29].

Sin embargo, el objetivo de este estudio es diferente, ya que se centra en situaciones donde la duración del tratamiento es más corta; ya sea en neoadyuvancia, donde no se puede retrasar durante mucho tiempo la intervención quirúrgica, ya sea en cáncer avanzado o con metástasis donde la esperanza de vida es muy inferior a los 5 años y donde la finalidad de estos tratamientos es únicamente paliativa.

En este estudio también se observa una mayor tasa de respuesta con la administración de inhibidores de la aromatasa, con independencia de la medida de efectividad y finalidad del tratamiento (en neoadyuvancia o cáncer metastásico). Estas diferencias son estadística y clínicamente significativas e importantes cuando la efectividad se mide como porcentaje de pacientes con probabilidad de exéresis tumoral (neoadyuvancia) a favor de los inhibidores de la aromatasa. Estos mismos datos se pueden trasladar cuando se administran en pacientes con cáncer de mama metastásico y considerando como medida de efectividad el TTP.

Sin embargo, al añadir un nuevo factor en la valoración de las alternativas, como es el farmacoeconómico, y a pesar del mayor coste asociado con la administración de los inhibidores de la aromatasa, resulta que el coste por unidad extra de efectividad es apenas de 969 y 779 euros para el anastrozol en el tratamiento neoadyuvante, tomando como medidas de efectividad la RO y la exéresis tumoral respectivamente, siendo ligeramente superiores para el letrozol.

Por otra parte, en el caso de enfermedad metastásica, los costes por unidad extra de efectividad sí se disparan para el anastrozol y el letrozol (56.525 y 197.926 euros, respectivamente). Esto podría ser fundamentalmente por dos motivos: prolongación del tratamiento y menor diferencia de eficacias, debido sobre todo al estado avanzado de la enfermedad, donde las terapias únicamente juegan un papel de carácter paliativo.

La robustez de los resultados quedan reflejados en el análisis de sensibilidad donde se observa que, para igualar costes, los tratamientos con inhibidores de la aromatasa deberían reducirse a 6 y 8 días, respectivamente, para el letrozol y anastrozol cuando se administran en neoadyuvancia, y a 28 y 36 días, respectivamente, cuando se trata de cáncer de mama metastásico o de prolongar la duración del tratamiento con antiestrógenos durante más de veinte años. Igual ocurre cuando se modifica la efectividad de los fármacos; así, en el caso de los antiestrógenos como el tamoxifeno, se debería incrementar más del 50% cuando se administra en neoadyuvancia siendo la medida de efectividad la RO, o más del 30% cuando se considera el porcentaje de exéresis tumoral. Sin embargo, esta efectividad no se ha observado en ningún trabajo de los analizados individualmente para este fármaco.

Algo similar ocurre cuando consideramos la administración de antiestrógenos en pacientes con cáncer de mama metastásico hormonodependiente. El análisis de sensibilidad muestra que para que el TTP del tamoxifeno fuera similar al de los inhibidores de la aromatasa, este debería incrementarse, por término medio, un 49%, alcanzando el 67,3% cuando se comparan fármaco a fármaco, tamoxifeno y anastrozol. Estos resultados no se han observado tampoco en ningún trabajo considerados individualmente, por lo que difícilmente se podrían alcanzar.

Por otra parte, el perfil toxicológico de los antiestrógenos y los inhibidores de la aromatasa difieren; así el tamoxifeno presenta una débil actividad agonista, aparte de la antagonista, en tejidos como el hueso, hígado o endometrio, que es la responsable en gran medida de sus efectos adversos: accidentes tromboembólicos, sofocos o riesgo aumentado de cáncer de endometrio. En cualquier caso, los inhibidores de la aromatasa no están exentos de efectos adversos, derivados de la supresión estrogénica que producen, sin embargo, no suelen ser motivo de abandono del tratamiento. Cabe destacar únicamente aquellos que se producen a nivel musculoesquelético, debido al papel crucial que juegan los estrógenos a este nivel[30].

En definitiva, aunque ambas alternativas son válidas, se observa una mayor eficacia con la administración de los inhibidores de la aromatasa, siendo coste-efectivo cuando se administra como tratamiento neoadyuvante, ya que el coste por unidad de efectividad extra apenas llega a 1.000 euros cuando se trata de anastrozol, permitiendo a un mayor porcentaje de pacientes la posibilidad de intervención quirúrgica con carácter curativo. Cuando se trata de pacientes con cáncer de mama metastásico, el análisis coste-efectividad incremental resulta mucho más elevado debido a que las diferencias en las medidas de efectividad son más pequeñas. Sin embargo, aquí se habla de parámetros de efectividad subrogados, por lo que para poder optar por una u otra alternativa terapéutica sería importante determinar cómo afectan estas alternativas terapéuticas a parámetros finales de eficacia como calidad de vida o supervivencia final.

Bibliografía

1. Major MA.Clinical trials update. Medical management of advanced breast cancer. Cancer Nursing 2003; 26 (Supl. 6): 10S-4S.
2. Miller WR. Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. Seminars in Oncology 2003; 30 (Supl. 14): 3-11.
3. Buzdar AU. Advances in endocrine treatments for postmenopausal women with metastatic and early breast cancer. The Oncologist 2003; 8: 335-41.
4. Brodie A. Aromatase inhibitor development and hormone therapy: a perspective. Seminars in Oncology 2003; 30 (Supl. 14): 12-22.
5. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18: 3748-57.
6. Bonnetere J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001; 92: 2247-58.
7. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole *versus* megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. Cancer 1998; 83: 1142-52.
8. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. Cancer 1997; 79: 730-9.
9. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998; 16: 453-61.
10. Ellmen J, Hakulinen P, Partanen A, Hayes DF. Estrogenic effects of toremifene and tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: 103-11.
11. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Curie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). Ann Oncol 1998; 9: 639-45.
12. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant *versus* tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1605-13.
13. Holwell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002; 20: 3396-403.
14. Jonat W, Howell A, Blomqvist C, Eiermann W, Winblad G, Tyrrell 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: 404-12.
15. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. Clin Breast Cancer 2000; 1 (Supl. 1): S15-8.
16. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, et al. Anastrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. Am J Clin Oncol 2003; 26: 317-22.
17. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19: 2596-606.
18. Nabholtz JM; Arimidex Study Group. Advanced breast cancer updates on anastrozole *versus* tamoxifen. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86: 321-5.
19. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin 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: 3758-67.
20. Pyrhonen S, Ellmen J, Vuorinen J, Gershanovich M, Tominaga T, Kaufmann M, et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1999; 56: 133-43.
21. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer 2003; 39: 2318-27.
22. Smith IE. Letrozole *versus* tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86: 289-93.
23. Tominaga T, Adachi I, Sasaki Y, Tabei T, Ikeda T, Takatsuka Y, et al. Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2003; 14: 62-70.
24. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, Cameron DA, Leonard RC, Smith H, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 66: 191-9.
25. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. Clin Cancer Res 2000; 6: 2229-35.
26. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12: 1527-32.
27. 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.
28. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadyuvant therapy. Cancer Control 2002; 9 (Supl. 2): 9-15.
29. Wong ZW, Ellis MJ. First-line endocrine treatment of breast cancer: aromatase inhibitor or antioestrogen? Br J Cancer 2004; 90: 20-5.
30. Dowsett M. Origin and characteristics of adverse events in aromatase inhibition therapy for breast cancer. Semin Oncol 2003; 30 (Supl. 14): 58-69.