



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LETROZOL PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HR+ HER2- LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO Y CON INTOLERANCIA A TAMOXIFENO Y/O A OTROS INHIBIDORES DE AROMATASA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Noviembre, 2024

EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Yuani Miriam Roman Morillo - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLÍNICO

Cayo Enrique Alanya Rodriguez, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de letrozol para pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- localmente avanzado o metastásico y con intolerancia a tamoxifeno y/o a otros inhibidores de aromatasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de letrozol para pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- localmente avanzado o metastásico y con intolerancia (dolores osteomusculares) a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa esteroideos.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico letrozol no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista clínico, esta tecnología forma parte de la terapia endocrina utilizada en pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama HR+ HER2-.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Enrique Alanya Rodriguez, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes adultas con cáncer de mama HR+ HER2- localmente avanzado o metastásico y con intolerancia* a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa
I	Letrozol 2.5 mg vía oral
C	Continuar con el tratamiento endocrino (tamoxifeno, anastrozol, exemestano)
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

*intolerancia: artralgia inducida por inhibidores de aromatasa (IA)

II. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el cáncer de mama (CM) es el cáncer más común en mujeres, aparte del cáncer de piel no melanoma (Bray et al., 2024). La incidencia anual estimada de CM

en el Perú es de 28 casos por 100,000 habitantes y la tasa de mortalidad de 8.5 casos por 1000,00 habitantes (IARC 2025) según el documento técnico “Plan Nacional para la Prevención y Control de Cáncer de Mama en el Perú (2017- 2021)” (Minsa 2017 Documento Técnico).

El diagnóstico de CM requiere una evaluación histológica hecha de acuerdo con criterios patológicos estándares. Los tipos histológicos de CM más comunes son carcinoma ductal invasivo y carcinoma lobular invasivo. Asimismo, se han identificado dos objetivos (*target* en inglés) moleculares principales. El primero se refiere a los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) (aproximadamente el 70% del CM invasivo expresa ER). El segundo marcador es el factor 2 de crecimiento epidérmico (ERBB2, antes HER2), esta expresado en aproximadamente el 20% de los CM y está asociado con pobre pronóstico en ausencia de terapia sistémica (Piccart-Gebhart et al., 2005). Los tumores con expresión de receptores de estrógenos o progesterona en al menos 1% de las células del tumor son categorizados como HR+ (Hammond et al., 2010). Los tumores con sobreexpresión del gen ERBB2 son ERBB2+ (Wolff et al., 2013). Los CM triple negativo, que representan casi el 15% de todos los CM se caracterizan por la falta de expresión de los objetivos moleculares de ER, PR o ERBB2.

La terapia endocrina (TE) es el tratamiento sistémico principal para los tumores HR+/ERBB2-. La TE estándar consiste en medicación anti estrogénica vía oral y diaria por 5 años, las opciones difieren de acuerdo con el estatus menopáusico. Tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos y previene que los estrógenos se unan a sus receptores tanto en mujeres pre y postmenopáusicas. Los inhibidores de la aromatasa (IA) (anastrozol, exemestano y letrozol) disminuyen los niveles de estrógenos circulantes inhibiendo la conversión de los andrógenos a estrógenos (Joshi & Press, 2018) y son efectivos solo en mujeres postmenopáusicas.

Sin embargo, los IA están comúnmente asociados con síntomas musculares y articulares, comúnmente referidos como síntomas musculoesqueléticos inducidos por los inhibidores de aromatasa (AIMSS, siglas en inglés) (Lintermans et al., 2013). Aproximadamente la mitad de las pacientes tratadas con IA sufren de efectos adversos musculoesqueléticos (Beckwée et al., 2017), el cual impacta significativamente la calidad de vida. Los AIMSS usualmente se presentan con dolor simétrico o dolor en múltiples articulaciones dentro de los primeros dos a tres meses de iniciado el tratamiento con IA (Burststein, 2007).

Las causas exactas de los AIMSS permanecen desconocidas, pero la hipótesis propone factores múltiples, aunque la deprivación de estrógenos parece ser el mediador clave (Borrie & Kim, 2017). Los investigadores también han identificado una asociación entre los AIMSS y variaciones genéticas en las mujeres que las hacen más susceptibles a experimentar toxicidad musculoesquelética por IA (Lintermans et al., 2016).

En el contexto de EsSalud, las pacientes postmenopáusicas cuentan con tamoxifeno, así como, con dos IA como anastrozol (no esteroideo) y exemestano (esteroideo), para el tratamiento endocrino de cáncer de mama. Exemestano está autorizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado y para cáncer de mama luminal metastásico o recurrente intolerante a anastrozol. Algunas pacientes reportan AIMSS u otros eventos adversos con el uso de tamoxifeno y/o inhibidores de aromatasas; no obstante, continúan recibiendo tratamiento endocrino (tamoxifeno, anastrozol, exemestano).

Letrozol (Femara®) es un IA no esteroideo (inhibidor de la síntesis de estrógeno) y su presentación para administración oral contiene 2.5 mg de letrozol. En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos son principalmente derivados de la acción de la enzima aromatasa, el cual convierte a los andrógenos (principalmente androstenediona y testosterona) en estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el tejido canceroso puede; por tanto, lograrse mediante la inhibición específica de la enzima aromatasa. El letrozol es un inhibidor no esteroideo competitivo de la enzima aromatasa; este inhibe la conversión de los andrógenos a estrógenos. Esta disminución de los niveles de estrógenos conduce a la disminución o retraso del crecimiento del tumor en algunas mujeres.

Letrozol tiene las siguientes indicaciones aprobadas por la FDA: i) Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano hormono receptor positivo (HR+), ii) Extensión del tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer temprano y que han recibido tratamiento previo con tamoxifeno, iii) Primera y segunda línea de tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+ o desconocido. Por otro lado, las reacciones adversas más comunes (>20%) como el uso de letrozol fueron bochornos, artralgias, astenia, mareos, excesiva sudoración, edema, hipercolesterolemia, sed, dolor óseo y musculoesquelético.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) no aprobó la inclusión de letrozol en la Lista Complementaria de Medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) vigente, para el tratamiento adyuvante de primera línea y metastásico de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama. La decisión se basó en los costos diferenciales a favor de anastrozol que mostró similar eficacia y seguridad con letrozol.

En el Perú, letrozol cuenta con registro sanitario aprobado por la DIGEMID para su comercialización. Según la ficha técnica del producto farmacéutico letrozol, la dosis recomendada es de 2.5 mg diaria. No se requiere ajuste de dosis según la edad. El tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico debe mantenerse hasta la progresión manifiesta de la enfermedad. En el tratamiento adyuvante o en la prolongación de este, letrozol debe mantenerse por 5 años o hasta la recaída de la

enfermedad. Los detalles del registro vigente identificado en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de letrozol en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Laboratorio / Fabricante	Presentación	Costo *S/
FEMARA 2.5 mg	EE03281	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G.	COMPRIMIDO RECUBIERTO	1.5
LETROL 2.5 mg	EE04370	ACCORD HEALTHCARE S.A.C.	INTAS PHARMACE UTICALS LTD	TABLETA RECUBIERTA	2.7
LETZOLE 2.5 mg	EE05207	SEVEN PHARMA S.A.C.	HETERO LABS LIMITED	TABLETA RECUBIERTA	2.7
FEMARA 2.5 mg	EE10054	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	NOVARTIS PHARMA STEIN AG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	1.5
LETROZOL 2.5 mg	EE10512	SOLTON PHARMA S.A.C.	KERN PHARMA, S.L	COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELICULA	3.5
AMAL 2.5 mg	EE10570	MEDICAL STORE ASOCIADOS S.A.C.	ATLAS PHARM, S.A.	TABLETA RECUBIERTA	2.7
LETRAFEM 2.5 mg	EE11178	PEREDA DISTRIBUIDORES S.R.L.	BETA DRUGS LTD.	TABLETA RECUBIERTA	2.7
LEZOTROL 2.5 mg	EE11346	DS PHARMA PERU S.A.C.	KWALITY PHARMACE UTICALS LTD.	COMPRIMIDO RECUBIERTO	4.0
GLOTRAZ 2.5 mg	EE11473	DROGUERIA PERU S.A.C.	GLOBELA PHARMA PVT. LTD	TABLETA RECUBIERTA	2.7
LETIZO 2.5 mg	EE11740	RHEO PHARMA PERU S.A.C	SP ACCURE LABS PVT. LTD.	TABLETA RECUBIERTA	2.7
LETROX 2.5 mg	EE11743	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES S.A.C.	SUN PHARMACE UTICAL INDUSTRIE S LTD.	TABLETA RECUBIERTA	4.0
ANTIF 2.5 mg	EN03233	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	LABORATO RIOS AC FARMA S.A.	TABLETA RECUBIERTA	3.5

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 7 de octubre de 2024).

(*) El precio se obtuvo del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y hace referencia al precio unitario de cada tableta de letrozol de 2.5 mg. (fecha de consulta 7 de octubre de 2024)

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del cambio de terapia endocrina a letrozol en pacientes con cáncer de mama HR+ HER2-

localmente avanzado o metastásico y con intolerancia a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa esteroideos.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del cambio de terapia endocrina a letrozol en pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- localmente avanzado o metastásico y con intolerancia a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa esteroideos. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de la práctica clínica (GPC) incluyendo el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING)*, la *International Database of GRADE Guidelines*, la Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (Piccart-Gebhart et al.), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda de literatura dio prioridad a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. De no encontrar estas publicaciones, se incluyeron estudios observacionales con grupo control y estudios de cohortes sin grupo control. Se excluyeron posters o resumen de congresos.

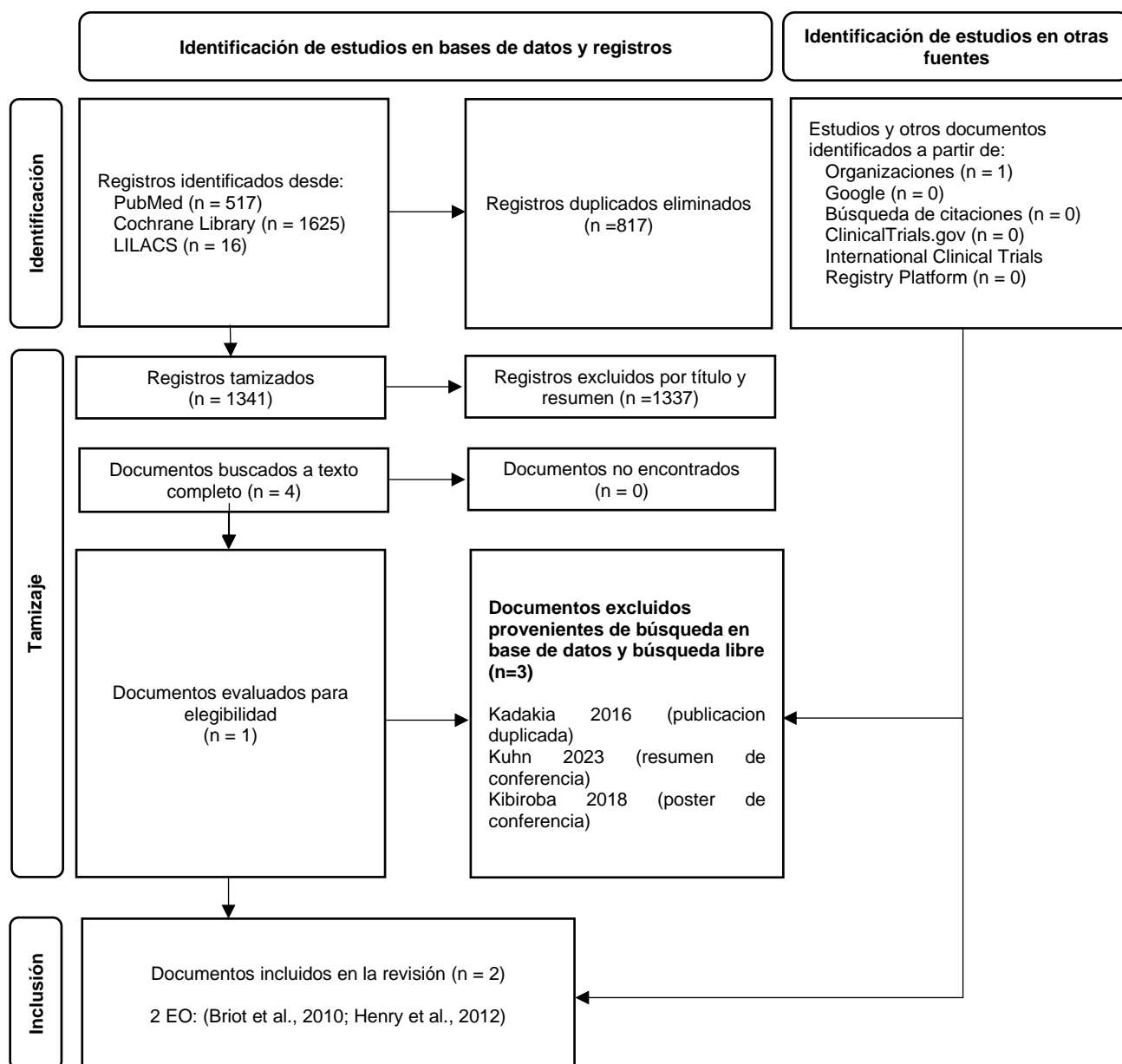
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisa y se llega a un acuerdo entre los evaluadores y se determina si el estudio será incluido. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* para las GPC, la

herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB2) de Cochrane para los ECA, todos estos en caso correspondan. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta julio de 2024, se identificaron dos estudios observacionales (Briot et al., 2010; Henry et al., 2012) que proporcionan información parcial con relación a la población de interés del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En la búsqueda bibliográfica del presente dictamen, no se identificó evidencia que aborde específicamente la población de la pregunta PICO (específicamente para aquellos con intolerancia a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa esteroideos); en su lugar, se incluyeron estudios que brindan información de una población con menos número de cambios de medicamentos para continuar el tratamiento endocrino. Así se incluyeron dos estudios observacionales pequeños y de corta duración, uno sin grupo de comparación (Briot et al., 2010) y otro en que los pacientes cambiaron a un segundo IA (Henry et al., 2012).

El estudio de Briot et al., 2010 fue un estudio prospectivo, sin grupo comparador y abierto, cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del cambio de IA en los síntomas musculoesqueléticos en mujeres postmenopáusicas con CM HR+. Se incluyeron a 179 pacientes postmenopáusicas con CM HR+ que suspendieron el tratamiento adyuvante con anastrozol debido a síntomas musculoesqueléticos. A estas pacientes se les propuso cambiar a letrozol después de un mes de haber suspendido el uso de anastrozol. Las pacientes debían tener función hematopoyética y hepáticas adecuadas; y fueron excluidas si tenían enfermedad metastásica, dolor relacionado a fracturas óseas, o haber recibido otro tratamiento hormonal excepto anastrozol (ej. tamoxifeno, GnRH agonistas). Un mes después de suspender anastrozol (periodo de “washout”), se administró letrozol 2.5 mg diario por vía oral por 6 meses. El desenlace principal fue el porcentaje de pacientes que descontinuaron el letrozol debido a síntomas musculoesqueléticos severos después de la suspensión del anastrozol.

En la visita basal del estudio, las pacientes tenían una media de edad de 61 años y habían recibido tratamiento adyuvante con anastrozol por un promedio de 14.3 meses antes de descontinuarlo y la media de la intensidad del dolor medida con BPI (*brief pain inventory*)¹ fue 4.9 ± 1.6 . Después del periodo de *washout* la media del dolor disminuyó a 3.7 ± 2.2 . A los 6 meses de iniciado el estudio, 51 (28.5%) pacientes habían descontinuado su tratamiento con letrozol (IC 95%: 21.9% a 35.1%) debido a síntomas musculoesqueléticos. La media del dolor después de completar los 6 meses, de toda la cohorte fue 3.8 ± 2.4 .

Este estudio tiene varias limitaciones. Se trata de un estudio abierto y los desenlaces son de naturaleza subjetiva reportado por los pacientes. Debido a la corta duración (6 meses) de seguimiento, los autores no pudieron evaluar la ocurrencia de síntomas

¹ BPI: escala de 0 a 10, con ≥ 7 indica nivel de dolor severo

musculoesqueléticos adicionales después de los 6 meses del tratamiento con letrozol. No tiene grupo comparador por lo que los resultados no pueden ser contrastados y hacer inferencias de su beneficio o no. Las pacientes tuvieron un mes en el que suspendieron el IA (periodo *washout*) y tras el cual la puntuación de dolor disminuyó. Se desconoce si esta disminución del dolor tuvo o no alguna influencia en la tolerancia al segundo IA. Los investigadores no reportaron la media del dolor entre los pacientes que descontinuaron el tratamiento con letrozol.

El estudio de Henry 2012 et al., corresponde a un reporte exploratorio de un subgrupo de pacientes postmenopausias con cáncer de mama temprano (n=83) que inicialmente fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con exemestano o letrozol (estudio denominado ELPh) y que aceptaron cruzar a un segundo IA después de descontinuar el primer IA debido a intolerancia.

El estudio ELPh fue un ECA abierto que reclutó a 503 pacientes postmenopáusicas con CM, HR+, estadio temprano y que iniciaban tratamiento con un IA (las pacientes no habían recibido un IA previamente). Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a recibir tratamiento con letrozol (n=252; 2.5 mg/día por vía oral) o exemestano (n=248; 25 mg/día por vía oral). Después de haber reclutado a 132 pacientes, una enmienda en el protocolo permitía, a pacientes con intolerancia auto reportada al IA, cruzar al otro IA del estudio. En esta cohorte de pacientes, la mediana de edad fue 59 años (rango: 35-89), cerca de la mitad de las pacientes había recibido quimioterapia adyuvante (n=222 [45%]) y 178 (36%) habían sido tratadas con tamoxifeno. El promedio del VAS (Visual Analog Scale, escala de 0 a 10, con mayores valores indicando mayor dolor) basal fue 2.5 (0-2.25). De las 503 pacientes reclutadas, 32.4% (n=162) descontinuaron la terapia inicial con un IA dentro de los 2 años debido a un evento adverso; 24.3% descontinuaron específicamente debido a un síntoma musculoesquelético.

De 162 pacientes que descontinuaron por un evento adverso al IA inicial, 83 pacientes aceptaron cruzar a recibir el segundo IA (49 pacientes pasaron de exemestano a letrozol [E→L] y 34 pacientes de letrozol a exemestano [L→E]). La mediana de edad fue 60 años, el 30% había recibido previamente tamoxifeno. Al descontinuar el primer IA, el promedio del dolor medido con el instrumento VAS fue 5.7 (rango 0-10) y el promedio de la puntuación de HAQ fue 0.250 (rango 0-2.125)².

De los 83 pacientes que cruzaron a un segundo IA, 51 (61.4%) descontinuaron el segundo IA después de una mediana de 3.5 meses (rango 0.2 a 27.8 meses), 34 (66.7%) de ellos descontinuaron la terapia debido a síntomas musculoesqueléticos. El 78% de los pacientes reportaron que los síntomas que los condujeron a descontinuar el primer IA también los condujo a descontinuar el segundo IA. De los 32 pacientes (38.6%) que continuaron con la terapia con el IA hasta la última visita de seguimiento, la mediana de duración con el segundo IA fue 13.7 meses (rango, 2.8 a 38.8 meses).

² 0-1: discapacidad leve a moderada; 1-2: discapacidad moderada a severa; 2-3: discapacidad severa a muy severa

Las mediciones de los síntomas solo se midieron en dos tiempos: al momento de la discontinuación del primer IA y al inicio del segundo medicamento, es decir después del periodo de *washout*. Los autores reportaron una media de disminución de las puntuaciones del VAS y HAQ de 1.23 y 0.07, respectivamente. No se evaluaron estas escalas al discontinuar el segundo IA. Tras el periodo de *washout* (suspensión del IA) el 36.7% de los pacientes experimentó mejoría del dolor, el 51.9% no tuvo ningún cambio y 11.4% empeoró el nivel del dolor. El cambio de la puntuación HAQ (Health Assessment Questionnaire) reveló que el 23.8% de los pacientes experimentó mejoría del estado funcional, el 55% no tuvo ningún cambio y en el 21.2% hubo empeoramiento.

No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que discontinuaron el segundo IA (23 de 34 [67.6%] discontinuaron exemestano después del cruce L→E y 28 de 49 [57.1%] discontinuaron letrozol después del cruce E→L); p =no significativo). Un análisis multivariado de regresión Cox no reveló algún predictor de la discontinuación del segundo IA.

En este estudio se observó que, durante el tratamiento inicial con un IA, aproximadamente la tercera parte de los pacientes desarrolla efectos adversos de intolerancia, principalmente de naturaleza musculoesquelética. Pero, casi dos tercios de las pacientes que discontinuaron el primer IA discontinúan un segundo IA diferente. De las pacientes que no toleraron un primer IA, cerca de un tercio pudo tolerar un segundo IA (sin considerar que se trate de un IA esteroideo o no esteroideo). En esta pequeña cohorte ninguna secuencia (L→E o E→L) presentó alguna diferencia en términos de intolerancia y discontinuación posterior.

El estudio de Henry et al., 2012, un subgrupo de pacientes que discontinuaron debido a intolerancia a un IA (letrozol o exemestano) aceptó cambiar a un segundo IA (exemestano o letrozol). A diferencia del estudio previo, un tercio de las pacientes recibió previamente tratamiento con tamoxifeno y menos de la mitad de ellas recibió quimioterapia. La mediana de edad fue 60 años, el dolor medido con la escala de VAS fue 5.7 (máx. 10) y la puntuación de HAQ fue 0.25. Después de una mediana de 3.5 meses casi dos terceras partes de las pacientes discontinuaron el segundo IA (significando que un tercio permanecía recibiendo el segundo IA). Sin diferencias en la tasa de discontinuación en las secuencias (letrozol a exemestano o viceversa).

Este estudio también presenta limitaciones importantes. Las pacientes que aceptaron cambiar de IA fueron distintas a las que no lo aceptaron; las que aceptaron eran mayores (60 vs. 55; respectivamente), habían recibido menos tamoxifeno (30% vs. 42%, respectivamente), tenían ligeramente más dolor medido con VAS (5.7 vs. 4.8) y mayor uso de terapia de remplazo hormonal previo (55.4% vs. 35.6%, respectivamente). Por otro lado, el haber aceptado el cambio significaría que estaban más motivadas y podrían tolerar mejor los eventos adversos. Se trata de un estudio pequeño sin criterios de inclusión claros y abierto para medir desenlaces subjetivos como es el dolor. Al igual

que el estudio previo, no hubo cegamiento para las evaluaciones y un factor que agrega más confusión es el periodo de *washout* en el que se observó disminución de las escalas del dolor.

Así, solo se identificaron dos estudios que evaluaron los efectos del cambio de IA en los síntomas musculoesqueléticos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+. Ambos estudios fueron observacionales, de baja calidad metodológica (limitaciones importantes: no tienen grupo de control o no son aleatorizados, son realizados de manera abierta, el desenlace es de naturaleza subjetiva y se midió con diferentes instrumentos), que incluyeron a pacientes con cáncer de mama en estadio temprano (estadios 0-III) o que recibían terapia endocrina adyuvante. Al momento del cambio, solo habían recibido un IA previamente (anastrozol, letrozol o exemestano). En un estudio cerca de la tercera parte recibió previamente tamoxifeno. El primer estudio, sin grupo de comparación, sugiere que el cambio de un primer IA no esteroideo a otro puede resultar en la prolongación del tratamiento hormonal adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+ y aquejadas por síntomas musculoesqueléticos, en casi dos tercios de las pacientes. El segundo estudio sugiere que al menos un tercio de los que cambiaron el IA pueden tolerar un segundo IA. Pero, en este estudio se observó una menor proporción de pacientes que pudieron tolerar un segundo IA. Además, no hubo diferencias ni en la secuencia de los IA (exemestano → letrozol o letrozol → exemestano), ni en su clase (esteroideo y no esteroideo). La evidencia disponible sugiere que las pacientes que desarrollan intolerancia al TE con un primer IA, podrían continuar su tratamiento endocrino, por un periodo relativamente corto, si cambian a un segundo IA; aunque el porcentaje de pacientes que subsecuentemente desarrollara intolerancia a este segundo IA sería mayor al primero. Además, que no existe ninguna preferencia de letrozol sobre exemestano como segundo IA.

Las pacientes de la pregunta PICO de esta evaluación han recibido y desarrollado intolerancia previamente, aparte de tamoxifeno, a dos IA disponibles en la institución: anastrozol y exemestano. Por ello, se considera relevante revisar información proveniente de comparaciones directas para conocer si letrozol ofrece un mejor perfil de seguridad respecto a anastrozol. Así, aunque comparaciones preclínicas indican que letrozol es el más potente inhibidor de la aromatización en varios modelos (Bhatnagar et al., 2001); esto no se ha traducido en mayor sobrevida o mejor calidad de vida. Pocos estudios han comparado directamente letrozol con anastrozol. Un ECA abierto comparó letrozol (2.5 mg por día, n=356) y anastrozol (1 mg por día, n=357) como tratamiento endocrino en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratado con tamoxifeno u otro anti-estrógeno (Rose et al., 2003). No hubo diferencias entre ambos brazos de tratamientos respecto a los eventos adversos (letrozol: 58/356, 16%; anastrozol: 71/356, 20%); eventos adversos serios (letrozol: 68/356, 19%; anastrozol: 63/356, 18%) y discontinuaciones del tratamiento por eventos adversos (letrozol: 28/356, 8%; anastrozol: 28/356, 8%). Los eventos adversos más

frecuentemente reportados fueron dolor óseo (letrozol: 53/356, 15%; anastrozol: 47/356, 13%), disnea (letrozol: 37/356, 10%; anastrozol: 40/356, 11%) y náuseas (letrozol: 28/356, 8%; anastrozol: 39/356, 11%). La mediana de la supervivencia global (22.0 meses para letrozol versus 20.3 meses para anastrozol) no fue significativamente diferente entre los dos brazos (HR: 0.95, P=0.624). Estos resultados muestran iguales perfiles de eficacia y seguridad del letrozol con anastrozol en el tratamiento endocrino como tratamiento de segunda línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado después de falla con tamoxifeno.

Asimismo, letrozol no ha demostrado tener mayor eficacia o seguridad comparado con anastrozol en el contexto de tratamiento adyuvante de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama temprano HR+ (Smith et al., 2017). El ECA de fase II abierto FACE comparó la eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante de letrozol versus anastrozol en 4 136 mujeres postmenopáusicas con CM temprano HR+ y nódulo positivo (estadio IIA a IIIC) y que habían sido operadas o con tratamiento adyuvante hace 12 semanas. La tasa de SG estimada a los 5 años fue 89.9% para letrozol versus 89.2% para el brazo de anastrozol (HR 0.98; IC 95% 0.82 a 1.17; $p=0.79$). Tampoco hubo diferencias en el perfil de seguridad entre letrozol y anastrozol. El evento adverso más frecuente fue la artralgia (48.2% vs. 47.9%) seguido de bochornos (32.5% vs. 32.3%). El evento adverso de grado 3 o 4 más reportado para letrozol versus anastrozol, respectivamente fue artralgia (3.9% vs. 3.3%). La discontinuación del tratamiento por un evento adverso se observó en el 17.4% de pacientes del grupo de letrozol y en 16.3% de pacientes del grupo de anastrozol. Tanto en la población en estadios tempranos o más avanzados o metastásicos, los datos muestran similar perfil de eficacia y toxicidad entre letrozol y anastrozol. Es decir, no hay evidencia hasta ahora de que letrozol presente menor toxicidad o intolerancia comparado con anastrozol tanto en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama temprano o avanzado.

Los AIMSS pueden tener un impacto prolongado y significativo en la calidad de vida de las pacientes. Los AIMSS reducen la adherencia a la terapia con IA en casi la mitad de las pacientes. Diferentes estrategias para prevenirlas o tratarlas están siendo investigadas. Dentro de este conjunto, una propuesta es el cambio de IA por otro diferente. Sin embargo, existen otras intervenciones que han sido evaluadas o que están en progreso, aleatorizadas y con grupo comparador. Así, una RS Cochrane evaluó los efectos de terapias sistémicas en la prevención o manejo de los AIMSS en mujeres con cáncer de mama HR+ estadios 0 a III (Roberts et al., 2022). Se incluyeron ensayos de terapias sistémicas comparadas con placebo o tratamientos estándares. Aunque se identificaron 17 estudios con 2034 participantes aleatorizadas, la revisión fue un reto debido a la heterogeneidad de las terapias sistémicas, la metodología usada y la no disponibilidad de algunos datos. El metaanálisis fue limitado e inconcluso.

Se requieren de ECA adecuadamente diseñados para responder qué intervenciones pueden prevenir o tratar los AIMSS en mujeres postmenopáusicas con CM. Los AIMSS

permanecen siendo un complejo sintomático y con una etiología poco clara. Sin un claro entendimiento de la etiología, los investigadores necesitan diseñar estrategias dirigidas o medicamentos modificados de terapias sistémicas que abarquen varios aspectos de los AIMSS. Asimismo, los ensayos clínicos en curso pueden ser mejoradas por la investigación de la etiología de los AIMSS.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) no existe evidencia para responder a la pregunta PICO de este documento dirigida a pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- localmente avanzado o metastásico y con intolerancia a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa (exemestano y anastrozol); ii) existe evidencia de calidad limitada que muestra el cambio a un segundo IA, y no a un tercer IA (población objetivo), donde cerca de la tercera parte de pacientes puede tolerar un segundo IA, para continuar la terapia adyuvante y por un corto periodo; esta misma evidencia solo incluyó a pacientes catalogadas con CM no metastásico y que recibió previamente tamoxifeno y un primer IA; iii) información derivada de ensayos aleatorizados mostró que letrozol no supera a anastrozol ni en eficacia ni en toxicidad, mostrando similares tasas de artralgias, tanto en el contexto del tratamiento adyuvante o tratamiento de cáncer metastásico; por tal razón, estos resultados tampoco permiten respaldar la hipótesis de que un cambio a letrozol, ante la intolerancia a anastrozol (ambos IA no esteroideos), permita esperar un perfil de seguridad diferente; iv) en línea con la evidencia, donde se han usado hasta un máximo de dos IA para la TE, en la institución se cuenta con dos IA, aparte de tamoxifeno, para el tratamiento endocrino de las pacientes con CM HR+ HER2-; v) en la actualidad, en el ámbito de la investigación, están siendo evaluadas, aunque hasta ahora poco concluyentes, diferentes intervenciones para prevenir o tratar los AIMSS mediante ensayos aleatorizados y con grupo control. En consecuencia, no se cuenta con el sustento técnico necesario para determinar que el cambio de terapia endocrina a letrozol es una alternativa segura y eficaz para atender la necesidad de esta población.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de letrozol en pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- localmente avanzado o metastásico y con intolerancia a tamoxifeno y/o a inhibidores de aromatasa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Beckwée, D., Leysen, L., Meuwis, K., & Adriaenssens, N. (2017). Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 25(5), 1673-1686. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3613-z>
- Bhatnagar, A. S., Brodie, A. M., Long, B. J., Evans, D. B., & Miller, W. R. (2001). Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 76(1-5), 199-202. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(01\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(01)00050-4)
- Borrie, A. E., & Kim, R. B. (2017). Molecular basis of aromatase inhibitor associated arthralgia: known and potential candidate genes and associated biomarkers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13(2), 149-156. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234605>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Briot, K., Tubiana-Hulin, M., Bastit, L., Kloos, I., & Roux, C. (2010). Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat*, 120(1), 127-134. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0692-7>
- Burstein, H. J. (2007). Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast*, 16(3), 223-234. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.01.011>
- Hammond, M. E., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., Fitzgibbons, P. L., Francis, G., Goldstein, N. S., Hayes, M., Hicks, D. G., Lester, S., Love, R., Mangu, P. B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C. K., Paik, S., Perlmutter, J., . . . Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*, 134(7), e48-72. <https://doi.org/10.5858/134.7.e48>
- Henry, N. L., Azzouz, F., Desta, Z., Li, L., Nguyen, A. T., Lemler, S., Hayden, J., Tarpinian, K., Yakim, E., Flockhart, D. A., Stearns, V., Hayes, D. F., & Storniolo, A. M. (2012). Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 30(9), 936-942. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.0261>
- Joshi, H., & Press, M. F. (2018). 22 - Molecular Oncology of Breast Cancer. In K. I. Bland, E. M. Copeland, V. S. Klimberg, & W. J. Gradishar (Eds.), *The Breast (Fifth Edition)* (pp. 282-307.e285). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00022-2>
- Lintermans, A., Laenen, A., Van Calster, B., Van Hoydonck, M., Pans, S., Verhaeghe, J., Westhovens, R., Henry, N. L., Wildiers, H., Paridaens, R., Dieudonné, A. S., Leunen, K., Morales, L., Verschueren, K., Timmerman, D., De Smet, L., Vergote, I., Christiaens, M. R., & Neven, P. (2013). Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Ann Oncol*, 24(2), 350-355. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds290>
- Lintermans, A., Van Asten, K., Jongen, L., Van Brussel, T., Laenen, A., Verhaeghe, J., Vanderschueren, D., Lambrechts, D., & Neven, P. (2016). Genetic variant in the osteoprotegerin gene is associated with aromatase inhibitor-related musculoskeletal toxicity in breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 56, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.013>

- MINSA 2017. PLAN NACIONAL PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE CÁNCER DE MAMA EN EL PERU 2017 - 2021. Documento tecnico Equipo Técnico de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer con la participación de representantes de las instancias de la sede central del Ministerio de Salud.- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/322889/Plan_nacional_para_la_preveni%C3%B3n_y_control_de_c%C3%A1ncer_de_mama_en_el_Per%C3%BA_2017-2021_R.M._N%C2%BA_442-2017MINSA_20190621-17253-n5qrd.pdf?v=1561140227
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C. H., Steger, G., Huang, C. S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Láng, I., . . . Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353(16), 1659-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Roberts, K. E., Adsett, I. T., Rickett, K., Conroy, S. M., Chatfield, M. D., & Woodward, N. E. (2022). Systemic therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd013167. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013167.pub2>
- Rose, C., Vtoraya, O., Pluzanska, A., Davidson, N., Gershanovich, M., Thomas, R., Johnson, S., Caicedo, J. J., Gervasio, H., Manikhas, G., Ben Ayed, F., Burdette-Radoux, S., Chaudri-Ross, H. A., & Lang, R. (2003). An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*, 39(16), 2318-2327. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00630-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00630-0)
- Smith, I., Yardley, D., Burris, H., De Boer, R., Amadori, D., McIntyre, K., Ejlertsen, B., Gnant, M., Jonat, W., Pritchard, K. I., Dowsett, M., Hart, L., Poggio, S., Comarella, L., Salomon, H., Wamil, B., & O'Shaughnessy, J. (2017). Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J Clin Oncol*, 35(10), 1041-1048. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.2871>
- Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., Allred, D. C., Bartlett, J. M., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R. B., Mangu, P. B., Paik, S., Perez, E. A., Press, M. F., Spears, P. A., Vance, G. H., Viale, G., & Hayes, D. F. (2013). Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31(31), 3997-4013. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.50.9984>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 8 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumo*[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumo*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab] OR HER2[tiab] OR HR+[tiab]) AND (Letrozole[Mesh] OR Letrozol*[tiab] OR Femara[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	517

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 8 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Breast Neoplasms	345
	#2	(Mammary NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	34
	#3	(Mammary NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	65
	#4	(Mammary NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	48
	#5	(Mammary NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	97
	#6	(Breast NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	1969
	#7	(Breast NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	43412
	#8	(Breast NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	2147
	#9	(Breast NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	20954
	#10	HER2:ti,ab,kw	8117
	#11	"HR+":ti,ab,kw	61939
	#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	104573
	#13	MH Letrozole	47
	#14	Letrozol*:ti,ab,kw	2745
	#15	Femara:ti,ab,kw	137
	#16	#13 OR #14 OR #15	2767
	#17	#12 AND #16	1625

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 8 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(breast neoplasms) OR ((mammary OR mama OR peito OR pecho OR breast) AND (neoplas* OR cancer OR tumor OR carcinom*))) AND (mh:(letrozole) OR (letrozol*) OR (femara))) AND (db:("LILACS"))	16