



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES  
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 028-2021

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE IXABEPILONA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO RESISTENTE A ANTRACICLINAS Y TAXANOS

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 26 de octubre del 2021



<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

**MC. Mg. Eduardo Payet Meza**

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Jorge Dunstan Yataco**

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

**MC. Karina Aliaga**

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**Elaborado por:**

Fradis Gil Olivares

**Fuente de financiación:**

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 028-2021. Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos. Lima, octubre de 2021.

**Correspondencia:**

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>  
[mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe](mailto:mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe)



<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	20
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	20
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	21
X. DISCUSIÓN	21
XI. CONCLUSIONES	23

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es una enfermedad con una alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, latinoamericano y en Perú. **Se describen cuatro subtipos de cáncer de mama según la expresión o no de cuatro marcadores (receptor de estrógeno, RE; receptor de progesterona, RP; HER2 y Ki67): Luminal, HER2 y triple negativo; representando este último un 21% de los casos según un estudio llevado a cabo en población institucional.**
- La ixabepilona es un antineoplásico perteneciente al grupo de las epotilonas que se encargan de estabilizar los microtúbulos causando una muerte celular por apoptosis. Es un medicamento que ha sido evaluado en estudios de fase II obteniendo resultados favorables en pacientes con cáncer de mama avanzado y además se han realizado estudios de fase III que avalan su uso en pacientes con cáncer de mama avanzado que han progresado a terapias con antraciclinas y taxanos.
- Se decidió realizar un informe de ETS que permita mostrar la eficacia y seguridad de la ixabepilona con capecitabina comparada con capecitabina sola para el tratamiento oncológico de pacientes con cáncer de mama triple negativo resistentes a antraciclinas y taxanos. Se encontró que una GPC internacional (NCCN) avala el uso de ixabepilona en pacientes con cáncer de mama avanzado y el documento institucional también menciona estudios que avalan su utilidad en estos pacientes; sin embargo, la guía de ESMO no menciona su uso lo cual se debe a que EMA no aprobó su incorporación en Europa y que disponen de otras alternativas como eribulina. Además, se encontraron 04 ETS o informes relacionados en los cuales se ha reportado evidencia sobre el uso de ixabepilona en pacientes con cáncer de mama avanzado: El informe de Argentina no sugiere su uso salvo en casos excepcionales (*resistentes a antraciclinas/taxanos1 sin neuropatía residual significativa, con enfermedad visceral sintomática*) con una calidad de evidencia moderada y una recomendación débil; el informe de Brasil menciona a en ese país no fue aprobado el uso de ixabepilona; el informe de Chile no realizó la revisión pero menciona que a nivel nacional se encuentra; el informe de DIGEMID que en base a la evidencia reportada concluye en no considerar su inclusión en la lista complementaria de medicamentos a nivel nacional. Finalmente, el estudio de Rugo, realizó una combinación de datos de 02 ECA anteriormente publicados en los cuales se compara la terapia combinada (ixabepilona con capecitabina) con capecitabina sola y se realiza un análisis de subgrupos para evaluar la eficacia y seguridad en los pacientes con cáncer de mama triple negativo resistentes a antraciclinas y taxanos, reportando en este subgrupo un aumento de la supervivencia libre de progresión con una asociación estadísticamente significativa y una duplicación de la tasa de respuesta objetiva; sin embargo, también se reportó un aumento de la frecuencia de casos de discontinuidad de tratamiento en el grupo de terapia combinada y se reportó un mayor porcentaje de neutropenia y neuropatía sensorial periférica en el grupo de terapia combinada.
- Adicionalmente, se revisó estudios que incluían tratamientos que se brindan en escenarios de cáncer de mama avanzado y se encontró que los desenlaces fueron similares a los reportados por ixabepilona.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

- Se reportó la evidencia institucional en donde se encontró que el tratamiento con ixabepilona sola o combinada no ha reportado beneficios similares a los encontrados en los ECA previamente revisados y si se ha encontrado que todos los pacientes llegaron a presentar eventos adversos.
- Por ello, durante las reuniones que hubo el panel decidió por mayoría que en base a la evidencia mostrada y la experiencia institucional, no se puede justificar la continuidad de la terapia brindando opinión en contra de la cobertura del medicamento Ixabepilona.

## II. ANTECEDENTES

En cumplimiento de las funciones como UFETS; del inciso e “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida sobre la eficacia y seguridad de ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos.

## III. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Intervención solicitada:</b>	Ixabepilona
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento médico oncológico en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico resistente a antraciclinas y taxanos
<b>Población</b>	De 18 pacientes hasta 35 casos al año <sup>a</sup>

(a) Los casos presentados hasta la fecha ascienden a 18 pudiendo encontrarse nuevos casos en base a la proyección realizada por el departamento de oncología médica.

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos ¿Cuál es la eficacia y seguridad de ixabepilona mas capecitabina comparado con el tratamiento médico estándar?

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos
<b>I</b>	Ixabepilona monodroga o ixabepilona combinado con capecitabina
<b>C</b>	Capecitabina, sales de platino, gemcitabina, docetaxel o vinorelbina
<b>O</b>	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Calidad de vida Eventos Adversos serios Beneficio clínico Tasas de respuesta

## b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Medline (A través de pubmed) y CENTRAL (Cochrane)

Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta la actualidad

### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda sin restricciones en el idioma y año. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta setiembre de 2021.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>PubMed</b>	( ixabepilone[Tiab] OR ixabepilone[Supplementary Concept] OR "azaepothilone B"[Tiab] OR "BMS247550"[Tiab] OR "BMS 247550"[Tiab] OR "BMS-247550"[Tiab]) AND ("Triple Negative Breast Neoplasms"[MeSH] OR ((Tripl*[Tiab] OR negat*[tiab]) AND (Breas*[Tiab])))	<b>55 Seleccionados: 01</b>
<b>Cochrane</b>	(ixabepilone):ti,ab,kw AND (Triple Negative Breast Neoplasms):ti,ab,kw	<b>10 ECA Seleccionados: 0</b>

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de mama a nivel mundial tiene una incidencia y mortalidad de 47.8 casos 13.6 casos por cada 100 mil habitantes, respectivamente. Si bien a nivel de Latinoamérica y el Caribe se encuentra en el segundo lugar luego del cáncer de próstata, los valores de incidencia y mortalidad no varían mucho pudiendo ser superiores comparados a nivel mundial. Las estimaciones que se reportan para Perú son: Una incidencia de 35.9 y mortalidad de 9.1 por cada 100 mil casos y sigue ocupando el segundo lugar luego del cáncer de próstata.<sup>1 2</sup>

Dentro de los subtipos de cáncer de mama encontramos a tres grupos bien definidos. El primer grupo es de pacientes con cáncer de mama de tipo hormonal que expresa receptores de estrógenos y progesterona. El segundo grupo está conformado por aquellos que son HER2+. El tercer grupo está conformado por pacientes con cáncer de mama que no expresan positividad para los dos grupos anteriormente mencionados y se les conoce como pacientes con cáncer de mama triple negativo. Es importante conocer a que subgrupo pertenece cada paciente con cáncer de mama porque ello permitirá un tratamiento dirigido y mejores desenlaces.<sup>3 4</sup>

<sup>1</sup> Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>.

<sup>2</sup> Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287. PMID: 34503097; PMCID: PMC8428369.

<sup>3</sup> Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, Suazo JF, Neciosup SP, León M, de la Cruz MA, Vigil CE. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010 Aug 1;10(4):294-300. doi: 10.3816/CBC.2010.n.038. PMID: 20705562.

<sup>4</sup> Zaharia Mayer, Gómez Henry. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

La ixabepilona es un antineoplásico perteneciente al grupo de las epotilonas que se encargan de estabilizar los microtúbulos causando una muerte celular por apoptosis. Es un medicamento que ha sido evaluado en estudios de fase II obteniendo resultados favorables en pacientes con cáncer de mama avanzando y además se han realizado estudios de fase III que avalan su uso en pacientes con cáncer de mama avanzado que han progresado a terapias con antraciclinas y taxanos <sup>5 6 7</sup>

Otros tratamientos se han investigado como parte del tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo. El consenso de ESMO propone el uso de carboplatino o docetaxel. Además, la revisión realizada por Simons menciona como opciones terapéuticas a doxorubicina, paclitabel, capecitabina, vinorelbina, eribulina, gemcitabina, etc. Otras modalidades terapéuticas han sido los regímenes de quimioterapia metronómico sobre todo en pacientes que no requieren una rápida respuesta tumoral) ciclofosfamida a bajas dosis o metrotexato), capecitabina o vinorelbina oral; sin embargo, se necesitan ECA que comparen estos regímenes contra regímenes a dosis estándar. <sup>8 9</sup>

Por ello, el presente informe busca evaluar la eficacia y seguridad de ixabepilona en cáncer de mama triple negativo metastásico comparado con otros medicamentos antes mencionados y disponibles a nivel nacional. Además, hacer un análisis del uso de ixabepilona a nivel institucional.

---

diagnóstico y tratamiento. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2013 Oct [citado 2021 Oct 13] ; 30( 4 ): 649-656. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342013000400018&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400018&lng=es).

<sup>5</sup> Steinberg M. Ixabepilone: a novel microtubule inhibitor for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Clin Ther. 2008 Sep;30(9):1590-617. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.09.015. PMID: 18840366.

<sup>6</sup> Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Ixabepilone for the treatment of breast cancer. Ann Med. 2011;43(6):477-86. doi: 10.3109/07853890.2011.579151. Epub 2011 May 17. PMID: 21585248.

<sup>7</sup> Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2017 Mar;24(2):171-179. doi: 10.1007/s12282-016-0717-0. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491426.

<sup>8</sup> Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Paganí O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449.

<sup>9</sup> Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2016 Mar 22;10:25-36. doi: 10.4137/BCBCR.S32783. PMID: 27042088; PMCID: PMC4807882.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

### 6.1.- RECOMENDACIONES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O DOCUMENTOS INSTITUCIONALES.

Entre las principales guías de práctica clínica, tenemos las siguientes:

- **Clinical Practice Guidelines in Oncology, breast cancer, NCCN:** La GPC recomienda el uso de ixabepilona como otros regímenes secundarios en casos de pacientes con cáncer de mama recurrente irresecable (local o regional) o enfermedad en estadio IV (M1). Categoría 2A. <sup>10</sup>
- **Breast Cancer, European Society of Medical Oncology:** La GPC no menciona a ixabepilona como parte de las terapias en cáncer de mama. Ello posiblemente sea porque desde el año 2009 EMA no aprobó la autorización de ixabepilona en Europa y porque se cuenta con otras alternativas terapéuticas disponibles. <sup>11</sup>
- **Documento técnico: Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico (INEN):** En el apartado del tratamiento de cáncer de mama avanzado triple negativo no se hace mención al uso de ixabepilona. Se menciona el uso de quimioterapia, platino, antraciclinas o taxanos. Sin embargo, en la página 114 del documento se hace mención dentro del grupo de otros regímenes recomendados a los estudios que avalan su uso ya sea en monodroga o como tratamiento combinado con capecitabina. <sup>12</sup>

### 6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS O INFORMES SIMILARES.

- **“Protocolos Clínicos e Diretrizes terapéuticas, 2018”:** En el documento elaborado por el Ministerio de Salud de Brasil se realiza un análisis de las diferentes opciones terapéuticas disponibles a nivel nacional y con respecto al uso de ixabepilona manifiestan *“Los fármacos con mayor actividad en el cáncer de mama avanzado son las antraciclinas y taxanos... otros agentes quimioterapéuticos tienen actividad en la enfermedad metastásica, ... La ixabepilona y el nab-paclitaxel no están aprobados en Brasil”*. Por lo cual en dicho país no se utilizan como parte del tratamiento cáncer de mama metastásico triple negativo. <sup>13</sup>
- **“Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al petitorio nacional único de medicamentos esenciales”:** La DIGEMID en Perú realizó una revisión de la evidencia disponible hasta el 2013 para evaluar la inclusión de este medicamento como parte de la lista complementaria de medicamentos para el

<sup>10</sup> NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. 2021

<sup>11</sup> ESMO. Breast Cancer. 2020.

<sup>12</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento Técnico: Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico. 2021.

<sup>13</sup> Ministério da Saúde, Brasil. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. 2018.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

tratamiento de enfermedades. En este documento con respecto al uso de ixabepilona se manifiesta lo siguiente *“En base a la información revisada respecto a Ixabepilona inyectable para cáncer de mama metastásico, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME por no presentar un impacto significativo sobre la supervivencia global en comparación a las alternativas de medicamentos ya existentes en el PNUME”*.<sup>14</sup>

- **“Informe de la Evaluación Científica basada en la evidencia disponible, tecnología sanitaria evaluada”**: El Ministerio de Salud de Chile realizó informe que incluyó los medicamentos ixabepilona, pertuzumab, fulvestrant, palbociclib. En su caso, a pesar de que fue considerada la evaluación durante el proceso deciden excluirla debido a que manifiestan lo siguiente: *“Ixabepilona, a pesar de contar con registro, fue excluida de la evaluación debido a una alerta de seguridad y al retiro del mercado por parte del laboratorio en el año 2009 según indicación de EMA.”*<sup>15</sup>
- **“Drogas de alto costo en el tratamiento de cáncer de mama metastásico”**: En el documento elaborado por el Ministerio de Salud y Derecho Social de Argentina se evaluaron diferentes drogas para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Un punto importante de este documento es que se utilizó el enfoque GRADE para la evaluación de las diferentes drogas. Con respecto a la eficacia y seguridad de ixabepilona en el tratamiento de cáncer de mama metastásico ellos manifiestan lo siguiente: *“No se sugiere el uso rutinario de Ixabepilona como tratamiento en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: resistentes a antraciclinas/taxanos sin neuropatía residual significativa, con enfermedad visceral sintomática. (Condicional, moderada)”*.<sup>16</sup>

## 6.2.- ESTUDIOS PRIMARIOS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas desde el inicio de los tiempos; de las cuales al buscar las revisiones sistemáticas/metaanálisis se incluyó un manuscrito:

<sup>14</sup> Dirección General de Medicamentos y Drogas. Evaluación de medicamentos para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al petitorio nacional único de medicamentos esenciales, 2013

<sup>15</sup> Ministerio de Salud Chile. Informe de la Evaluación Científica basada en la evidencia disponible, tecnología sanitaria evaluada: Ixabepilona, pertuzumab, fulvestrant y palbociclib. 2017

<sup>16</sup> Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud y Derecho Social de Argentina. Drogas de alto costo en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. 2018.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

<b>NOMBRE DEL ESTUDIO</b>	<b>RESUMEN DE LA RS/MA</b>	<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>
Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials, Rugo. <sup>17</sup>	Rugo y col realizaron un análisis combinado de los datos reportados por 02 ensayos clínicos y tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la ixabepilona más capecitabina en los pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico. Se metanalizaron los datos de 443 pacientes y se encontró un aumento en la sobrevida libre de progresión en el grupo de la intervención (4.2 meses) comparado con el grupo control (1.7 meses) con un H.R. 0.64 (IC 95% 0.52-0.78; P < 0.0001). Se duplicó la tasa de respuesta objetivo de 15% (IC 95% 10.4%-20.5%) hasta 31% (IC 95% 24.4%-38.0%). Se reportó similar en la supervivencia global entre los grupos (9.0 meses en el grupo control y 10.4 meses en el grupo intervención) con hazard ratio sin diferencia estadística significativa (HR 0.88 IC 95% 0.72-1.078; p= 0.1802). Se presentaron eventos adversos que fueron manejables y acordes a los perfiles de seguridad de los medicamentos individualmente reportados. Por ellos los autores concluyen que la combinación de ixabepilona con capecitabina es efectiva in prolongar la supervivencia libre de progresión y mejorar la tasa de respuesta objetiva cuando se le compara con capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo previamente tratados con antraciclinas y taxanos.	ALTA
Platinum-based chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer:	Estudio del mundo real que incluyó datos de pacientes atendidos en diferentes hospitales de China desde el 2003 hasta el 2019. El estudio comparo los datos de 495 pacientes con cáncer de mama triple negativo, entre el grupo que recibió quimioterapia basada en	-

<sup>17</sup> Rugo HS, Roche H, Thomas E, Chung HC, Lerzo GL, Vasyutin I, Patel A, Vahdat L. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. Clin Breast Cancer. 2018 Dec;18(6):489-497. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.024. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30153978.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

<p>A multicenter real-world study in China. (Chen Y. 2020) <sup>18</sup></p>	<p>platino (350) y el grupo que no recibió quimioterapia basada en platino (145). Dentro de los análisis globales y análisis por subgrupos realizados, el estudio encuentra que en pacientes con cáncer de mama triple negativo la quimioterapia basada en platino mejora la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva. Sin embargo, también se reporta que los pacientes que reciben quimioterapia basada en platino en primera línea ya no se benefician de la misma en líneas posteriores.</p>	
<p>Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer (Review). Hegger. 2020. <sup>19</sup></p>	<p>La revisión sistemática realizada por Cochrane evaluó los regímenes de platino para el tratamiento del cáncer de mama avanzado triple negativo. Se encontró evidencia de calidad moderada de un pequeño beneficio de supervivencia global (SG 0.50 [0.38, 0.64], ORR 2.05 [1.42, 2.96]) de los regímenes basados en platino para las mujeres con mTNBC en segunda línea y posteriores. No está claro si los posibles beneficios para las mujeres con mTNBC están relacionados con el tipo de platino. Se encontró mayor tolerabilidad con el carboplatino.</p>	<p>ALTA</p>
<p>Phase III Study of Gemcitabine Plus Docetaxel Compared With Capecitabine Plus Docetaxel for AnthracyclineP retreated Patients With Metastatic</p>	<p>El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado fase III que comparo la eficacia y seguridad de la terapia combinada gemcitabina y docetaxel (GD) contra capecitabina con docetaxel (CD). En el grupo GD se tuvo pacientes con RH negativo en 36/153 (24%), y HER-2 negativo 75/153 (49%). En el grupo CD se tuvo pacientes con RH negativo 27/152 (18%), HER-2 negativo 70/152 (46%). No se observaron diferencias entre GD y CD en PFS, ORR y OS. Tiempo de fallo del tratamiento fue más largo en el brazo de GD. Estos hallazgos, combinados con un perfil de toxicidad no</p>	<p>MODERADA</p>

<sup>18</sup> Chen Y, Guan Y, Wang J, Ma F, Luo Y, Chen S, Zhang P, Li Q, Cai R, Li Q, Mo H, Lan B, Chen X, Zhao W, Xu B, Fan Y. Platinum-based chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer: A multicenter real-world study in China. *Int J Cancer*. 2020 Dec 15;147(12):3490-3499. doi: 10.1002/ijc.33175. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32588429.

<sup>19</sup> Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 21;10(10):CD013750. doi: 10.1002/14651858.CD013750. PMID: 33084020; PMCID: PMC8092567.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Breast Cancer Chan, 2009 <sup>20</sup>	hematológica que favorece la GD sobre CD, sugieren que la GD puede ser una opción en este contexto clínico.	
A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer Pallis. 2011 <sup>21</sup>	Ensayo clínico aleatorizado fase III que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia combinada gemcitabina y docetaxel (GD) comparado con capecitabina y docetaxel (CD). En el grupo VG hubo pacientes con RH negativo en 17/74 (21%), HER-2 negativo en 39/74 (52.7%). En el Capecitabina hubo pacientes con RH negativo en 10/74 (18.5%), HER-2 negativo 43/74 (58.1%). No se observaron diferencias entre la terapia combinada GD comparado con la terapia combinada CD en los desenlaces de supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y supervivencia global. No se demostró la superioridad del doblete de vinorelbina / gemcitabina sobre la capecitabina como agente único en términos de SLP (P = 0,736), SG (P = 0.319), ORR (P =0.576). Dada la toxicidad favorable y la conveniencia de la administración oral, se recomienda capecitabina como agente único.	MODERADA
Multicenter phase II study of oral capecitabine in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy	Ensayo clínico aleatorizado fase II que evalúa la eficacia y seguridad de capecitabina. Los porcentajes con respecto a las características de la población fueron: RE negativo en 52/136 (38%) y RP negativo en 54/136 (40%). Se encontró que Capecitabina (Cap) logra una alta tasa de control tumoral en pacientes (62%) con cáncer de mama metastásico que han recibido un tratamiento previo intenso. Cap puede administrar como terapia ambulatoria. La cap. se debe considerar el tratamiento de referencia en este contexto debido a su alta	MODERADA

<sup>20</sup> Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, Lluch A, Llombart A, du Bois A, Kreienberg R, Mayordomo JI, Antón A, Harrison M, Jones A, Carrasco E, Vaury AT, Fridomdt-Moller B, Fumoleau P. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1753-60. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8485. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19273714.

<sup>21</sup> Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, Varthalitis I, Malamos N, Georgoulas V, Mavroudis D. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1164-1169. doi: 10.1093/annonc/mdr405. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21937705.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Reichardt 2003 <sup>22</sup>	eficacia y buena tolerabilidad.	
------------------------------	---------------------------------	--

**a. Análisis de la evidencia Ixabepilona más Capecitabina**

El estudio de Rugo <sup>15</sup> y colaboradores fue un análisis combinado de la seguridad y eficacia de ixabepilona más capecitabina en un grupo de pacientes predefinido con cáncer de mama triple negativo pertenecientes a 02 ensayos clínicos fase III <sup>23 24</sup>. Los individuos pertenecientes a ambos ensayos clínicos fueron homogéneos y estuvieron integrados por pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y que recibieron tratamiento previo con antraciclinas y taxanos. Se extrajo data de 443 pacientes con cáncer de mama triple negativo. En el análisis de supervivencia libre de progresión se encontró que los pacientes con cáncer de mama triple negativo a los cuales se les adicionó ixabepilona a su tratamiento con capecitabina tuvieron un aumento en la mediana de 1.7 meses (IC 95% 1.5 meses a 2.4 meses) a 4.2 meses (IC 95% 3.6 meses a 4.4 meses). Esta mejora fue estadísticamente significativa (HR, 0.64; 95% CI, 0.52-0.78; P < .0001) que representó un 36% de reducción del riesgo estimado de progresión de la enfermedad. Con respecto a la tasa de respuesta, en el mismo subgrupo de pacientes se encontró que el grupo de terapia combinada tuvo 31% (95% CI, 24.4%-38.0%; 3% con respuesta completa) comparada con el grupo de monoterapia con 15% (95% CI, 10.4%-20.5%; 1% con respuesta completa). En supervivencia global la mediana del grupo de terapia combinada fue 10.4 meses comparado con el grupo de monoterapia 9.0 meses sin diferencia estadísticamente significativa (HR, 0.88; 95% CI, 0.72-1.08; P = .1802). Los perfiles de seguridad en el análisis conjunto de pacientes con cáncer de mama triple negativo fue similar al global (pacientes con cáncer de mama). La discontinuación del tratamiento fue mayor en pacientes con terapia combinada (TNBC, 44/209 [21.1%] terapia combinada vs. 15/226 [6.6%] monoterapia). Se reportó una mayor frecuencia de eventos adversos no hematológicos grado 3 - 4 en el grupo de terapia combinada, dentro de estos eventos se reportó el síndrome palmar plantar y las neuropatías sensoriales periféricas. La incidencia de muerte atribuida a la toxicidad de las drogas de estudio fue 04 muertes para el grupo de terapia combinada y 02 muertes para el grupo de capecitabina.

Se trabajó una tabla de resumen de la evidencia siguiendo el enfoque GRADE y se analizaron los desenlaces según la calidad de la evidencia reportándose una calidad entre moderada y baja. La calidad de evidencia global fue asignada como moderada tomando en cuenta que los desenlaces incluidos tenían una importancia entre crítica

<sup>22</sup> Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kölbl H, Jänicke F, Kieback DG, Kuhn W, Schindler AE, Mohrmann S, Kaufmann M, Lück HJ. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda(")) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol.* 2003 Aug;14(8):1227-33. doi: 10.1093/annonc/mdg346. PMID: 12881384.

<sup>23</sup> Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25:5210-7.

<sup>24</sup> Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010; 28:3256-63.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021. Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos</b>		<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

e importante y la mayor cantidad de desenlaces habían presentado calidad de evidencia moderada.

**Autor(es):** Fradís Gil

**Pregunta:** Ixabepilona más capecitabina comparado con capecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo resistentes a antraciclinas y taxanos en primera línea

**Configuración:**

**Bibliografía:** Rugo HS, Roche H, Thomas E, Chung HC, Lerzo GL, Vasyutin I, Patel A, Vahdat L. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. Clin Breast Cancer. 2018 Dec;18(6):489-497. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.024. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30153978.

N° de estudios	Diseño de estudio	Evaluación de certeza					N° de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ixabepilona a más capecitabina	capecitabina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Sobrevida global (evaluado con : Mediana)**

2	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	0/213 (0.0%)	0/230 (0.0%)	HR 0.88 (0.72 a 1.08)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕⊕ ○ Moderado	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	--------------------------	----------------------	---------

**Supervivencia libre de progresión (evaluado con : mediana)**

2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/213 (0.0%)	0/230 (0.0%)	HR 0.64 (0.52 a 0.78)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕⊕ ○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	--------------------------	----------------------	------------

**Discontinuidad del tto debido a toxicidad del medicamento (evaluado con : porcentaje)**

2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	44/209 (21.1%)	15/226 (6.6%)	no estimable		⊕⊕○ ○ Baja	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	---------------	--------------	--	------------------	------------

**Neutropenia (evaluado con : frecuencia)**

2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	fuerte asociación	38/209 (18.2%)	2/226 (0.9%)	no estimable		⊕⊕⊕ ○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------------	----------------	--------------	--------------	--	----------------------	------------

**Algún tipo de neuropatía periférica (evaluado con : frecuencia)**

2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	fuerte asociación	33/209 (15.8%)	2/226 (0.9%)	no estimable		⊕⊕⊕ ○ Moderado	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------------	----------------	--------------	--------------	--	----------------------	------------

**Tasa de respuesta objetiva (evaluado con : frecuencia)**

2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	59/191 (30.9%)	31/208 (14.9%)	no estimable		⊕⊕○ ○ Baja	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	--------------	--	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

## Explicaciones

a. ECA abiertos

b. El intervalo de confianza incluye al 1.

c. Solamente se muestra frecuencia de eventos

### b. Análisis de la evidencia de otras alternativas de manejo

Debido a que el panel vio necesario incluir otros estudios que permitan una comparación de otras intervenciones farmacológicas en pacientes con cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos, se decidió adicionar los

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

siguientes estudios:

Se revisó el manuscrito de Chen y col. <sup>16</sup>, estudio del mundo real que comparó la quimioterapia basada en platino con quimioterapia no basada en platino en una población de China. La población incluyó el registro de 12568 pacientes entre los años 2003-2019 de los cuales 5785 fueron pacientes con cáncer de mama avanzado y en los cuales se encontró que tenían un registro conocido del estado de HER2, receptor de progesterona y receptor de estrógenos en 4824 pacientes. De estos pacientes se encontró que 495 eran pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo. La población fue dividida en dos grupos, el primero que recibió quimioterapia basada en platino (BPC) e incluyó 350 pacientes (249 primera línea, 86 de segunda línea, 15 de tercera línea) y el segundo grupo que no recibió quimioterapia basada en platino (nBPC). El estudio reportó en el grupo de BPC una supervivencia libre de progresión de 6 (5.4-8.1) meses comparado con 5.1 (4.6-6.3) meses en el grupo nBPC, sin diferencia estadísticamente significativa. Además se reportó que con respecto a supervivencia global, el grupo BPC tuvo 13.4 (13.0-21.9) meses comparado con el grupo nBPC que tuvo 12.2 (14.1-26.2) y no se encontró asociación estadísticamente significativa. En eventos adversos 3/4 se encontró que en el grupo BPC se presentaron en 23 pacientes (26.7%) comparado con el grupo nBPC en donde se reportaron 18 (26.5%).

En el estudio de Hegger <sup>17</sup>, revisión Cochrane que realizó un análisis de las intervenciones conteniendo regímenes de platino (BPC) comparado con el grupo que no recibió regímenes de platino (nBPC). En el análisis de subgrupos de pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo, se encontró que se observa un pequeño beneficio de supervivencia global 0.50 [0.38, 0.64], tasa de respuesta objetiva de 2.05 [1.42, 2.96] a favor de los regímenes basados en platino cuando éste es usado en segunda línea y posteriores con una evidencia de calidad moderada. Además, se reportó en el estudio que no está claro si el posible beneficio para las mujeres con cáncer de mama avanzado triple negativo está relacionados con el tipo de platino y se observó que carboplatino presenta menos toxicidad que el cisplatino.

En el estudio de Chan <sup>18</sup>, ensayo aleatorizado fase III se evaluó el tratamiento combinado de gemcitabina con docetaxel (GD) comparado con capecitabina con docetaxel (CD) en pacientes con cáncer de mama que hayan progresado al tratamiento previo con antraciclinas. Se reportó que en el grupo GD hubieron 36/153 (24%) pacientes con receptores hormonales negativos y 75/153 (49%) pacientes con HER2 negativo. En el grupo CD se encontró que 27/152 (18%) pacientes presentaban receptores hormonales negativos y que 70/152 (46%) pacientes presentaron HER2 negativo. Con respecto a supervivencia libre de progresión se encontró en el grupo GD obtuvo 8.05 (6.60-8.71) meses comparado con el grupo CD 7.98 (6.93- 8.77) meses sin diferencia estadísticamente significativa. No se encontró asociación tampoco en supervivencia global. Se encontró asociación entre eventos adversos serios con mayor porcentaje en el grupo GD (78%) contra el grupo CD (66%).

En el estudio de Pallis <sup>19</sup> ensayo clínico aleatorizado de fase III se comparó el tratamiento combinado de vinorelbina/ gemcitabina (VG) versus capecitabina monoterapia en pacientes con cáncer de mama con tratamiento previo a

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

antraciclinas. En el grupo VG se encontró que 17/74 (21%) pacientes presentaban receptores hormonales negativos y que 39/74 (52.7%) pacientes presentaron HER2 negativo. En el grupo Capecitabina se encontró que 10/74 (18.5%) pacientes presentaron receptores hormonales negativos y que 43/74 (58.1%) pacientes presentaron HER2 negativo. Dentro del estudio se encontró que el grupo VG presento una supervivencia libre de progresión de 5.4 meses comparado con el grupo de capecitabina con 5.2 meses sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0,736$ ). Con respecto a supervivencia global se encontró que VG presentó 20.4 meses comparado con capecitabina 22.4 meses sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0.319$ ). Con respecto a tasa de respuesta objetiva tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $P = 0.576$ ). Por ello, los autores concluyen que dada la toxicidad favorable y la conveniencia de la administración oral se recomienda la capecitabina como agente único. Además, que no se encontró superioridad de la terapia combinada.

En el análisis comparativo de lo reportado en los diferentes estudios revisados se encontró que las medianas de supervivencia libre de progresión en población con características similares no hubo una diferencia resaltante en meses entre los diferentes medicamentos. Ello tampoco fue resaltante cuando se analiza los resultados de cada grupo en supervivencia global (tomando en cuenta de que no todos los estudios llegaron a mostrar resultados en este desenlace). Se presenta un cuadro comparativo entre los resultados de los diferentes estudios

NOMBRE	SLP (m)	HR (IC 95%)	SG (m)	HR (IC 95%) / p	EA SE.	ORR / %/ HR IC 95%
Capecitabina	1.7	0.64 (0.52-0.78)	9.0	0.88 (0.72-1.08)	38.5%	15% (10.4%-20.5%)
Ixabepilona + capecitabina	4.2		10.4		34.0%	31% (24.4%-38.0%).
BPC	6 (5.4-8.1)	p= .066	13.4 (13.0-21.9)	p= .120		23 (26.7%)
Sin BPC	5.1 (4.6-6.3)		12.2 (14.1-26.2)			18 (26.5%)
BPC		0.72 [0.46, 1.13]		0.50 [0.38, 0.64]		2.05 [1.42, 2.96]
Sin BPC						
GD	8.05 (6.60-8.71)	P 0.121		P 0.983	leucop 3-4 (GD, 78%; CD, 66%; P .025)	32%,
CD	7.98 (6.93- 8.77)					
Cap	5,2	P = 0,736	22.4	P = 0.319		24.3%
VG	5,4		20.4			28.4% (P =0.576)
Cap.	3.5 (2.8-4.1)		10.1 (8.2-11.5)			Durac respuesta 7.5 (6.0-9.2)
Ixabepilona	9.3 (6.8 - 14.1)		29.9	18.5 a NA		Durac. Resp 9.3 6.8 to 11.7

### c. Análisis de la evidencia institucional

El Departamento de Oncología Médica nos proporcionó el informe “PRESENTACIÓN: RESULTADOS DE EFICACIA DE MEDICAMENTOS NO PNUME – DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA (INEN)”. En este informe se presentan los resultados de uso y eficacia de medicamentos No Pnume utilizadas por el departamento de Oncología Médica.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

Con respecto a la experiencia institucional de ixabepilona se describe que de 11 pacientes a los cuales se aprobó el medicamento, 04 fallecieron dentro del primer mes de tratamiento debido a progresión de enfermedad y 07 se encuentran en tratamiento activo. De los 07 pacientes, 01 paciente tuvo progresión de enfermedad y 01 paciente tuvo suspensión del tratamiento por toxicidad grado 03 y los 05 pacientes restantes estaban pendientes de evaluación (04 de ellos habían iniciado primer curso de ixabepilona) hasta el 31 de agosto del 2021.

En base a ese informe se realizó la revisión de 11 historias clínicas de pacientes a los cuales se les haya prescrito ixabepilona. Las edades de los pacientes fueron de 38 años a 60 años. Nueve de los 11 pacientes habían iniciado durante el presente año, a un paciente se le había prescrito pero falleció antes del inicio de tratamiento y uno lo había iniciado en diciembre del 2020. La cantidad de cursos recibidos varió desde 01 curso hasta 07 cursos. Se presentaron diferentes grados de toxicidad en 09 de los 11 pacientes y en un caso no hubo registro de eventos adversos según historia clínica. Hasta el mes de octubre se habían presentado 03 fallecimientos de los 11 casos revisados. Se encontraron las siguientes observaciones con respecto a cada paciente: El primer paciente falleció pero no se pudo conocer cuál fue el motivo de fallecimiento, en el segundo caso hubo progresión y se evidenció que el tratamiento fue combinado con radioterapia, en el tercer caso se evidenció una respuesta parcial pero el tratamiento es combinado con radioterapia y se encuentra en reevaluación, en el cuarto caso se evidenció progresión pulmonar por lo cual se cambió a gemcitabina, en el quinto caso su última de tratamiento fue en mayo y es probable que haya habido abandono de tratamiento, el sexto caso llegó a fallecer, el séptimo caso tiene una última terapia de junio y es probable que haya habido abandono de tratamiento, en el octavo caso falleció antes de que se inicie la terapia prescrita, en el noveno caso hubo progresión a nivel cerebral por lo cual se cambió a gemcitabina y tratamiento paliativo, en el décimo caso continua con ixabepilona aunque por el inicio que fue hace 02 meses está pendiente la reevaluación, en el décimo primer caso hubo progresión a nivel cerebral. Todos estos detalles se muestran en la tabla siguiente:

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-ENEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

NOMBRE	EDAD	CURSOS	INICIA	FIN	TOXICIDAD	FALLECIDO	NOTA (MOTIVO FALLECIMIENTO)
CRM	60	2	03/6/2021	08/7/2021	CANSANCIO, VOMITOS, ANEMIA	SI	No especifica motivo de fallecimiento/ Probable progresión
RRM	59	4	56/6/21	18/9/2021	NO REGISTRADO	NO	Progreso metástasis cerebral, progresión ganglionar/ radioterapia/
LGJ	56	4	24/7/2021	19/10/2021	HB 9.4, NTP GRADO II	NO	CONTINUA CON IXABEPILONA + CAP/ Respuesta parcial, expuesta a radioterapia, recurrencia ganglionar/ Está en reevaluación
MCM	55	7	06/2/2021	02/9/2021	NAUSEAS, DIARREA, DOLOR OSEO	NO	Progresión pulmonar / act. Gemcitabina
HPG	51	3	22/2/2021	24/5/2021	ANEMIA SEVERA E IRA (Emerg)	NO	Abandono de tratamiento/ Progresión
LGA	50	4	11/1/2021	12/5/2021	NEUTROPENIA G2, ASTENIA GRADO I, EMESIS GRADO I,	SI	Fallece 13 agosto/ progresión hepatica cerebral/ AT adyuvancia, capecitabina, ixabepilona.
RBS	49	1	26/6/2021	NO	NTP GRADO III	NO	Abandono de tratamiento/ Hosp Huaycan neumonía
CMD	40	-	-	-	-	SI	SEGÚN HCE NO RECIBIO AUN / Pac con progresión cerebral
CCR	40	2	10/11/2020	11/12/2020	NO REGISTRADA	NO	Progreso a nivel cervical/ se cambio a gemcitabina/ Se encuentra en paliativo
RME	38	2	01/9/2021	29/9/2021	NTP GRADO II	NO	CONTINUA CON IXABEPILONA
JPA	30	5	10-Jul	22/10/2021	EMESIS GRADO 2	NO	Progreso a nivel cerebral

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Ixabepilona se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución. Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente hasta el 2023.<sup>25</sup>

## VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario (Aprox.)
Ixabepilona (Ixempra)	LABORATORIOS BIOPAS SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	Vial de 15 mg	S/. 1376.55 <sup>26</sup>

Adicionalmente al análisis comparativo de eficacia y seguridad del medicamento, se realizó un análisis de costos de los diferentes medicamentos que se utilizan para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o que podrían representar opciones terapéuticas. El análisis se realizó revisando las bases de datos del observatorio de precios de DIGEMID, el repositorio de precios institucional<sup>27 28</sup>. Se encontró que en base a un tratamiento de aproximadamente de 06 meses el agregar ixabepilona en terapia combinada o como tratamiento único comparado con brindar otras opciones terapéuticas podría representar un aumento desde cerca de 30 mil soles hasta más de 32 mil soles. Datos adicionales se muestran en la tabla adjunta.

Esquema terapéutico	Dosis promedio por cada medicamento	Cantidad consumida (1 mes)	Costo unitario de cada medicamento(Aprox.)	Global (mes)	Global (06 meses)
Ixabepilona	40mg/m2 (EV) cada 21 días	4	S/. 1,376.55	S/. 5,506.20	S/. 33,037.20
Capecitabina	Capecitabina TB 500mg	98	S/. 0.87	85.26	511.56
Ixempra) + capecitabina	Capecitabina TB 500mg	-	-	S/. 5,591.46	S/. 33,548.76
Docetaxel	Docetaxel 80 mg/2mL EV	2.0	S/. 43.64	87.28	523.68
Gemcitabina	Gencitabina 1g EV	4	S/. 20.00	S/. 80.00	S/. 480.00
Docetaxel + Gemcitabina	-	-	-	S/. 167.28	S/. 1,003.68
Capecitabina + Docetaxel	-	-	-	172.54	1035.24
Vinorelbina	Vinorelbina 50 mg/5 mL	2	S/. 310.00	S/. 620.00	S/. 3,720.00
Carboplatino	Carbopalm 450mg/45mL EV	2	S/. 78.00	S/. 156.00	S/. 936.00

<sup>25</sup> <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

<sup>26</sup> Correo electrónico que contiene información del producto

<sup>27</sup> <https://portal.inen.sld.pe/farmacia-precios/>

<sup>28</sup> <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) <sup>29</sup>	Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés European Medicines Agency) <sup>30</sup>	Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). <sup>31</sup>
<b>I X A B E P I L O N A</b>	Aprobado como IXEMPRA para su uso en 40 mg/m <sup>2</sup> administración endovenosa durante 03 horas cada 03 semanas	El comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la EMA luego de la evaluación del medicamento ixabepilona emitió un dictamen negativo y no recomienda su comercialización. A la actualidad solo se permite su uso en ensayos clínicos	Aprobado su uso hasta el 2023.

## X. DISCUSIÓN

La discusión con el panel se llevó a cabo durante dos sesiones en las cuales se expuso la PICO, la estrategia de búsqueda, las evidencias con respecto a la guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y documentos relacionados. Además, los análisis comparativos de eficacia y seguridad así como los análisis de costos de los diferentes medicamentos disponibles para el tratamiento de cáncer de mama avanzado triple negativo.

En la primera sesión se comentó que ixabepilona es un tratamiento que se ha estado usando a nivel institucional en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico que hayan recibido terapia

<sup>29</sup> Denosumab. FDA Approves XGEVA denosumab. U.S. Food and Drug Administration. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf)

<sup>30</sup> Xgeva - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2021 May]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>

<sup>31</sup> Denosumab (Xgeva). DIGEMID [Internet]. [Cited 2019 Oct 7]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Buscador.asp?q=denosumab>

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

previa incluyendo una antraciclina, un taxano y/o capecitabina. Los casos se aprueban a través de junta médica y se realiza una vigilancia periódica. A la fecha 18 pacientes han recibido el tratamiento. Además, un integrante del panel manifestó que está de acuerdo con la propuesta brindada por el informe de Instituto de Cáncer de Argentina que especifica *“No se sugiere el uso rutinario de Ixabepilona como tratamiento en pacientes con CMM RH positivos HER2 negativos, ECOG 0-1 y enfermedad evaluable salvo en pacientes seleccionadas: resistentes a antraciclinas/taxanos sin neuropatía residual significativa, con enfermedad visceral sintomática. (Condicional, moderada)”*. Se comentó que se tiene conocimiento de los pacientes que están recibiendo el tratamiento y que es un grupo que presentan bajo riesgo de presentar neutropenia o neuropatía periférica. No ha habido reportes adversos serios hasta el momento a nivel institucional con respecto al uso de este medicamento. Se consultó si es que se disponía de otras terapias que puedan ser comparadas con ixabepilona con respecto a eficacia y seguridad de los pacientes con cáncer de mama triple negativo que progresan a antraciclinas y taxanos. Es necesario conocer que estudios existen y poder concluir si es que ixabepilona sería la mejor intervención farmacológica disponible para estos casos específicos de paciente o existiría alguna otra que esté disponible a nivel nacional y que pueda usarse.

Durante segunda reunión se mencionó que a nivel internacional se tiene la disponibilidad del medicamento eribulina que ha reportado mejores resultados con respecto a otros tratamientos en el cáncer de mama avanzado triple negativo a nivel nacional pero no se cuenta con disponibilidad de este medicamento a nivel nacional además que los costos son muy elevados por ello se mencionó que es una necesidad que se continúe con la disponibilidad de este medicamento. Además, en base a lo reportado a nivel institucional se mencionó que es necesario ser más específico en la indicación y los pacientes a los cuales se les va a prescribir el medicamento. Además, podría considerarse que Ixabepilona asociado a Capecitabina podría ser utilizado en población mejor seleccionada: ECOG 0 – 1, expuestos a antraciclinas y taxanos, que no hayan sido expuesto a capecitabina, donde se haya descartado metástasis cerebral previa al inicio del tratamiento y en pacientes con sospecha de mutación BRCA ofrecerles terapia con sales de platino. Con respecto a la evidencia en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva de otras intervenciones farmacológicas se encuentran valores similares a los reportados por ixabepilona. Con respecto al tratamiento brindado a los 11 pacientes a nivel institucional no se ha podido establecer beneficios: tres de 11 pacientes han fallecido, no se ha documentado algún tipo de respuesta parcial. Por otro lado, se mencionó que en base a lo reportado es difícil proponer continuar con la adquisición del medicamento ya que no ha demostrado superioridad en supervivencia global y que no se cuenta con estudios de evaluaciones económicas o análisis de impacto presupuestario que avalen contar con el medicamento además que el costo adicional que implica la prescripción del medicamento es elevado. Se mencionó que al actualmente el SIS no viene cubriendo todos los medicamentos no PNUME, por lo que solicita se considere un tratamiento alternativo a Ixabepilona que si se encuentre disponible en la lista PNUME.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

## XI. CONCLUSIONES

1. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en base a la información del departamento de oncología médica se han proyectado de manera anual un promedio de 18 a 35 casos de pacientes con cáncer de mama triple negativo resistentes a antraciclinas y taxanos.
2. Se realizó una búsqueda sistemática y una búsqueda dirigida de la evidencia para evaluar la eficacia y seguridad del uso de ixabepilona con capecitabina comparado con capecitabina sola para el tratamiento médico oncológico de pacientes con cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos. Se incluyó 02 guías de práctica clínica internacionales y un documento técnico institucional, 05 evaluaciones de tecnologías sanitarias o informes relacionados y un estudio de análisis combinado de dos ensayos clínicos que analiza a ixabepilona en monodroga comparado con la combinación de ixabepilona con capecitabina. Adicionalmente, se han incluido 05 estudios de otras opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de cáncer de mama avanzado triple negativo.
3. En las GPC; en una se menciona el uso de ixabepilona en el manejo de cáncer de mama avanzado, en otra GPC no se establece una recomendación pero si colocan otras opciones como capecitabina, gemcitabina, etc; y en el documento institucional se la menciona pero no se especifican recomendaciones dentro del grupo de cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos.
4. En las 04 ETS. Se menciona que en los países donde está permitida su comercialización, su uso se permite para pacientes con características específicas siendo la ETS Argentina la que emite una recomendación débil en contra sobre su uso y reserva el uso de ixabepilona en pacientes con cáncer de mama avanzado con características específicas de manera excepcional.
5. El estudio de Rugo que combina los datos reportados en 02 ensayos clínicos de fase III ha encontrado un aumento en la supervivencia libre de progresión en el grupo de ixabepilona más capecitabina y duplicación en la tasa de respuesta objetivo; sin embargo, no se encontró aumento en el desenlace crítico supervivencia global ni en calidad de vida, encontrándose también un aumento en la frecuencia de eventos adversos relacionados a toxicidad por la terapia combina, neutropenia y neuropatías periféricas. La calidad de evidencia global fue moderada.
6. Con respecto a lo evidenciado por otros medicamentos en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo resistentes a antraciclinas y/o taxanos no se ha encontrado alguno que logre impactar en supervivencia global, se reportan si otros desenlaces importantes con valores similares a los reportados por el medicamento ixabepilona
7. El medicamento está disponible a nivel nacional y ha sido aprobado tanto por FDA, y DIGEMID para su uso en pacientes con cáncer de mama metastásico. No está aprobado por EMA.

<b>Revisión Rápida N° 028-2021.</b> Eficacia y seguridad de Ixabepilona en el tratamiento médico oncológico del cáncer de mama triple negativo resistente a antraciclinas y taxanos	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 028-2021</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2021</b>	Versión: <b>V.01</b>

8. Con respecto al costo, éste podría exceder en 30 mil nuevos soles comparado al resto de alternativas disponibles en la lista PNUME. Se estima que por cada paciente se requiere aproximadamente 8 UIT.
  
9. Finalmente, el panel multidisciplinario debido a la evidencia mostrada y la experiencia institucional, no tiene como justificar la continuidad de la terapia brindando opinión en contra de la cobertura del medicamento Ixabepilona. Se elevará informe y acta a Comité Farmacoterapéutico sobre los acuerdos de reunión.