PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 004-2021

IXABEPILONA 15 MG
IXABEPILONA 45 MG
Inyectable

COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO QUE HAN RECIBIDO TERAPIA PREVIA INCLUYENDO UNA ANTRACICLINA, UN TAXANO Y CAPECITABINA

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, julio de 2021.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD),el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

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:

DIGEMID-MINSA. Ixabepilona inyectable como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 004-2021. Lima, Perú. Julio de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4

II. DATOS DE LA SOLICITUD 4

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA *4*

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN *5*

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. Epidemiología *5*

b. Características generales *7*

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR 9

VII. TRATAMIENTO 10

a. SUMARIOS *10*
DYNAMED 10
UPTODATE 11
BESTPRACTICE 13

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) *14*
GRADISHAR (ESTADOS UNIDOS, 2020) 14
ELGHAZALY (INTERNACIONAL, 2021) 15

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA *16*
INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA) 16
CADTH (CANADÁ) 16

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 16

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS *16*

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO *17*

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 19

..... 21

c. SUMARIOS *21*
LEXICOMP (UPTODATE) 21
MICROMEDEX 22

d. *CENAFyT* *24*
REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL 24
REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL 25

X. ESTATUS REGULATORIO 26

a. AGENCIAS REGULADORAS *26*

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ 28

XII. COSTOS 28

XIII. RESUMEN 29

XIV. CONCLUSIÓN 31

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), solicita la inclusión de Ixabepilona Inyectable a la Lista complementaria del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	IXABEPILONA 15 mg Inyectable IXABEPILONA 45 mg Inyectable
Indicación específica:	Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina.
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	IXABEPILONA
Formulación propuesta para revisión	IXABEPILONA 15 mg Inyectable IXABEPILONA 45 mg Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS): [1]	Ixabepilona 15 mg Inyectable: 01 RS vigente Ixabepilona 45 mg Inyectable: 01 RS vigente
Alternativas de PNUME	

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será la ixabepilona inyectable en monoterapia más eficaz, efectivo y seguro que la que la mejor terapia de soporte en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina?

P	Pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina.
I	Ixabepilona (monoterapia)
C	Mejor terapia de soporte
O	Eficacia/efectividad: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida Seguridad: eventos adversos

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmaceúticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

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[2] 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: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta julio de 2021.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

En 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y se registró 685 000 muertes en todo el mundo. A finales de 2020, a 7.8 millones de mujeres se les diagnosticó cáncer de mama en los últimos 5 años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente en el mundo. Se estima más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo en comparación a cualquier otro tipo de cáncer. El cáncer de mama está presente en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en la edad adulta. La mortalidad por cáncer de mama cambió poco desde la década de 1930 hasta 1970. Las mejoras en la supervivencia comenzaron en la década de 1980 en países con programas de detección temprana combinados con diferentes modos de tratamiento para erradicar la enfermedad invasiva. [3]

En Estados Unidos, se estima que aproximadamente 1 de cada 8 mujeres (~13%) desarrollará cáncer de mama invasiva a lo largo de su vida. En 2021, se estima que se diagnosticarán 281 550 nuevos casos de cáncer de mama invasiva en mujeres, junto con 49 290 nuevos casos de cáncer de mama no invasiva (in situ). Además, se espera que se

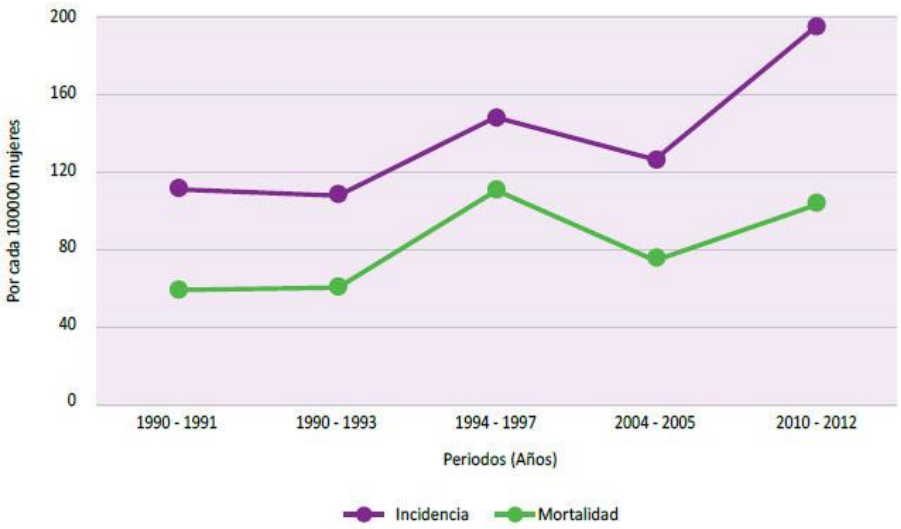
[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.
[3] Luna-Abanto J. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores: análisis del Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana. Acta Médica Peru [Internet]. 2019;36:72–3. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000100012&nrm=iso

diagnostiquen alrededor de 2650 casos nuevos de cáncer de mama invasivo en hombres en el 2021. El riesgo de un hombre de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida es de aproximadamente 1 en 833. Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama se ha convirtido en el cáncer más común a nivel mundial a partir de 2021, y representa el 12% de todos los nuevos casos anuales de cáncer en todo el mundo. Es más común en mujeres de raza negra que en mujeres blancas menores de 45 años. En general, las mujeres de raza negra tienen más probabilidades de morir de cáncer de mama. Para las mujeres asiáticas, hispanas y nativas americanas, el riesgo de desarrollar cáncer de mama y morir a causa de ella es menor. Las mujeres judías asquenazíes tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama debido a una mayor tasa de mutaciones BRCA. [4]

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) representa aproximadamente el 15% de los cánceres de mama diagnosticados en todo el mundo, lo que equivale a casi 200000 casos cada año. En comparación con el cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, el TNBC se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres menores de 40 años. En un estudio, hubo un riesgo atribuible dos veces mayor de TNBC en mujeres menores de 40 años en comparación con mujeres mayores de 50 años (OR 2,13; IC 95%: 1,34-3,39). Además, el TNBC parece ser relativamente más común entre las mujeres de raza negra en comparación con las mujeres blancas (OR 2,41; IC 95%: 1,81 a 3,21). Los factores de riesgo asociados con el diagnóstico de TNBC incluyen: estado de mutación BRCA positivo: hasta el 20% de los pacientes con TNBC albergan una mutación del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA), particularmente en BRCA1. Por el contrario, menos del 6% de todos los cánceres de mama están asociados con una mutación BRCA. Raza: varios estudios basados en la población han encontrado que las mujeres afroamericanas tienen un mayor riesgo de TNBC en comparación con las mujeres no afroamericanas. Sin embargo, las mujeres afroamericanas ciertamente pueden tener ER-positivo y/o HER2-positivo, y la prueba de estos marcadores en sus tumores es esencial. Estado premenopáusico: el estado premenopáusico se ha asociado con una mayor incidencia de diagnóstico de TNBC en comparación con el estado posmenopáusico. Al igual que con las mujeres afroamericanas, las mujeres premenopáusicas con frecuencia pueden tener ER-positivo y/o HER2-positivo, y es esencial analizar sus tumores para estos marcadores. Adicionalmente, estudios han sugerido relaciones entre otros factores como la obesidad y una edad temprana del primer embarazo con un mayor riesgo de TNBC, mientras que la lactancia materna y la paridad pueden estar asociadas con menores riesgos. Sin embargo, estos factores están menos validados y rara vez se tienen en cuenta en las consideraciones clínicas. [5]

En un estudio se evaluó la carga de enfermedad por cáncer de mama en mujeres peruanas mayores de 75 años en base al Registro de cáncer de base poblacional de Lima Metropolitana (1990-2012), donde se encontró que la incidencia de cáncer de mama en este grupo poblacional se incrementó hasta un 76% de su valor inicial a inicios de la década de los 90; y durante estos años, la incidencia estandarizada fue de 111 casos nuevos por cada 100 000 mujeres. En contraste, se registró que, para el periodo 2010-2012, esta incidencia alcanzó los 196 casos por cada 100 000 mujeres (Figura 1). [6]

[4] U.S. Breast Cancer Statistics [Internet]. Breastcancer.org. 2021 [citado 18 jun 2021]. Disponible en: https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics
[5] Anders CK. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer
[6] Breast cancer [Internet]. World Health Organization. 2021 [citado 18 jun 2021]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer



Fuente: Elaboración propia con base a los Registros de cáncer de Lima Metropolitana.

Figura 1. Incidencia y mortalidad, ajustada por edad de cáncer de mama en mujeres mayores de 75 años entre los períodos 1990-2012

b. Características generales

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se inicia el cáncer de mama; sin embargo, se ha intentado caracterizar molecularmente el cáncer de mama y delinear su formación y progresión. Aproximadamente el 10% de los cánceres de mama se heredan y se asocian con antecedentes familiares, aunque esto varía con frecuencia según la etnia y entre países en el contexto de la aparición temprana, bilateral y/o cáncer de mama triple negativo (TNBC). Las diferencias en los patrones epidemiológicos del cáncer de mama entre países se ven agravadas por factores culturales, factores de estilo de vida y campañas nacionales de concienciación. Se han ofrecido varias explicaciones sobre por qué el embarazo temprano y los altos niveles de estrógeno durante el embarazo reducen el riesgo de cáncer de mama. Los mecanismos propuestos incluyen la alteración de la sensibilidad de la glándula mamaria a exposiciones hormonales posteriores; reducción del número de células madre o progenitoras y, en consecuencia, eliminación de dianas de transformación maligna; y cambios en los patrones de expresión génica que dan como resultado una menor proliferación y una mayor diferenciación. Otros factores de riesgo del cáncer de mama incluyen la menarquia temprana, la falta de lactancia materna y la menopausia de aparición tardía. Se ha estimado que ~20% de los cánceres de mama en todo el mundo pueden atribuirse a factores de riesgo modificables, como la obesidad, la inactividad física y el consumo de alcohol, lo que ofrece la posibilidad de reducir la carga de la enfermedad al promover un estilo de vida saludable.[7]

A diferencia del cáncer de mama temprano, el cáncer de mama metastásico se considera incurable con las terapias disponibles actualmente. Según datos de 1996, existen supervivientes a largo plazo, pero son muy raros, es decir, menos del 5%. Aún se desconoce si este porcentaje cambiará y cómo cambiará con las terapias actuales que han mostrado una ventaja de supervivencia general. Hoy en día, las pacientes con cáncer de mama metastásico difieren sustancialmente de las de hace 10-20 años y son mucho más difíciles de tratar porque por lo general han recibido terapias adyuvantes muy potentes. En

[7] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66.

consecuencia, es posible que los resultados de los ensayos de terapia iniciados hace varios años no sean completamente transferibles a los pacientes actuales. [8]

El análisis inmunohistoquímico de los tumores mamarios es el método de referencia utilizado de clasificación según la expresión del receptor hormonal, y en base a ello mejorar las decisiones terapéuticas. El cáncer de mama se puede agrupar ampliamente en cinco tipos: a) receptor de progesterona (PR) positivo, receptor de estrógeno (ER) positivo y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (Her2) negativo (luminal A); b) ER positivo, PR positivo/negativo y Her2 positivo (luminal B); c) Los que sobreexpresan Her2, ER y PR negativos; d) ER-, PR- y Her2-negativos (*basal-like* o triple-negativo), y e) *normal-like* (estado de expresión similar a luminal A y parecido al perfil de mama normal). Además, los tipos de cáncer con fenotipo con baja expresión de claudina son muy metastásicos y se asocian con un mal pronóstico. El cáncer que sobreexpresa Her2 también muestra una alta metástasis y un mal pronóstico. Entre los subtipos ER positivos, la luminal B se asocia con un pronóstico significativamente peor que la luminal A. Mientras que los pacientes con subtipos basales de cáncer con mutaciones BRCA1 tienen un pronóstico precario. Según patrones específicos de expresión génica, los cánceres de mama se clasifican en cinco subtipos intrínsecos o moleculares. [9]

Entre los subtipos intrínsecos, el cáncer de mama triple negativo de tipo basal (TNBC) representa el 12-20% de los cánceres de mama. TNBC ha llamado la atención específica debido a la falta de expresión de los tres receptores (ER, PR y Her2). Por lo tanto, no se puede tratar con terapias hormonales antiestrógenos o trastuzumab (12). Morfológicamente, el TNBC se caracteriza por masas hiperdensas sin calcificación, que suelen presentarse en mujeres <50 años. Las características histológicas incluyen infiltración significativa de linfocitos, necrosis central, empuje de los bordes tumorales y fibrosis. Las citoqueratinas, la fascina, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la caveolina y la vimentina generalmente se expresan en los TNBC de tipo basal. El TNBC es difícil de tratar, ya que es bastante complejo debido a la diferenciación celular deficiente, la heterogeneidad molecular y la metástasis rápida, lo que a menudo conduce a la quimiorresistencia y la recurrencia de la enfermedad. La recaída rápida y las invasiones son características comunes de los tumores TNBC y tienen un pronóstico precario. [10]

Los TNBC son propensos a las recidivas tempranas (dentro de los 2-3 años de la primera presentación) y tienden a formar metástasis viscerales (pulmonares) y cerebrales. El número real de cánceres de mama metastásicos por años después de la presentación inicial, en sitios y/u órganos fuera del área del tumor de mama inicial local y los ganglios regionales (incluidos los ganglios linfáticos ipsolaterales infraclaviculares y supraclaviculares), depende de varios factores, incluida la edad, presencia de detección masiva, calidad del tratamiento local inicial y acceso a medicamentos e innovaciones (como radioterapia de precisión para metástasis cerebrales o acceso a ensayos clínicos). En los países occidentales, la proporción de pacientes que experimentan recidiva metastásica es probablemente de 20 a 30%. La recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad (SSE) se miden después de completar el tratamiento inicial. Las características tumorales que conducen a metástasis en el cáncer de mama no se conocen bien. Se ha demostrado que varios síndromes relacionados con mutaciones de la línea germinal de genes implicados en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica están relacionados, en menor grado, con el riesgo de cáncer de mama hereditario.[11]

[8] Manjunath M, Choudhary B. Triple-negative breast cancer: A run-through of features, classification and current therapies. Oncol Lett. 2021;22(1):512.
[9] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
[10] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017 Mar 18;389(10074):1134-1150.
[11] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOCINÉTICA:

Las propiedades farmacocinéticas de ixabepilona se han explorado en estudios de fase I con diferentes opciones de dosificación y horario. La pauta posológica de ixabepilona administrada por vía intravenosa en una infusión de 1 h cada 3 semanas se evaluó en diferentes estudios. En un estudio se analizó la farmacocinética de ixabepilona en 22 pacientes durante el primer ciclo de tratamiento y de 16 pacientes durante el segundo ciclo de tratamiento. A la dosis de 40 mg/m^2 durante el primer ciclo, la C_{max} media, que se produjo típicamente al final de la infusión, fue de 512 ng/ml y el $AUC_{0\rightarrow\infty}$ 2558 ng·h/ml, lo que indica una exposición prolongada al fármaco. $T_{1/2}$ fue de 35 h y el volumen de distribución en estado estacionario (Vd_{ss}) fue 1213 litros/m^2, lo que sugiere una gran distribución en los tejidos. Los valores de C_{max} y $AUC_{0\rightarrow\infty}$ parecieron aumentar proporcionalmente con el aumento de la dosis (Tabla 1). La principal vía de metabolismo de la ixabepilona es el metabolismo oxidativo a través de CYP3A4 en el hígado. Se detectaron numerosos metabolitos menores en plasma y orina, ninguno de los cuales ha demostrado tener actividad citotóxica clínicamente relevante. La excreción por heces es la vía de eliminación más importante. En la orina, la ixabepilona inalterada representa el 5,6% de la dosis administrada, mientras que en las heces el fármaco inalterado representa el 1,6%. En pacientes con insuficiencia hepática, con deterioro de moderado a grave tenían una mayor incidencia de toxicidad limitante de la dosis (DLT), lo que requiere una reducción de la dosis en pacientes con disfunción hepática moderada. No se recomienda la ixabepilona en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a que la vía renal no es la vía de excreción predominante de ixabepilona, no se ha explorado la farmacocinética del fármaco en pacientes con insuficiencia renal en estudios controlados.[12]

Tabla 1. Farmacocinética de la ixabepilona reportados en estudios de fase I.

Dosing and schedule	$AUC_{0\rightarrow\infty}$	C_{max}	$T_{1/2}$	V_{ss}
40 mg/m^2 i.v. over 1 h infusion every 3 weeks*	2558 ng·h/ml	512 ng/ml	35 h	1213 L/m^2
40 mg/m^2 i.v. over 1 h infusion every 3 weeks*	1440.60 ng·h/ml	435.66 ng/ml	33.76 h	948.30 L/m^2
6 mg/m^2 i.v. over 1 h infusion on 5 days every 3 weeks‡	267 ng·h/ml	93.7 ng/ml	16.8 h	798 L

*Data are referred to Cycle 1.
‡AUC0→∞ and V_{ss} are based on pooled data for all doses. C_{max} is calculated at the end of the first dose for the 6 mg/ml dose level.
C_{max}: Maximum plasma concentration; $T_{1/2}$: Plasma elimination half-life; V_{ss}: Volume of distribution at steady state.

MECANISMOS DE ACCIÓN

La ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B. Los microtúbulos son estructuras citoesqueléticas que desempeñan un papel fundamental en la división celular, la locomoción y el transporte intracelular. Las epotilonas se unen a la subunidad b-tubulina del dímero α,β de los microtúbulos, lo que induce la polimerización de los microtúbulos, la estabilización y la formación de husos mitóticos anormales, que a su vez provocan la detención de G2/M y apoptosis. La ixabepilona media la apoptosis a través de la activación de la caspasa-2, a diferencia de los taxanos que inducen la apoptosis principalmente a través de la caspasa-9. Se ha demostrado que otros mecanismos están involucrados en la apoptosis inducida por ixabepilona, como un mecanismo dependiente de la transcripción, por una regulación positiva dependiente de p53 de la expresión de la proteína proapoptótica PUMA (modulador de la apoptosis regulada por incremento de p53) que a su vez conduce a

[12] De Luca A, D'Alessio A, Maiello MR, Gallo M, Chicchinelli N, Pergameno M, Piccirilli MS, Normanno N. Evaluation of the pharmacokinetics of ixabepilone for the treatment of breast cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Jul;11(7):1177-85.

la activación de Bax y a un mecanismo independiente de la transcripción a través de la translocación directa de p53 a las mitocondrias con activación de Bax y la consiguiente apoptosis. [13, 14]

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED

Manejo de cáncer de mama metastásico[15]

- Considerar la posibilidad que todos los pacientes con cáncer de mama metastásico se enrolen en un ensayo clínico ***(Recomendación débil).***
- Se debe ofrecer cuidados paliativos y de apoyo a todos los pacientes durante el curso de la enfermedad metastásica ***(Recomendación fuerte).***
- El tratamiento generalmente incluye terapia sistémica con terapia endocrina, quimioterapia y/o terapia dirigida/biológica basada en el estado del receptor hormonal (HR), el estado de HER2, el estado de la mutación BRCA1/2, el estado del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), el estado de otros biomarcadores, comorbilidades y gravedad de la enfermedad.
- Para el cáncer de mama HR negativo, HER2 negativo (triple negativo):
  - Ofrecer quimioterapia y/o terapia dirigida ***(Recomendación fuerte)*** hasta la progresión o toxicidad intolerable ***(Recomendación fuerte)***, luego, sopesando los beneficios y riesgos, ofrecer una línea diferente de quimioterapia y/o terapia dirigida ***(Recomendación fuerte)***. La mayoría de los pacientes son candidatos para múltiples líneas secuenciales de terapia sistémica.

Análogos de epotilona

- Los análogos de epotilona se administran a pacientes con tumores resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina; los agentes incluyen
  - Ixabepilona, es un agente antineoplásico, epotilona e inhibidor mitótico
    - Los efectos adversos comunes incluyen: alopecia, síndrome mano-pie, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, enfermedad inflamatoria de las membranas mucosas, pérdida de apetito, náuseas, estomatitis, vómitos, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, astenia, neuropatía periférica, fatiga.
    - Los efectos adversos graves incluyen: disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica, arritmia supraventricular, neutropenia febril, leucopenia, mielosupresión y otros efectos hematológicos, reacción de hipersensibilidad, neuropatía periférica.
- Utidelona, es un análogo de epotilona e inhibidor de microtúbulos genéticamente modificado
  - La utidelona no está aprobada por la FDA y actualmente no está disponible en los Estados Unidos.

Eficacia de la ixabepilona

- La ixabepilona como monoterapia parece disminuir la sobrevida global en comparación con paclitaxel, pero puede tener una eficacia similar a la de la eribulina en el cáncer de

[13] Moen MD. Ixabepilone: in locally advanced or metastatic breast cancer. Drugs. 2009 Jul 30;69(11):1471-81.
[14] Toppmeyer DL, Goodin S. Ixabepilone, a new treatment option for metastatic breast cancer. Am J Clin Oncol. 2010 Oct;33(5):516-21.
[15] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 -. Record No. T906063, Management of Metastatic Breast Cancer; [actualizado 30 Nov 2018, citado 09 Ene 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906063

mama metastásico; sin diferencias aparentes en la supervivencia general al comparar 2 regímenes de dosificación diferentes de ixabepilona.

- Basado en una revisión sistemática de ensayos con limitaciones metodológicas.
- Revisión sistemática de 8 ensayos aleatorizados que evaluaron ixabepilona en 5247 pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Todos los ensayos tenían ≥1 limitación incluyendo:
  - Aleatorización poco clara
  - Ocultamiento de la asignación poco claro
  - Falta de cegamiento
- La mediana de seguimiento no fue informada
- En comparación con paclitaxel solo, ixabepilona se asoció con:
  - Disminución de la sobrevida global (HR 1,31, IC 95%: 1,04-1,66) en 1 ensayo con 511 pacientes.
  - Disminución de la sobrevida libre de progresión (HR 1,57; IC 95%: 1,31-1,89) en el análisis de 2 ensayos con 589 pacientes.
  - Sin diferencias significativas en la tasa de respuesta global (HR 0,77, IC 95%: 0,51-1,15) en un ensayo con 78 pacientes.
- En comparación con la eribulina, la ixabepilona no se asoció con diferencias significativas en la respuesta global, la tasa de beneficio clínico o la tasa de control de la enfermedad en un ensayo con 104 pacientes.
- En comparación con ixabepilona semanal, ixabepilona cada 3 semanas se asoció con:
  - Ninguna diferencia significativa en la sobrevida global (HR para la muerte 0,77; IC 95%: 0,54-1,1) en el análisis de 2 ensayos con 240 pacientes.
  - Ninguna diferencia significativa en la sobrevida libre de progresión (HR 0,81; IC 95%: 0,54-1,23) en el análisis de 3 ensayos con 331 pacientes, resultados limitados por heterogeneidad significativa.
  - Aumento de la tasa de respuesta global (HR 1,34, IC 95%: 1,01-1,79) en el análisis de 3 ensayos con 331 pacientes
- En comparación con capecitabina sola, ixabepilona más capecitabina se asoció con:
  - Aumento de la sobrevida global (HR 0,91, IC 95%: 0,84-0,99) en el análisis de 3 ensayos con 2635 pacientes.
  - Aumento de la sobrevida libre de progresión (HR 0,79, IC 95%: 0,74 a 0,85) en el análisis de 4 ensayos con 3387 pacientes
  - Aumento de la tasa de respuesta global (HR 1,77; IC 95%: 1,45-2,15) en el análisis de 4 ensayos con 3387 pacientes, resultados limitados por una heterogeneidad significativa

UPTODATE

Cáncer de mama ER / PR negativo, HER2 negativo (triple negativo) [16]

Enfermedad metastásica

- Muchos de los principios generales aplicables al cáncer de mama avanzado de otros fenotipos se aplican al de TNBC. La quimioterapia ha sido el pilar del tratamiento sistémico para el TNBC, ya que la terapia endocrina y las terapias dirigidas por HER2 son ineficaces. Sin embargo, varios ensayos han sugerido un papel para las terapias dirigidas en el TNBC, incluidos los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y los puntos de control inmunológico.

[16] Anders CK. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer

- En la Figura 2, se muestra el algoritmo de tratamiento, en el que se ilustra el enfoque general para el tratamiento de pacientes con "cáncer de mama triple negativo". Considerados "triple negativo" los cánceres que tienen ≤1% de expresión de ER y PR según lo determinado por inmunohistoquímica (IHC), y que son 0 a 1+ por IHC, o IHC 2+ y FISH negativos (no amplificados). Cuando sea posible, estos estudios deben realizarse en una lesión metastásica ya que se observa discordancia entre las lesiones primarias y metastásicas en una minoría considerable de pacientes.

En esta revisión, no se incluye a ixabepilona, alguna epotilona o análogo de la epotilona como opción de tratamiento en este tipo de cáncer de mama.

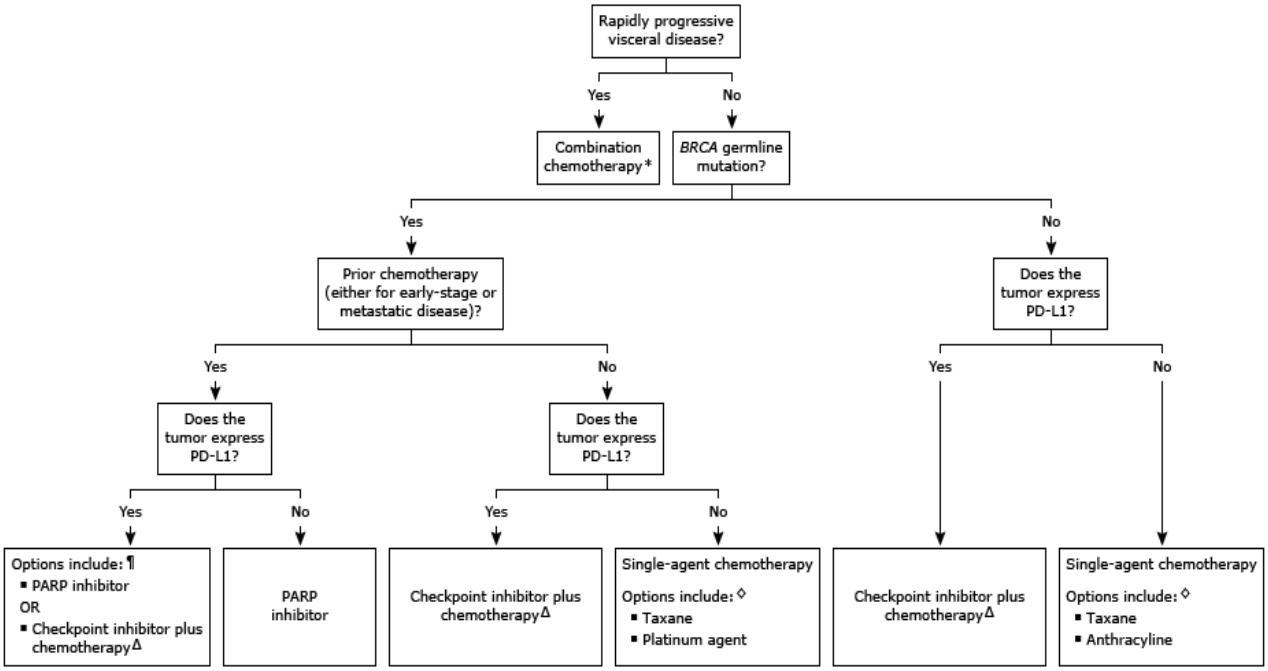


Figura 2. Tratamiento inicial del cáncer de mama triple negativo metastásico

BRCA: gen de susceptibilidad al cáncer de mama; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada; PARP: poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa; RE: receptor de estrógenos; PR: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC: inmunohistoquímica; FISH: hibridación fluorescente in situ; FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos; SG: sobrevida global; TNBC: cáncer de mama triple negativo; CPS: puntuación positiva combinada.
** La quimioterapia combinada puede ser apropiada para aquellos con enfermedad visceral extensa o rápidamente progresiva, en quienes se cree que la mayor probabilidad de respuesta supera los mayores riesgos de toxicidad debido a preocupaciones sobre la disfunción orgánica inminente. Sin embargo, debe reconocerse que ningún dato prospectivo ha demostrado que la quimioterapia combinada mejore la sobrevida general en comparación con la quimioterapia citotóxica secuencial de agente único.*
¶ A menudo se comienza con un inhibidor de PARP en lugar de quimioterapia, dado el potencial de control de la enfermedad con menos efectos tóxicos en comparación con la quimioterapia, y se continúa con atezolizumab y nabpaclitaxel al progresar. Sin embargo, algunos expertos ofrecen razonablemente atezolizumab y nabpaclitaxel antes que un inhibidor de PARP para aquellos con PD-L1 positivo, BRCA-positivo, cáncer de mama triple negativo.
Δ Atezolizumab, un inhibidor checkpoint, está aprobado por la FDA para su uso con nabpaclitaxel en personas con TNBC avanzado con células inmunitarias infiltrantes de tumores teñidas con PD-L1 de cualquier intensidad que cubren ≥1% del área del tumor, según los beneficios observados en la SG. Además, el pembrolizumab está aprobado en combinación con quimioterapia para pacientes con TNBC metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥10 (el porcentaje de células totales [células tumorales, linfocitos, macrófagos] que se tiñen para PD-L1).
◊ Para los cánceres de mama asociados con BRCA, los taxanos y los agentes de platino parecen ser igualmente eficaces como agentes de primera línea. Por el contrario, para cánceres de mama asociados a BRCA, la quimioterapia basada en platino tiene tasas de respuesta inferiores en comparación con el tratamiento basado en taxanos en el entorno de primera línea.

BESTPRACTICE

Cáncer de mama metastásico[17]

En esta base de datos en lo que respecta al manejo de este tipo de cáncer, como parte de los regímenes en monoterapia, indica que la ixabepilona (un análogo de la epotilona B) está aprobada para pacientes con CMM que han progresado después de una antraciclina, un taxano y capecitabina. La ixabepilona también está aprobada para su uso en combinación con capecitabina.

En pacientes PD-L1 negativo, triple negativo (receptor hormonal negativo, HER2 negativo), sin crisis visceral

- Como tratamiento de primera línea (Quimioterapia) se plantea lo siguiente:
  - El tratamiento de primera línea para este grupo de pacientes es la quimioterapia.
  - La quimioterapia se puede utilizar en esta etapa, o en cualquier etapa del tratamiento, si se desarrolla una crisis visceral debido a una enfermedad metastásica o al empeoramiento de la carga tumoral.
  - Existe un debate en curso con respecto al uso de quimioterapia secuencial de agente único versus la quimioterapia combinada.
  - A menos que el paciente tenga una crisis visceral, una progresión clínica rápida o la necesidad de un control rápido de los síntomas o la enfermedad, la terapia secuencial con un solo agente es razonable, lo que permite la dosificación máxima del fármaco, con un riesgo reducido de toxicidades superpuestas que pueden ocurrir con la quimioterapia combinada.
  - La elección del agente de quimioterapia depende principalmente de la respuesta previa, el perfil de toxicidad de los fármacos (P.Ej., Evitar el paclitaxel, con su neurotoxicidad conocida, en pacientes con neuropatía preexistente), la tolerabilidad del paciente y la carga tumoral. A la mayoría de los pacientes se les habrán administrado múltiples agentes a lo largo del tiempo, y esto debe tenerse en cuenta en la selección de un agente.
  - Las antraciclinas (P.Ej., Doxorrubicina, epirrubicina) y taxanos (P.Ej., Docetaxel, paclitaxel) tienen mayor actividad como agente único y son los agentes preferidos, siempre que el paciente no haya sido tratado previamente con estos agentes.
  - Los agentes más nuevos, como la doxorrubicina liposomal pegilada y el paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (también conocido como nab-paclitaxel), ofrecen un mejor perfil de toxicidad en comparación con sus fármacos originales doxorrubicina y paclitaxel, por lo que se han utilizado ampliamente como terapias de agente único para CMM.
  - La eribulina (un inhibidor de microtúbulos) está aprobada por la FDA para pacientes con CMM que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia previos (que incluyen una antraciclina y un taxano).
  - La ixabepilona (un análogo de la epotilona B) está aprobada por la FDA para pacientes con CMM que ha progresado después de una antraciclina, un taxano y capecitabina. También está aprobado para su uso en combinación con capecitabina.
  - A la quimioterapia se suma la terapia de soporte, que puede incluir: manejo del dolor; terapia para metástasis óseas y destrucción ósea (p. ej., bisfosfonato o denosumab; radioterapia paliativa); apoyo de un equipo multidisciplinario para el manejo de los síntomas. La educación activa del paciente y la inscripción en ensayos clínicos deben considerarse en cualquier paso.

[17] BMJ BestPractice [Internet]. Metastatic breast cancer: management; [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/718/management-approach

En pacientes PD-L1 positivo, triple negativo (receptor hormonal negativo, HER2 negativo), sin crisis visceral

- Como tratamiento de primera:
  - Atezolizumab más paclitaxel unido a albúmina en una formulación de nanopartículas (también conocido como nab-paclitaxel) ha recibido la aprobación de la FDA y EMA para el tratamiento de primera línea en adultos con CMM o localmente avanzado, PD-L1 positivo, triple negativo positivo, según lo determinado por una prueba de diagnóstico complementaria.
  - El atezolizumab en combinación con paclitaxel (la formulación no unida a proteínas) no está aprobado para su uso en el cáncer de mama.
  - Adicionalmente considerar la terapia de soporte, que puede incluir: manejo del dolor; terapia para metástasis óseas y destrucción ósea (p. ej., bisfosfonato o denosumab; radioterapia paliativa); apoyo de un equipo multidisciplinario para el manejo de los síntomas. La educación activa del paciente y la inscripción en ensayos clínicos deben considerarse en cualquier paso.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

GRADISHAR (ESTADOS UNIDOS, 2020)[18]

En la guía *"Breast Cancer, Version 3.2020"*, de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)",* la terapia con ixabepilona está recomendada en las siguientes indicaciones:

Regímenes de quimioterapia preferidos para la enfermedad metastásica en estadio IV o recurrente:

- El panel de la NCCN ha clasificado los agentes de quimioterapia en 3 categorías: "preferidos", "otros recomendados" y "útiles en determinadas circunstancias". La decisión de tratamiento debe ser individualizada y considerar terapias previas, comorbilidades preexistentes, naturaleza de la enfermedad, perfiles de toxicidad, preferencias del paciente y, en algunos casos, acceso a los agentes. Entre otros agentes únicos recomendados, el panel de la NCCN ha incluido taxanos (docetaxel, paclitaxel unido a albúmina), antraciclinas (epirrubicina) e ixabepilona.
- La ixabepilona como monoterapia se ha evaluado en varios ensayos de fase II de mujeres con cáncer de mama metastásico: en un entorno de primera línea en pacientes previamente tratadas con quimioterapia con antraciclinas; en pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a taxanos; y en pacientes con cáncer de mama avanzado resistente a una antraciclina, un taxano y capecitabina.
- En los ensayos de fase II, la ORR, la duración media de la respuesta y la duración media de la SG fueron del 41.5% (IC 95%, 29.4% -54.4%), 8.2 meses (IC 95%, 5.7-10.2 meses) y 22.0 meses (IC 95%, 15.6-27.0 meses) en el entorno de primera línea; 12% (IC 95%, 4,7% -26,5%), 10.4 meses y 7.9 meses para los pacientes resistentes a taxanos; y 11.5% (IC 95%, 6,3%-18,9%), 5.7 meses y 8.6 meses para los pacientes tratados previamente con una antraciclina, un taxano y capecitabina. Las toxicidades relacionadas con el tratamiento incluyeron neuropatía sensorial periférica (14%) y neutropenia (54%).

[18] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Blair SL, Burstein HJ, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Krishnamurthy J, Lyons J, Marcom PK, Matro J, Mayer IA, Moran MS, Mortimer J, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Rugo HS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Ward JH, Young JS, Burns JL, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Apr;18(4):452-478.

ELGHAZALY (INTERNACIONAL, 2021)[19]

En la guía *"Breast-Gynaecological & Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) Consensus and Recommendations for the Management of Triple-Negative Breast Cancer", elaborada durante* 12va ronda de la Conferencia internacional sobre el cáncer de mama, ginecología e inmuno-oncología (BGICC), no se incluyó recomendaciones específicas con ixabepilona en el manejo de esta patología.

En la figura 3, se puede observar el algoritmo de tratamiento para el CMM TNBC.

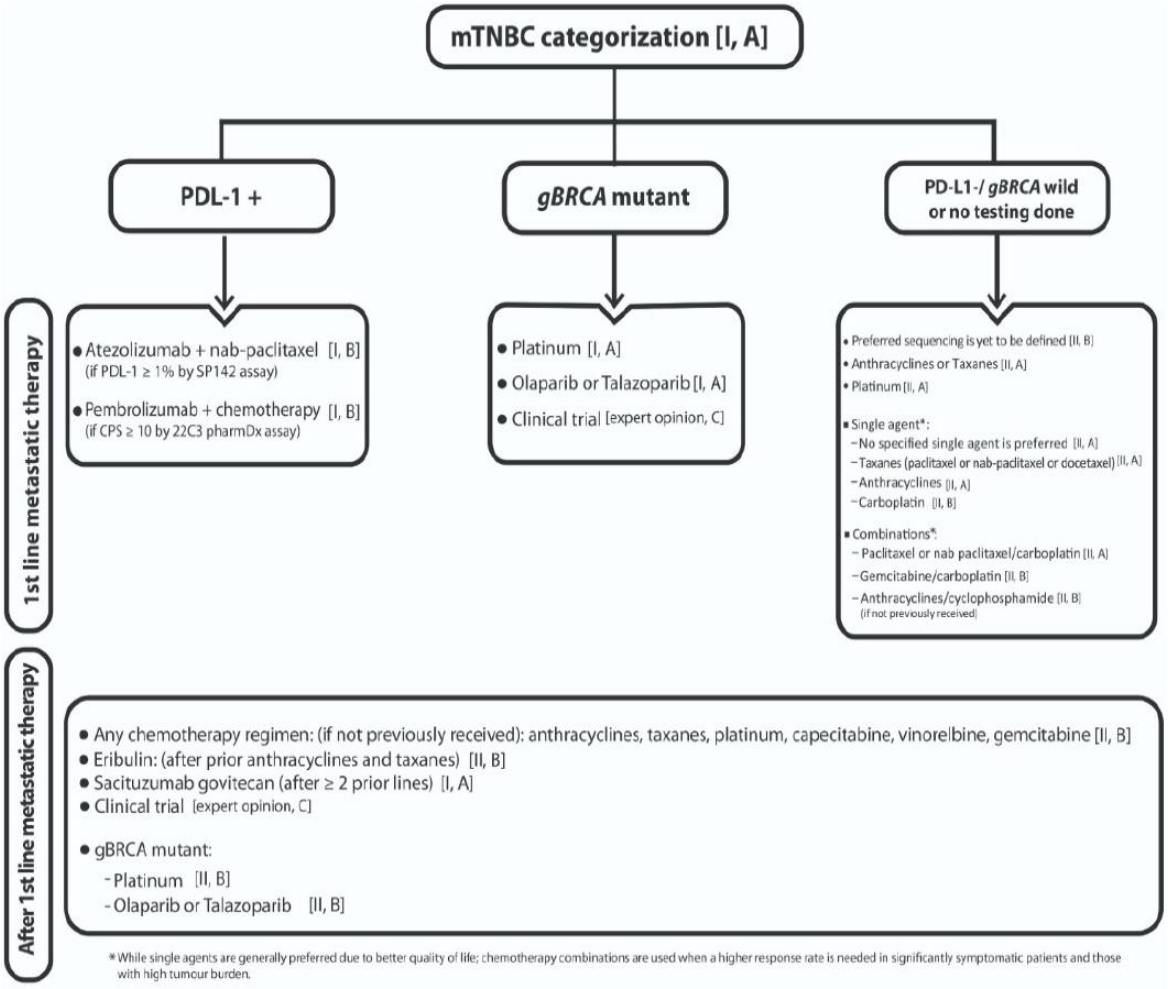


Figura 3. El algoritmo de tratamiento para TNBC metastásico según subtipo.

[19] Elghazaly H, Rugo HS, Azim HA, Swain SM, Arun B, Aapro M, Perez EA, Anderson BO, Penault-Llorca F, Conte P, El Saghir NS, Yip CH, Ghosn M, Poortmans P, Shehata MA, Giuliano AE, Leung JWT, Guarneri V, Gligorov J, Gulluoglu BM, Abdel Aziz H, Frolova M, Sabry M, Balch CM, Orecchia R, El-Zawahry HM, Al-Sukhun S, Abdel Karim K, Kandil A, Paltuev RM, Foheidi M, El-Shinawi M, ElMahdy M, Abulkhair O, Yang W, Aref AT, Bakkach J, Bahie Eldin N, Elghazawy H. Breast-Gynaecological & Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) Consensus and Recommendations for the Management of Triple-Negative Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021 May 8;13(9):2262.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA) [20, 21]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, sólo se rescató el registro de una evaluación de tecnología sanitaria *"Ixabepilone for locally advanced or metastatic breast cancer: horizon scanning technology briefing"*, publicada en el 2006; sin embargo, en el archivo adjunto no se muestra la evaluación realizada, ni las conclusiones a la que los autores llegaron.

CADTH (CANADÁ)[22]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias; en las que se evaluara el tratamiento con ixabepilona en el tratamiento de cáncer de mama.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se recuperaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la eficacia de ixabepilona como monoterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico. Sin embargo, se incluyeron estudios en la que se evalúa ixabepilona en pacientes con cáncer de mama metastásico.

LI (2017) [23]

Este estudio tuvo como objetivo evaluar sistemáticamente la eficacia y seguridad de la ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Para ello, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis. Se incluyeron los estudios controlados aleatorios que aplicaban ixabepilona para el tratamiento del CMM. El resultado primario fue la sobrevida general (SG). Se estableció contacto con los autores de los artículos primarios y se evaluó la calidad metodológica. Los subgrupos se extrajeron en función de las medidas de intervención.

En el análisis se incluyeron ocho estudios con 5247 pacientes. Al comparar un programa semanal frente a un programa trisemanal de ixabepilona, este último mostró mejorar la tasa de respuesta general (TRG), mientras que no hubo diferencias en la mejora de la SG y la sobrevida libre de progresión (SLP). La ixabepilona más capecitabina fue superior a la monoterapia con capecitabina para mejorar la SG, la SLP y la TRG. El paclitaxel fue más eficaz que la ixabepilona en términos de SG y SLP. No hubo diferencias en la mejora de la TRG, la tasa de beneficio clínico (TBC) y la tasa de control de la enfermedad (TCE) entre ixabepilona y eribulina (Figura 4, Tabla 1).

En base a los resultados obtenidos, los autores concluyen que la evidencia sugiere que un programa trisemanal de ixabepilona es más efectivo que la dosis semanal para mejorar la TRO. El uso de ixabepilona en combinación con capecitabina posee una eficacia clínica

[20] International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: https://database.inahta.org/about
[21] National Horizon Scanning Centre; University of Birmingham. Ixabepilone for locally advanced or metastatic breast cancer. 2006. Disponible en: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/1705.42220a671d8673cbe30d29a978026b91.pdf
[22] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: https://www.cadth.ca/search
[23] Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2017;24(2):171-179.

superior al uso de capecitabina sola. El paclitaxel fue más eficaz que la ixabepilona en términos de SG y SLP. La eficacia y seguridad entre ixabepilona y eribulina fueron similares.

Tabla 1. Resultados del metaanálisis

Outcome	No. of included studies	No. of participants	Overall effect			I^2 (%)
			RR (HR)	95 % CI	*p*	
Meta-analysis 1:Ixabepilone (every 3 weeks) vs. ixabepilone (every week)						
OS	2	240	0.77 (HR)	0.54, 1.10	0.15	0
PFS	3	331	0.81 (HR)	0.54, 1.23	0.33	58
ORR	3	331	1.34	1.01, 1.79	0.04	27
Meta-analysis 2:Ixabepilone + capecitabine vs. capecitabine						
OS	3	2635	0.91 (HR)	0.84, 0.99	0.03	0
PFS	4	3387	0.79 (HR)	0.74, 0.85	<0.00001	0
ORR	4	3387	1.77	1.45, 2.15	<0.00001	65
Meta-analysis 3:Ixabepilone vs. Paclitaxel						
OS	1	511	1.31 (HR)	1.04, 1.66	0.02	
PFS	2	589	1.57 (HR)	1.31, 1.89	0.33	0
ORR	1	78	0.77	0.51, 1.15	0.19	
Meta-analysis 4: Ixabepilone vs. Eribulin						
ORR	1	104	0.38	0.11, 1.34	0.13	
CBR	1	104	0.71	0.35, 1.46	0.36	
DCR	1	104	0.83	0.61, 1.13	0.23	

ORR overall response rate, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival, *HR* hazard ratio, *CBR* clinical benefit rate, *DCR* disease control rate, *RR* risk ratio, *CI* confidence interval

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

PEREZ (2007) [24]

El objetivo de este estudio multicéntrico de fase II, fue evaluar la eficacia y seguridad de ixabepilona en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) resistente a antraciclina, taxanos y capecitabina. Pare este fin, se enrolaron pacientes con enfermedad medible que tenían progresión tumoral mientras recibían antraciclina, taxano y capecitabina previamente. La monoterapia de ixabepilona 40 mg/m^2 se administró como una infusión intravenosa de 3 horas el día 1 de un ciclo de 21 días. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada por un centro de radiología independiente (CRI).

Se trató a un total de 126 pacientes y 113 fueron evaluables para la respuesta. Los pacientes fueron tratados previamente: el 88% había recibido al menos dos líneas de quimioterapia previa en un entorno metastásico. La TRO evaluada por el CRI fue del 11.5% (IC 95%, 6,3 - 18,9%) para los pacientes con respuesta evaluable. La TRO evaluada por el investigador para todos los pacientes tratados fue del 18.3% (IC 95%, 11.9 – 26.1%). El 50% de los pacientes lograron una enfermedad estable (EE); el 14.3% alcanzó una EE ≥6 meses. La

[24] Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, Viens P, Cai C, Mullaney B, Peck R, Hortobagyi GN. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2007;25(23):3407-14.

duración media de respuesta y la sobrevida libre de progresión fueron de 5.7 y 3.1 meses, respectivamente. La mediana de sobrevida global fue de 8.6 meses (Tabla 2). Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento (1 a 16 ciclos) y el 25% de los pacientes recibieron ≥ocho ciclos.

Tabla 2. Eficacia de ixabepilona en pacientes con CMM resistente a una antraciclina, un taxano y capecitabina según la evaluación del investigador o de un IRF

	Response Assessable (n = 113)			Treated (n = 126)		
Response	No. of Patients	%	95% CI	No. of Patients	%	95% CI
Investigator best response						
PR	21	19		23	18	
SD*	51	45		55	44	
PD	33	29		37	29	
Unable to determine	8	7		11	9	
Investigator objective response rate		18.6	11.9 to 27.0		18.3	11.9 to 26.1
IRF best response						
PR	13	12		14	11	
SD	57	50		63	50	
PD	36	32		39	31	
Unable to determine	7	6		10	8	
Only screening reported	5			8		
Other	2			2		
IRF objective response rate		11.5	6.3 to 18.9		11.1	6.2 to 17.9
Duration of response, months†‡						
Median	5.7		4.4 to 7.3	5.7		4.4 to 7.3
Time to response, weeks*						
Median	6.1			6.1		
Range	5.0-19.0			5.0-19.0		
Patients with SD > 6 months, %		13.3	7.6 to 20.9		14.3	8.7 to 21.6

Abbreviations: MBC, metastatic breast cancer; IRF, independent radiology facility; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.
*An assessment of SD in a target lesion was made when there was neither sufficient increase to qualify for PD nor sufficient shrinkage to qualify for PR. For evaluation of overall tumor response, an assessment of SD was made when all of the following criteria were met: target lesion was classified as SD; nontarget lesions were classified as CR or non-CR/non-PD; and no new lesions had arisen. All of these criteria had to be documented at least once 6 weeks from the first dose.
†Thirteen responses in response-assessable patients, 14 responses in treated patients.
‡Time (in months) when criteria were first met for partial response or complete response until progressive disease or death.

Los autores concluyeron que la ixabepilona demostró una buena actividad y un perfil de seguridad manejable en pacientes con CMM resistente a antraciclina, taxanos y capecitabina. Las respuestas fueron duraderas y notables en pacientes que no habían respondido previamente a múltiples terapias previas.

TREDAN (2015) [25]

El objetivo de este ensayo clínico fase II multicéntrico, aleatorizado y abierto fue evaluar la eficacia de ixabepilona como monoterapia y la combinación de ixabepilona con cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado no resecable y/o metastásico.

Para ello, se asignó aleatoriamente ixabepilona (40 mg/m^2) cada 21 días (n=40) o ixabepilona (40 mg/m^2) cada 21 días con cetuximab (400 40 mg/m^2 dosis de carga, seguida de 250 mg/40 mg/m^2) una vez a la semana (n=39). El criterio de valoración principal del ensayo fue estimar las tasas de respuesta de la monoterapia con ixabepilona e ixabepilona con la terapia combinada de cetuximab.

De 79 pacientes aleatorizados, 77 fueron tratados. Según un análisis por intención de tratar, la tasa de respuesta objetiva fue del 30% (IC 95%, 16.6-46.5) en el grupo de monoterapia,

[25] Trédan O, Campone M, Jassem J, Vyzula R, Coudert B, Pacilio C, Prausova J, Hardy-Bessard AC, Arance A, Mukhopadhyay P, Aloe A, Roché H. Ixabepilone alone or with cetuximab as first-line treatment for advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Clin Breast Cancer. 2015;15(1):8-15.

y del 35.9% (IC 95%, 21.2-52.8) en el brazo de combinación. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 4,1 meses en ambos grupos de tratamiento. Los resultados de seguridad fueron consistentes con los perfiles de toxicidad individuales conocidos de ixabepilona y cetuximab. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron más comunes con la terapia combinada, al igual que las interrupciones debido a eventos adversos.

En base a los resultado mencionado, los autores concluyeron que la monoterapia con ixabepilona y la combinación de ixabepilona y cetuximab demostraron niveles similares de actividad clínica en el tratamiento de primera línea del CMTN avanzado, con un perfil de seguridad predecible.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se recuperaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la seguridad de ixabepilona como monoterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico.

LI (2017) [26]

En esta revisión sistemática y metaanálisis de ixabepilona en la que evaluó la eficacia y seguridad de la ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, los resultados en cuanto a seguridad fueron los siguientes:

- Metaanálisis 1: ixabepilona (cada 3 semanas) frente a ixabepilona (cada semana)
  Los efectos adversos (EA) de ixabepilona notificados con más frecuencia fueron vómitos, anemia, neutropenia, diarrea y neuropatía periférica. Todos los eventos adversos de grado 3 y 4 se incluyeron en el metaanálisis. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la tasa de diarrea (0.21; IC 95%: 0.05 – 0.98; I^2=0%) y neutropenia (3.22; IC 95%: 1.36 – 7.62; I^2=71%). El programa de cada 3 semanas se asoció con un aumento de neutropenia, pero una disminución de la diarrea en comparación con el programa semanal. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de vómitos (1.69; IC 95%: 0.36 – 7.88; I^2=0%), anemia (1.91; IC 95%: 0.59 – 6.23; I^2=0%) y neuropatía periférica (1.62; IC 95%: 0.90 - 2.91; I^2=0%) entre los dos grupos.

- Metaanálisis 2: ixabepilona más Capecitabina frente a Capecitabina
  En el grupo de combinación, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron neuropatía periférica, síndrome mano-pie, neutropenia, diarrea y leucopenia. Los eventos adversos de grado 3 y 4 se incluyeron en el metaanálisis. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las tasas de neuropatía periférica (32; IC 95%: 17.84 – 57.41; I^2=0%), neutropenia (8.28; IC 95%: 6.87 - 9,97; I^2=45%), diarrea (0.72; IC 95%: 0,58 - 0,90; I^2=0%) y leucopenia (9.17; IC 95%: 7.19 – 11.68; I^2=0%). Una comparación de la monoterapia con capecitabina con la terapia de combinación reveló que esta última se asoció con un aumento en las tasas de neuropatía periférica, neutropenia y leucopenia, pero una menor incidencia de diarrea entre los pacientes evaluables. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del síndrome mano-pie (1.06; IC 95%: 0,88 – 1.27; I^2=0%) entre los dos grupos.

[26] Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. Breast Cancer. 2017;24(2):171-179.

- Metaanálisis 3: ixabepilona frente a paclitaxel
  En el grupo de ixabepilona, los eventos adversos más comunes fueron neuropatía periférica, neutropenia y leucopenia. Los eventos adversos de grado 3 y 4 se incluyeron en el metaanálisis. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la incidencia de neutropenia (0.41; IC 95%: 0.6 – 0.66; I^2=27%) y la tasa de neuropatía aumentó en el grupo de ixabepilona. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de leucopenia (0.52; IC 95%: 0.26 – 1.03; I^2=0%), neuropatía periférica (0.70; IC 95%: 0.29 – 1.66) y anemia (1.03; IC 95%: 0.44 – 2.43; I^2=0%) entre los dos grupos.

- Metaanálisis 4: ixabepilona frente a eribulina
  La ixabepilona y la eribulina se asociaron con neutropenia, neuropatía periférica, alopecia y náuseas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de neutropenia (0.59; IC 95%: 0.35 – 1.01), náuseas (1.20; IC 95%: 0.81 – 1.78), alopecia (1.07; IC 95%: 0.67 – 1.72), neuropatía periférica (1.30; IC 95%: 0.81 – 2.10) o anemia (0.78; IC 95%: 0,38 – 1.62).

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

PEREZ (2007) [27]

El objetivo de este estudio multicéntrico de fase II, fue evaluar la eficacia y seguridad de ixabepilona en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) resistente a antraciclina, taxanos y capecitabina. En el evaluación de seguridad, los eventos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento incluyeron neuropatía sensorial periférica (14%), fatiga/astenia (13%), mialgia (8%) y estomatitis/mucositis (6%). La resolución de la neuropatía sensorial periférica de grado 3/4 se produjo después de un período medio de 5,4 semanas (Tabla 3).

Tabla 3. Eventos adversos no hematológicos (que ocurren en el 5% de los pacientes) y hematológicos, relacionados con el tratamiento (peor grado de CTC en el estudio; n=126)

[27] Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, Viens P, Cai C, Mullaney B, Peck R, Hortobagyi GN. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol. 2007;25(23):3407-14.

Adverse Event	Total (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Treatment-related nonhematologic adverse event				
Peripheral sensory neuropathy	60	30	13	1
Fatigue/asthenia	50	21	13	1
Myalgia/arthralgia	49	26	8	0
Alopecia	48	39	0	0
Nausea	42	11	2	0
Stomatitis/mucositis	29	7	6	1
Vomiting	29	9	1	0
Diarrhea	22	5	1	0
Musculoskeletal pain	20	9	3	0
Anorexia	19	3	2	0
Constipation	16	6	2	0
Abdominal pain	13	3	2	0
Headache	11	6	0	0
Peripheral motor neuropathy	10	7	1	0
Dyspnea	9	2	1	0
Nail disorder	9	4	0	0
Pain	8	2	3	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	8	3	2	0
Pyrexia	8	2	1	0
Dizziness	7	2	0	0
Dysgeusia	6	1	0	0
Gastroesophageal reflux	6	2	0	0
Hot flush	6	2	0	0
Hypersensitivity	5	2	1	0
Hematology (worst on-study CTC grade)				
Leukopenia	90	23	36	13
Anemia	84	26	6	2
Neutropenia	79	17	31	23
Thrombocytopenia	44	4	6	2

Abbreviation: CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

c. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [28]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a ixabepilona (*Tabla 4*).

Tabla 4. Reacciones adversas asociadas a ixabepilona según frecuencia, porcentajes reportados como monoterapia

Frecuencia	Descripción
>10%	• **Sistema nervioso central:** neuropatía periférica (63%; grados 3/4: 14%; inicio promedio del grado 3/4: ciclo 4), neuropatía sensorial periférica (62%; grados 3/4: 14%), dolor de cabeza (11%) • **Dermatológico:** Alopecia (48%) • **Gastrointestinal:** náuseas (42%), vómitos (29%), mucositis (≤29%), estomatitis (≤29%), diarrea (22%), anorexia (19%), estreñimiento (16%), dolor abdominal (13 %). • **Hematológicos y oncológicos:** leucopenia (grado 3: 36%; grado 4: 13%), neutropenia (grado 3: 31%; grado 4: 23%) • **Neuromuscular y esquelético:** debilidad (56%), artralgia (≤49%), mialgia (≤49%), dolor musculoesquelético (20%)
1% a 10%:	• **Cardiovascular:** edema (9%), dolor de pecho (5%) • **Sistema nervioso central:** neuropatía motora periférica (10%; grado 3: 1%), dolor (8%), mareos (7%), insomnio (5%)

[28] Lexicomp. Ixabepilone: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

	• **Dermatológico:** enfermedad de las uñas (9%), erupción cutánea (9%), eritrodisestesia palmoplantar (8%), prurito (6%), descamación (2%), hiperpigmentación (2%) • **Endocrino y metabólico:** sofocos (6%), pérdida de peso (6%), deshidratación (2%) • **Gastrointestinal:** disgeusia (6%), reflujo gastroesofágico (6%) • **Hematológicos y oncológicos:** Anemia (grado 3: 6%; grado 4: 2%), neutropenia febril (3%; grado 3: 3%), trombocitopenia (grado 3: 5%; grado 4: 2%) • **Hipersensibilidad:** hipersensibilidad (5%; grado 3: 1%) • **Infección:** infección (5%) • **Oftálmico:** aumento del lagrimeo (4%) • **Respiratorio:** disnea (9%), infección del tracto respiratorio superior (6%), tos (2%) • **Varios:** Fiebre (8%)

** Como monoterapia y terapia combinada*
*** Basado en reportes de casos y/o poscomercialización*

MICROMEDEX [29]

Según esta base de datos, se han reportado las siguientes reacciones adversas con ixabepilona, como principio activo (*Tabla 5*)

Tabla 5. Reacciones adversas asociadas a ixabepilona

Efectos	Evento adverso	Frecuencia
Común		
Dermatológico	Alopecia	Monoterapia, 48%; en combinación con capecitabina, 31%
	síndrome mano-pie debido a terapia citotóxica	Monoterapia, 8%; en combinación con capecitabina, 64%
	Cambios en las uñas	Monoterapia, 9%; en combinación con capecitabina, 24%
Gastrointestinal	Dolor abdominal	Monoterapia, 13%; en combinación con capecitabina, 24%
	Estreñimiento	Monoterapia, 16%; en combinación con capecitabina, 22%
	Diarrea	Monoterapia, 22%; en combinación con capecitabina, 44%
	Enfermedad inflamatoria de las membranas mucosas	
	Pérdida del apetito	Monoterapia, 19%; en combinación con capecitabina, 34%
	Náuseas	Monoterapia, 42%; en combinación con capecitabina, 53%
	Estomatitis	
	Vómitos	Monoterapia, 29%; en combinación con capecitabina, 39%
Musculoesquelético	Artralgia	
	Dolor musculoesquelético	Monoterapia, 20%; en combinación con capecitabina, 23%

[29] IBM Micromedex. Drug Result Page: Ixabepilone [Internet]. IBM Watson Health. [citado 19 jul 2021]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/

	Mialgia	
Neurológicos	Astenia	
	Neuropatía periférica	Cualquier grado: monoterapia, 63%; en combinación con capecitabina, 67%
Otro	Fatiga	
Grave		
Cardiovascular	Disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo	
	Isquemia miocárdica	
	Arritmia supraventricular	0,5%
Hematológico	Neutropenia febril	Cualquier grado: monoterapia, 3%; en combinación con capecitabina, 5% Grados 3, 4 y 5: monoterapia, 3%; en combinación con capecitabina, 4%
	Leucopenia	Grado 3 y 4: monoterapia, 49%; en combinación con capecitabina, 57%
	Mielosupresión	
	Neutropenia	Grado 3 y 4: monoterapia, 54%; en combinación con capecitabina, 68% Con resultado de muerte: monoterapia, 0,4 %; en combinación con capecitabina (pacientes con insuficiencia hepática), 29%; en combinación con capecitabina (pacientes sin o leve insuficiencia hepática), 1,9%)
	Neutropenia asociada con enfermedad infecciosa	Monoterapia, 5%; en combinación con capecitabina, 6%
Inmunológico	Reacción de hipersensibilidad (grave)	
Neurológico	Neuropatía periférica	Grado 3 y 4: monoterapia, 14%; en combinación con capecitabina, 23%

En la sección precauciones, se señala lo siguiente:

- Contenido de alcohol: contiene alcohol deshidratado; es posible la presencia de efectos sobre el SNC y otros efectos del alcohol.
- Cardiovascular: se han reportado efectos cardíacos que incluyen isquemia miocárdica, disfunción ventricular y arritmias supraventriculares en combinación con capecitabina; usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente; puede ser necesaria la interrupción.
- Uso concomitante: deben evitarse los inhibidores o inductores potentes de CYP3A4.
- Hematológico: se han reportado casos de mielosupresión, incluida neutropenia (manifestación primaria), neutropenia febril y muertes relacionadas con la neutropenia; se recomienda seguimiento; puede ser necesaria una reducción de la dosis.
- Hepático: insuficiencia hepática de leve a moderada (AST o ALT mayor de 2.5 veces el LSN o bilirrubina mayor de 1.5 veces el LSN); aumento del riesgo de toxicidades que incluyen neutropenia, neutropenia febril y reacciones adversas graves; pueden ser necesarias reducción de dosis.
- Hepático: insuficiencia hepática grave (AST o ALT superior a 10 veces el LSN o bilirrubina superior a 3 veces el LSN); uso no recomendado.
- Inmunológico: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad; se recomienda premedicación con antihistamínicos; puede ser necesario reducir la velocidad de perfusión o interrumpirla.
- Neurológico: la neuropatía periférica ocurre comúnmente durante los primeros 3 ciclos; aumento del riesgo en pacientes con diabetes mellitus o neuropatía periférica

preexistente; se recomienda seguimiento; Puede ser necesario reducir, retrasar o suspender la dosis.
- Reproductiva: evitar el embarazo.

Contraindicaciones:
- Reacción previa de hipersensibilidad grave (criterio de toxicidad común grado 3/4) a fármacos formulados con Cremophor® EL o sus derivados (P.Ej., Aceite de ricino polioxietilado)
- Recuento de neutrófilos de menos de 1500 células/mm^3 o recuento de plaquetas de menos de 100 000 células/mm^3
- Uso concomitante con capecitabina en pacientes con AST o ALT mayor de 2.5 veces el LSN o bilirrubina mayor de 1 vez el LSN; mayor riesgo de toxicidad y muerte relacionada con la neutropenia.

d. CENAFyT[30]

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2010 al 20 de julio 2021, tiene registrado 70 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo ixabepilona, con 102 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 6 y 7), el intervalo de edades en el que se han registrado más reportes es de 45 a 64 años (Tabla 8).

Tabla 6. Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	27	28.1%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	15	15.6%
Trastornos del sistema nervioso	14	14.6%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	9	9.4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	6	6.3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	5	5.2%
Trastornos gastrointestinales	5	5.2%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	4	4.2%
Trastornos vasculares	4	4.2%
Infecciones e infestaciones	3	3.1%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	1.0%
Trastornos cardiacos	1	1.0%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	1.0%
Trastornos hepatobiliares	1	1.0%

** Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 7. Reacciones adversas registradas por término preferido (MedDRA)

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Muerte	9	8.8%
Neutropenia	8	7.8%
Fármaco ineficaz	6	5.9%
Neuropatía periférica	6	5.9%
Dolor óseo	4	3.9%

[30] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 20 jul 2021

Dolor	4	3.9%
Disnea	3	2.9%
Neutropenia febril	3	2.9%
Derrame pleural	3	2.9%
Dolor de espalda	2	2.0%
Disfonía	2	2.0%
Rubefacción	2	2.0%
Cefalea	2	2.0%
Hipertensión	2	2.0%
Íleo paralítico	2	2.0%
Inflamación de mucosa	2	2.0%
Mialgia	2	2.0%
Náuseas	2	2.0%
Neuralgia	2	2.0%
Erupción	2	2.0%
Respuesta terapéutica disminuida	2	2.0%
Otros*: *Alopecia, Cáncer de mama, Celulitis, Dolor torácico, Empeoramiento de la enfermedad, Estreñimiento, Mareo, Eritema, Granulocitopenia, Hepatitis tóxica, Hipernatremia, Infección, Linfadenopatía, Malestar, Mielosupresión, Neoplasia, Neoplasia maligna, Neurotoxicidad, Edema periférico, Dolor en una extremidad, Pancitopenia, Parestesia, Polineuropatía, Trombosis pulmonar, Sepsis, Úlcera de la piel, Taquicardia, Trombocitopenia, Vómitos, Neoplasia metastásica, Fractura de miembro superior*	1*	1.0%

** Se ha reportado una notificación por cada reacción*

Tabla 8. Reacciones adversas por grupo etario registradas en *CENAFyT*

Edad	Reportes	Frecuencia
18 - 44 años	12	17.1%
45 - 64 años	25	35.7%
65 - 74 años	7	10.0%
≥75 años	1	1.4%
Desconocido	25	35.7%

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos *VigiAccess*™,[31] del principio activo ixabepilona. Desde 2004 hasta el 20 de julio del 2021 se recuperó un total de 1626 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 3348 sospechas de RAM (*Tabla 9*); del total de notificaciones, la mayoría de reportes corresponden al intervalo de 45 a 64 años (*Tabla 10*).

Tabla 9. Reacciones adversas registradas en *VigiAccess*™

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	534	15.95%
Trastornos gastrointestinales	364	10.87%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	294	8.78%
Trastornos del sistema nervioso	275	8.21%

[31] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 20 jul 2021]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

En investigaciones	243	7.26%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	207	6.18%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	188	5.62%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	182	5.44%
Infecciones e infestaciones	173	5.17%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	168	5.02%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	157	4.69%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	137	4.09%
Trastornos vasculares	116	3.46%
Trastornos cardíacos	94	2.81%
Trastornos renales y urinarios	49	1.46%
Trastornos del sistema inmunológico	43	1.28%
Trastornos hepatobiliares	39	1.16%
Trastornos psiquiátricos	29	0.87%
Trastornos oculares	17	0.51%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	15	0.45%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	6	0.18%
Circunstancias sociales	5	0.15%
Trastornos del oído y del laberinto	4	0.12%
Trastornos endocrinos	4	0.12%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	2	0.06%
Problemas relacionados al producto	2	0.06%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1	0.03%

** Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 10. Reacciones adversas por grupo etario registradas en *VigiAccess™*

Edad	Reportes	Frecuencia
2 - 11 años	5	0.31%
12 - 17 años	1	0.06%
18 - 44 años	155	9.53%
45 - 64 años	507	31.18%
65 - 74 años	201	12.36%
≥ 75 años	61	3.75%
Desconocido	696	42.80%

X. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS [32]

De acuerdo a la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), ixabepilona inyectable está autorizado e indicado:

- En combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado resistente al tratamiento con una antraciclina y un taxano, o cuyo cáncer es resistente a taxanos y para quienes está contraindicado un tratamiento adicional con antraciclinas.
  - La resistencia a las antraciclinas se define como la progresión durante el tratamiento o dentro de los 6 meses en el entorno adyuvante o 3 meses en el entorno metastásico.
  - La resistencia al taxano se define como la progresión durante el tratamiento o dentro de los 12 meses en el entorno adyuvante o 4 meses en el entorno metastásico.

[32] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Ixabepilone injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022065lbl.pdf

- Ixabepilona está indicado como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes cuyos tumores son resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

CANADÁ [33]
En *Health Canada*, ixabepilona inyectable no se encuentra autorizado ni aprobado para su comercialización.

EUROPA [34]
En la base de datos de medicamentos de la EMA, ixabepilona inyectable no cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*). Indica que el 18 de marzo de 2009, *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG* notificó oficialmente al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización de Ixempra (ixabepilona), para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Los motivos se mencionan a continuación:

- Ixabepilona se examinó en tres estudios principales realizados en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que habían recibido tratamiento anterior con otros medicamentos contra el cáncer.
- En el primer estudio se administró ixabepilona en monoterapia a 128 mujeres, pero no se comparó con ningún otro tratamiento. El criterio principal de la eficacia fue el número de pacientes con cáncer que respondían al tratamiento. En los otros dos estudios se compararon los efectos de la capecitabina administrada en monoterapia con los efectos de ixabepilona administrado en combinación con capecitabina a un total de 1 973 mujeres. Los criterios principales de la eficacia fueron el tiempo que vivieron las pacientes sin que empeorara su cáncer y el tiempo de supervivencia.
- El CHMP había emitido un dictamen negativo y no recomendaba que se autorizara la comercialización de ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.
- Al CHMP le preocupaba que los beneficios de ixabepilona para prolongar el tiempo hasta el empeoramiento del cáncer no fuesen mayores que los problemas de seguridad del medicamento. En concreto, al Comité le preocupaba el riesgo de neuropatía (daños de las células nerviosas), que fue un efecto secundario grave y frecuente en las pacientes que recibieron el medicamento. Por consiguiente, en el momento de la retirada, el CHMP estimaba que los beneficios de ixabepilona en el tratamiento del cáncer de mama no superaban a los riesgos conocidos.

ESPAÑA [35]
En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ixabepilona inyectable no se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización.

ITALIA [36]
En la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), ixabepilona inyectable no se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización

[33] Health Canada. Drug Product Database [Internet]. Government of Canada. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp
[34] European Medicines Agency. Ixempra: Withdrawal of the marketing authorisation application [Internet]; 2021 [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/ixempra
[35] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
[36] Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo

FRANCIA [37]
En la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, a través de su *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques,* ixabepilona inyectable no se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización.

REINO UNIDO [38]
En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), ixabepilona inyectable no se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización.

PERÚ [39, 40]
En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ixabepilona 15 mg y 45 mg, cuenta con 01 registro sanitario vigente por cada concentración.

OMS [41, 42]
En la lista de medicamentos esenciales de la OMS para adultos y en pediatría, el principio activo ixabepilona no está incluido.

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificó dos registros sanitarios (RS) vigentes para el principio activo ixabepilona correspondiente a sus dos concentraciones 15 y 45 mg (Tabla 11).

Tabla 11. Registros sanitarios de ixabepilona

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
EE02037	Ixempra 45mg	Polvo para solucion inyectable	Laboratorios Biopas Sociedad Anonima Cerrada
EE02039	Ixempra 15mg	Polvo para solucion inyectable	Laboratorios Biopas Sociedad Anonima Cerrada

XII. COSTOS

En la Tabla 12 se muestran los costos de ixabepilona, por día en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud.

Tabla 12. Costos de Ixabepilona inyectable

Nombre	Ixabepilona 15 mg	Ixabepilona 45 mg
Adultos	40 mg/m^2 cada 3 semanas (1 vial de 45 mg y 1 vial de 15 mg)	

[37] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/
[38] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [Internet]. gov.uk. [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://products.mhra.gov.uk/search/
[39] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 jun 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[40] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 17 jun 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[41] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[42] World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- Dosis [43]		
- Costo (soles)*	1449 – 2055.11	4347 - 6165.32
- Costo/día	5796 – 8220.43	

** Costo reportado en el observatorio de precios en hospitales públicos y privados, y por el INEN y el IREN*

XIII. RESUMEN

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), solicita la inclusión de Ixabepilona Inyectable a la Lista complementaria del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se inicia el cáncer de mama; sin embargo, se ha intentado caracterizar molecularmente el cáncer de mama y delinear su formación y progresión. Aproximadamente el 10% de los cánceres de mama se heredan y se asocian con antecedentes familiares, aunque esto varía con frecuencia según la etnia y entre países en el contexto de la aparición temprana, bilateral y/o cáncer de mama triple negativo (TNBC).

En 2020, 2.3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama y se registró 685 000 muertes en todo el mundo. A finales de 2020, a 7.8 millones de mujeres se les diagnosticó cáncer de mama en los últimos 5 años, lo que lo convierte en el cáncer más prevalente en el mundo. Se estima más años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos en mujeres a causa del cáncer de mama en todo el mundo en comparación a cualquier otro tipo de cáncer. El cáncer de mama está presente en todos los países del mundo en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en la edad adulta. La mortalidad por cáncer de mama cambió poco desde la década de 1930 hasta 1970.

La ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B. La ixabepilona media la apoptosis a través de la activación de la caspasa-2. Se ha demostrado que otros mecanismos están involucrados en la apoptosis inducida por ixabepilona, como un mecanismo dependiente de la transcripción, por una regulación positiva dependiente de p53 de la expresión de la proteína proapoptótica PUMA (modulador de la apoptosis regulada por incremento de p53) que a su vez conduce a la activación de Bax.

En sumarios como Dynamed, para el manejo del cáncer de mama metastásico, los análogos de epotilona, entre ellos la ixabepilona, está indicada en pacientes con tumores resistentes o refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabina. En cuanto a la eficacia de la ixabepilona como monoterapia, señala que ésta parece disminuir la sobrevida global en comparación con paclitaxel, pero puede tener una eficacia similar a la de la eribulina en el cáncer de mama metastásico.

En UpToDate, varios ensayos han sugerido un papel para las terapias dirigidas en el cáncer de mama triple negativo (CMTN), sin embargo, no se incluyen recomendaciones específicas para ixabepilona, alguna epotilona o análogo de la epotilona como opción de tratamiento en este tipo de cáncer de mama. En Best Practice, menciona que en pacientes PD-L1 negativo, triple negativo (receptor hormonal negativo, HER2 negativo), sin crisis visceral, la ixabepilona está indicada en pacientes con CMM que ha progresado después de una antraciclina, un taxano y capecitabina.

[43] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Ixabepilone injection [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 18 jul 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022065lbl.pdf

En la guía "Breast Cancer, Version 3.2020", de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)", ixabepilona está incluido entre otros agentes recomendados como monoterapia para la enfermedad metastásica en estadio IV o recurrente. En la guía "Breast-Gynaecological & Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) Consensus and Recommendations for the Management of Triple-Negative Breast Cancer", no se incluyen recomendaciones asociadas al uso de ixabepilona en el manejo de cáncer de mama triple negativo.

En el motor de búsqueda de la agencia canadiense CADTH, no se recuperó evaluaciones de tecnologías sanitarias en las que se evaluara el tratamiento con ixabepilona en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo.

En las bases de datos consultadas no se recuperaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la eficacia de ixabepilona como monoterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico. Sin embargo, una revisión sistemática (Li, 2017) en pacientes con cáncer de mama metastásico mostró que no diferencias estadísticas entre ixabepilona administrada cada 3 semanas y administrada semanalmente, en términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

En un ensayo clínico fase 2 multicéntrico, se evaluó la eficacia y seguridad de ixabepilona en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) resistente a antraciclina, taxanos y capecitabina. El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), y como criterios de valoración secundarios, la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP). La TRO evaluada fue del 11.5% (IC 95%, 6,3 - 18,9%), la duración media de respuesta y la SLP fueron de 5.7 y 3.1 meses, respectivamente; y la mediana de SG fue de 8.6 meses. En un ensayo clínico fase II multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se evaluó la eficacia de ixabepilona como monoterapia y en combinación con cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado no resecable y/o metastásico, se determinó que la tasa de respuesta objetiva fue del 30% (IC 95%, 16.6-46.5) en el grupo de monoterapia, y la mediana de SLP fue de 4.1 meses.

En la evaluación de seguridad de la revisión sistemática publicada por Li y col, los efectos más frecuentes asociados con ixabepilona fueron, vómitos, anemia, neutropenia, leucopenia, alopecia, diarrea y neuropatía periférica. En el estudio de Pérez y col, un ensayo clínico fase II, los eventos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento incluyeron neuropatía sensorial periférica (14%), fatiga/astenia (13%), mialgia (8%) y estomatitis/mucositis (6%). Entre las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) asociadas a ixabepilona en monoterapia se han reportado: neuropatía periférica (63%; grados 3/4: 14%; inicio promedio del grado 3/4: ciclo 4), neuropatía sensorial periférica (62%; grados 3/4: 14%), dolor de cabeza (11%), alopecia (48%), náuseas (42%), vómitos (29%), mucositis (≤29%), estomatitis (≤29%), diarrea (22%), anorexia (19%), estreñimiento (16%), dolor abdominal (13%), leucopenia (grado 3: 36%; grado 4: 13%), neutropenia (grado 3: 31%; grado 4: 23%), debilidad (56%), artralgia (≤49%), mialgia (≤49%), dolor musculoesquelético (20%).

De acuerdo con lo reportado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT), los trastornos más frecuentes fueron aquellos asociados al sitio de administración (28.1%), hematológicos (15.6%), neurológicos (14.6%), respiratorios (9.4%) y musculoesqueléticos (6.3%).

Ixabepilona cuenta con la autorización de la agencia reguladora de Estados Unidos (FDA). En Europa, 18 de marzo de 2009, el fabricante notificó oficialmente al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización de ixabepilona, debido a que el CHMP había emitido un

dictamen negativo y no recomendaba que se autorizara la comercialización de ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, y al CHMP le preocupaba que los beneficios de ixabepilona para prolongar el tiempo hasta el empeoramiento del cáncer no fuesen mayores que los problemas de seguridad asociados al medicamento. En Canadá, ixabepilona no se encuentra autorizado ni aprobado para su comercialización. En Perú, ixabepilona cuenta con 01 registro sanitario vigente por cada una de sus presentaciones (15 mg y 45 mg). Cabe mencionar que, este medicamento no está incluido en la lista (N° 21, 2019) de medicamentos esenciales de la OMS en adultos, ni en la de pediatría (N° 7, 2019).

El costo del medicamento solicitado (Ixabepilona inyectable), según lo reportado en SEACE-OSCE, tiene un precio unitario de S/. 1449 – 2055.11 soles la presentación de 15 mg, y S/. 4347 - 6165.32 soles, dando un costo por día de tratamiento promedio de S/. 5796 – 8220.43 soles. Esta inversión podría llevar a un impacto económico en las instituciones de nuestro país, llevándolas a dejar de invertir en tecnologías más costo-efectivas.

XIV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento ixabepilona inyectable, como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que han recibido terapia previa incluyendo una antraciclina, un taxano y capecitabina, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).