



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 027-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IXABEPILONA PARA EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO RESISTENTE
A ANTRACICLINA, TAXANOS Y CAPECITABINA CON ESTADO
FUNCIONAL ECOG 0-1**

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

Octubre, 2021



EQUIPO REDACTOR:

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez – Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Sally Corrales Sequeiros, Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ixabepilona para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ABC	Advanced Breast Cancer.
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use.
CMM	Cáncer de mama metastásico.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos.
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado.
EMA	European Medicines Agency.
ESMO	European Society for Medical Oncology.
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de práctica clínica.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
RS	Revisión sistemática.
SG	Sobrevida global.

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
A.	ANTECEDENTES.....	9
B.	ASPECTOS GENERALES.....	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IXABEPILONA	11
III.	METODOLOGÍA	14
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV.	RESULTADOS	16
A.	SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	17
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i.	Guías de práctica clínica.....	18
ii.	Ensayo clínico.....	22
V.	DISCUSIÓN	25
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	RECOMENDACIONES	32
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres en todo el mundo. En Perú, el cáncer de mama es la tercera causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 9.1 muertes por cada 100,000 habitantes.
- El cáncer mama metastásico (CMM) es una condición incurable que ocurre cuando la enfermedad se ha diseminado más allá de la mama y los ganglios linfáticos ipsilaterales hacia otros órganos. Se estima que la tasa de supervivencia global (SG) en pacientes con CMM, hasta los 5 años, es de aproximadamente 27 % con una mediana de SG de dos a tres años. Sin embargo, la esperanza de vida es menor a 1 año en pacientes con CMM que ya han recibido tres líneas de quimioterápicos. Asimismo, el 62 % de las pacientes con CMM tienen afectación visceral (hígado, pulmón o pleura), lo que compromete el funcionamiento normal de los órganos y las pacientes pueden presentar crisis visceral.
- La quimioterapia, dentro de las terapias sistémicas, es la principal opción terapéutica para la mayoría de las pacientes con CMM. No obstante, en casos muy avanzados de la enfermedad (como el CMM) y/o en casos de resistencia a varias líneas de tratamiento, las opciones terapéuticas que se pueden ofrecer a estas pacientes son escasas. Actualmente, EsSalud dispone de agentes quimioterápicos como: antraciclinas (inhibidor de topoisomerasa II), taxanos (agente anti microtúbulo) y capecitabina (inhibidor de nucleósido metabólico) para el tratamiento de pacientes con CMM. No obstante, ciertos pacientes no responden favorablemente a estos tratamientos. Los especialistas sugieren que ixabepilona puede ser una alternativa de tratamiento para los pacientes con CMM resistente a otros agentes como: antraciclinas, taxanos y capecitabina.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ixabepilona, comparado con la mejor terapia de soporte (continuar con quimioterapia y cuidados paliativos), en pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina y estado funcional ECOG 0-1.
- Como resultado de la búsqueda de la evidencia hasta julio del 2021, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y por la European School of Oncology y la European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO); y un ensayo clínico (EC) de fase II, sin grupo de comparación, publicado por Pérez et al., 2007. Este EC fue utilizado por la Food and Drug Administration (FDA) como sustento para la autorización de comercialización de ixabepilona.

- La NCCN tiene a la ixabepilona en el grupo de medicamentos no preferidos para el tratamiento de pacientes con CMM; mientras que la ESO-ESMO no la menciona. La GPC de la NCCN señala que la mayoría de pacientes con CMM son candidatos a múltiples líneas de terapia sistémica. Dentro de los medicamentos preferentes para la terapia sistémica se recomiendan a las antraciclinas, los taxanos, capecitabina, gemcitabina y vinorelbina. Aunque, tanto NCCN como ESO-ESMO recomiendan la quimioterapia, ninguna de las GPC especifica el número de líneas de tratamiento que se le pueden ofrecer al paciente, ni el orden en que pueden utilizarse. Por otro lado, la GPC de la NCCN señala que la ixabepilona forma parte de los medicamentos no preferentes; junto con otros quimioterápicos (ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, y epirubicina); sin embargo, no precisa en qué momento debería utilizarse. Finalmente, la ixabepilona no forma parte de los medicamentos recomendados por la ESO-ESMO para el tratamiento de los pacientes con CMM.
- Las GPC de la NCCN y la ESO-ESMO coinciden en recomendar el tratamiento paliativo para los pacientes que no presentan mejoría luego de la quimioterapia. La NCCN recomienda que, según su estado funcional de los pacientes con CMM que han recibido varias líneas de quimioterápicos (como la población objetivo del presente dictamen) se considere no continuar con la terapia sistémica citotóxica y, en su lugar, ofrecer la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos. Por su parte, la guía de la ESO-ESMO recomienda la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos para las pacientes con CMM cuyo tratamiento activo basado en la quimioterapia, ya no sea capaz de controlar la enfermedad metastásica y su toxicidad superen los beneficios. Ninguna de las GPC recomienda el uso de ixabepilona como alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes.
- El EC de fase II, sin grupo de comparación, incluyó a 126 pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina. El 96 % de los pacientes tuvieron ECOG 0-1. Se planificó que las pacientes recibieran 40 mg/m² de ixabepilona cada tres semanas hasta por 1 año o hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Los resultados de este ensayo clínico mostraron una mediana de la SG de 8.6 meses (IC 95 % 6.9 a 11.1). En relación a la seguridad, se reportaron los eventos adversos (EA) totales; pero, no se reportaron los EA serios. De los EA totales, el más frecuente fue la neuropatía sensorial periférica (60 %). Asimismo, el 34 % de la población de estudio reportó EA de grado 4. Los EA de grado 4 de tipo no hematológicos fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga, astenia, estomatitis y mucositis; y los de tipo hematológico fueron neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y anemia. El 11 % de pacientes discontinuaron el tratamiento debido a EA. Además, el estudio notificó una muerte relacionada con el uso de ixabepilona (shock séptico en asociación con neutropenia de grado 4).

- Una de las limitaciones del EC fase II es el sesgo de reporte de resultados, porque no se reportan los EA serios o las muertes totales ocurridas en la publicación del estudio, ni en ClinicalTrials.gov. Otra limitación es la falta de grupo de control, por lo que no se puede establecer una relación causal entre los resultados observados y el tratamiento con ixabepilona. Debido a ello no se puede determinar la eficacia comparativa entre ixabepilona y la mejor terapia de soporte que consiste en continuar con el uso de quimioterápicos y brindar cuidado paliativo.
- En el 2007, la FDA aprobó el uso de ixabepilona con los resultados del EC fase II; sin embargo, hasta la fecha de elaboración del presente dictamen no se cuenta con EC aleatorizados fase III que permitan confirmar los hallazgos reportados. Por su parte la European Medicines Agency. (EMA), no aprobó la comercialización de ixabepilona porque los beneficios de ixabepilona no superaban los riesgos del medicamento; en particular, el riesgo de desarrollar neuropatía sensorial periférica.
- En Perú, en el año 2013, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) realizó una evaluación de la eficacia y seguridad de ixabepilona para que forme parte de la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Luego de la evaluación, el equipo técnico recomendó no incluir ixabepilona en la Lista Complementaria de Medicamentos del PNUME porque la evidencia disponible no demostraba que ixabepilona tuviese un impacto significativo en la SG, comparado con las alternativas disponibles en el PNUME, para el tratamiento de pacientes con CMM; presentando además un perfil de seguridad desfavorable.
- Por otro lado, es importante resaltar que la población objetivo del presente dictamen presenta una enfermedad oncológica avanzada, con resistencia a múltiples quimioterápicos, con una esperanza de vida corta menor a 1 año, por lo cual, el objetivo del tratamiento es maximizar su sobrevida y calidad de vida. Así, el eventual uso de ixabepilona, que tiene eficacia incierta y que podría acentuar el desarrollo de EA grado 4 no sería adecuado para la población objetivo del presente dictamen.
- Por consiguiente, en el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) dado que no se cuenta con ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) fase III, la eficacia y seguridad de ixabepilona es incierta, ii) el EC fase II que evalúa ixabepilona en pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina (población objetivo del dictamen) muestra un 34 % de EA de grado 4, iii) los EA reportados en el EC fase II y que motivaron la no aprobación de ixabepilona por parte de la EMA, podrían representar un riesgo para la población objetivo del dictamen, considerando que se encuentra en un estado avanzado de la

enfermedad, con resistencia a múltiples fármacos y cuya esperanza de vida es corta, iv) ambas GPC recomiendan brindar quimioterápicos (NCCN) o cuidados paliativos (NCCN y ESO-ESMO) en pacientes con CMM resistente a varias líneas de tratamiento. Adicionalmente, solo la NCCN considera a ixabepilona dentro de los medicamentos no preferentes junto a otros quimioterápicos, v) dada la incertidumbre en la relación de riesgo-beneficio con ixabepilona, en comparación con la mejor terapia de soporte (quimioterapia y cuidados paliativos), la aprobación de uso de este medicamento en EsSalud no sería una decisión costo-oportuna, considerando que existe incertidumbre respecto a la eficacia de ixabepilona en términos de SG y calidad de vida, y además existe preocupación por los EA grado 4 que motivaron que la EMA no lo aprobara.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de ixabepilona para el tratamiento pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ixabepilona, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1. Así, el Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico ixabepilona no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati

Población	Paciente adulta con diagnóstico de cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina, ECOG 0-1.
Intervención	Ixabepilona.
Comparador	Cuidado paliativo. Mejor terapia de soporte.
Desenlace	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión. Tasa de respuesta.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica oncóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y los representantes del equipo técnico del IETSI. La reunión permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación es la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico [§] resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1.
Intervención	Ixabepilona.

Comparador	Mejor terapia de soporte.
Desenlace	Sobrevida global. Calidad de vida. Eventos adversos.

§ La paciente que motivó la solicitud se encontraba en crisis visceral al inicio de la enfermedad metastásica.

* Continuar con quimioterapia y cuidados paliativos.

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres. En el año 2020, se reportaron alrededor de 2.26 millones de casos nuevos y más de 680 000 mujeres fallecieron por este tipo de cáncer en todo el mundo (OMS 2021). En Perú, el cáncer de mama es la tercera causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 9.1 muertes por cada 100 000 habitantes (Global Cancer Observatory 2020). En el contexto de EsSalud, se reporta que la incidencia de casos es mayor en la población femenina de alrededor de 40 años; aunque se han reportado casos, en los últimos años, de pacientes más jóvenes desde aproximadamente los 20 años de edad (EsSalud 2019).

El CMM es el estadio avanzado del cáncer de mama, que ocurre cuando la enfermedad se ha diseminado más allá de la mama y los ganglios linfáticos ipsilaterales llegando a otros órganos, principalmente a los huesos, hígado, pulmón y cerebro (Troyan S. Et al 2019). Se estima que alrededor del 5 % de casos, en países desarrollados, o 20 %, en países en vías de desarrollo como el Perú, se encuentran en etapa metastásica al momento del diagnóstico (Fatima Cardoso et al. 2018); y hasta el 30 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en etapa temprana desarrollaran enfermedad metastásica en los siguientes meses o años (Tosello et al. 2018).

El CMM es una condición incurable y se estima que la tasa de SG hasta los 5 años es de aproximadamente 27 % con una mediana de dos a tres años; la cual varía según las características clínicas de las pacientes (F. Cardoso et al. 2020; Eng et al. 2016; Zheng et al. 2020). Incluso, esta expectativa de vida puede ser menor a un año¹ en pacientes con CMM que ya han recibido 3 líneas de quimioterápicos (Kazmi et al. 2020). Asimismo, el 62 % de las pacientes con CMM tienen afectación visceral (hígado, pulmón o pleura), que puede comprometer el funcionamiento normal de los órganos y las pacientes pueden

¹ Mediana de SG estimada de 9.1 meses (IC 95 %: 6.3, 15.4) en 80 pacientes que recibieron capecitabina como tercera línea y 9.8 (IC 95 %: 8.3, 12.8) en 134 pacientes que recibieron gemcitabina en tercera línea.

presentar una “crisis visceral” (GEICAM - Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama 2015). La crisis visceral es una disfunción orgánica severa², con alto riesgo de mortalidad y rápida progresión de la enfermedad (Sánchez R. et al. 2018).

El objetivo del tratamiento del CMM es prolongar la supervivencia, disminuir los síntomas y complicaciones asociadas al cáncer, y mejorar la calidad de vida de las pacientes. La mayoría de las pacientes con CMM se tratan principalmente con terapia sistémica que puede incluir quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida o alguna combinación de estas (American Cancer Society 2021). Aunque existen diferentes opciones de tratamiento para las mujeres con CMM; los cuales toman en cuenta el fenotipo molecular, la edad y el estado menopáusico; la quimioterapia sigue siendo fundamental para el tratamiento de la mayoría de las pacientes (Twelves et al. 2017). Esto debido a que el tratamiento quimioterápico se puede brindar desde el inicio de la fase metastásica en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o que presentan crisis visceral, para un control rápido de los síntomas, y también como última línea de tratamiento en las pacientes con refractariedad a la terapia hormonal o dirigida (Mayer I. 2021; NCCN 2021a).

Actualmente, el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021) cuenta con antraciclinas, taxanos y capecitabina como agentes quimioterápicos para el tratamiento de pacientes con CMM. No obstante, un grupo de pacientes no responden favorablemente a ninguna de las terapias descritas (aunque no se tiene un reporte exacto de la frecuencia de estos casos), presentando una neoplasia bastante avanzada con refractariedad a todos los agentes quimioterápicos disponibles. Por este motivo, es necesario evaluar otras alternativas de tratamiento eficaces y seguras para esta población.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de ixabepilona, comparada con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con CMM, resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Ixabepilona

Ixabepilona (Ixempra®) es un análogo semisintético de la epotilona que actúa estabilizando los microtúbulos; evitando así la mitosis y causando la detención del crecimiento en las células cancerosas (LiverTox 2017). Ixabepilona es un agente antineoplásico derivado de la myxobacteria *Sorangium cellulosum* (Cragg y Newman 2013), que tiene cierta similitud con los taxanos en la orientación y estabilización de los microtúbulos. Sin embargo, a

² Por ejemplo: linfangitis pulmonar con compromiso respiratorio, mieloptisis con necesidad de transfusión, meningitis carcinomatosa, metástasis hepáticas asociado a signos de falla hepática.

diferencia de los taxanos, ixabepilona tiene baja susceptibilidad a múltiples mecanismos de resistencia a los medicamentos (Wartmann y Altmann 2002).

Ixabepilona en monoterapia fue autorizado, en el 2007, por la FDA para el tratamiento de pacientes con CMM o localmente avanzado resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina (población de interés para el presente dictamen); o en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con CMM o localmente avanzado resistente a antraciclinas y taxanos. La aprobación de ixabepilona como monoterapia se sustentó en los resultados de un ensayo clínico de fase II (NCT00080262) (FDA 2007b; Perez et al. 2007).

El esquema de tratamiento recomendado según etiqueta es 40 mg de ixabepilona por cada m² de superficie corporal³, administrado por infusión intravenosa cada tres semanas. Los EA más frecuentes descritos son: neuropatía sensorial periférica, fatiga, astenia, mialgia, artralgia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, mucositis, diarrea y dolor músculo esquelético. Los EA hematológicos más frecuentes son: neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los pacientes que reciben ixabepilona deben tener un monitoreo constante de neuropatías y otras toxicidades. Estas deben controlarse con ajustes de dosis o incluso discontinuar el tratamiento dependiendo del grado de toxicidad, según se señala en la etiqueta aprobada por FDA (FDA 2010).

Por otro lado, la EMA no autorizó la comercialización de ixabepilona (Ixempra®) para el tratamiento de pacientes con CMM o localmente avanzado. El comité evaluador de la EMA consideró que los beneficios de ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama no superaban los riesgos de aparición de eventos adversos, particularmente, el riesgo de desarrollar neuropatía (daño a las células nerviosas), un efecto secundario serio y comúnmente reportado en las pacientes con CMM que recibieron ixabepilona (EMA 2008).

En Perú, en el 2013, la DIGEMID evaluó la eficacia y seguridad de ixabepilona para determinar su inclusión en la Lista Complementaria al PNUME para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. El equipo técnico de la DIGEMID optó por no recomendar la inclusión de ixabepilona en la Lista Complementaria porque la evidencia disponible no demostraba que ixabepilona tuviera impacto significativo en la SG, comparado con las alternativas disponibles en el PNUME, para el tratamiento de pacientes con CMM. Además, señaló que ixabepilona mostró un perfil de seguridad desfavorable (DIGEMID 2013).

Según la DIGEMID, ixabepilona cuenta con registro sanitario para las presentaciones de 15 y 45 mg (ver Tabla 3).

³ El área de superficie corporal (ASC), es la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano. El cálculo de la ASC (m²) se obtiene de la siguiente forma: $\sqrt{\text{peso}(kg) \times \text{talla}(cm) / 3600}$

Tabla 3. Características y costos de ixabepilona según DIGEMID

Registro sanitario/ Fecha Vencimiento	Nombre comercial	Laboratorio fabricante	Titular del Registro Sanitario	Unidad	Costo unitario (*)	Costo de Tratamiento por 3 meses (**)
EE02037 14/2/2023	Ixempra®	Baxter oncology gmbh.	Laboratorios Biopas S.A.C	Vial x 45 mg	S/ 6165.32	S/ 49,322.56
EE02039 14/2/2023	Ixempra®	Baxter oncology gmbh.	Laboratorios Biopas S.A.C	Vial x 15 mg	S/ 1706.92	S/ 34,138.40

(*) El costo presentado fue obtenido del observatorio de precios de DIGEMID y se seleccionó el de costo: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/> (fecha de acceso 21/07/2021).

(**) El costo de tratamiento está basado en una dosis general de 40 mg/m² cada tres semanas, considerando una superficie corporal de 1.7 m², para un periodo de 3 meses o cuatro ciclos de tratamiento (basado en la mediana del tiempo de tratamiento del estudio de Pérez et al. 2007); se requeriría 4 dosis de 68 mg de ixabepilona para tres meses.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura científica con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ixabepilona en pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1.

La búsqueda sistemática se realizó en las principales bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC); incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), la Base Regional de Informes de evaluación de tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y American Society of Clinical Oncology (ASCO). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en la página web de registro de EC de ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (<https://clinicaltrials.gov/>) para identificar EC en curso o de resultados que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica, pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la población y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH⁴, así también términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

⁴ Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

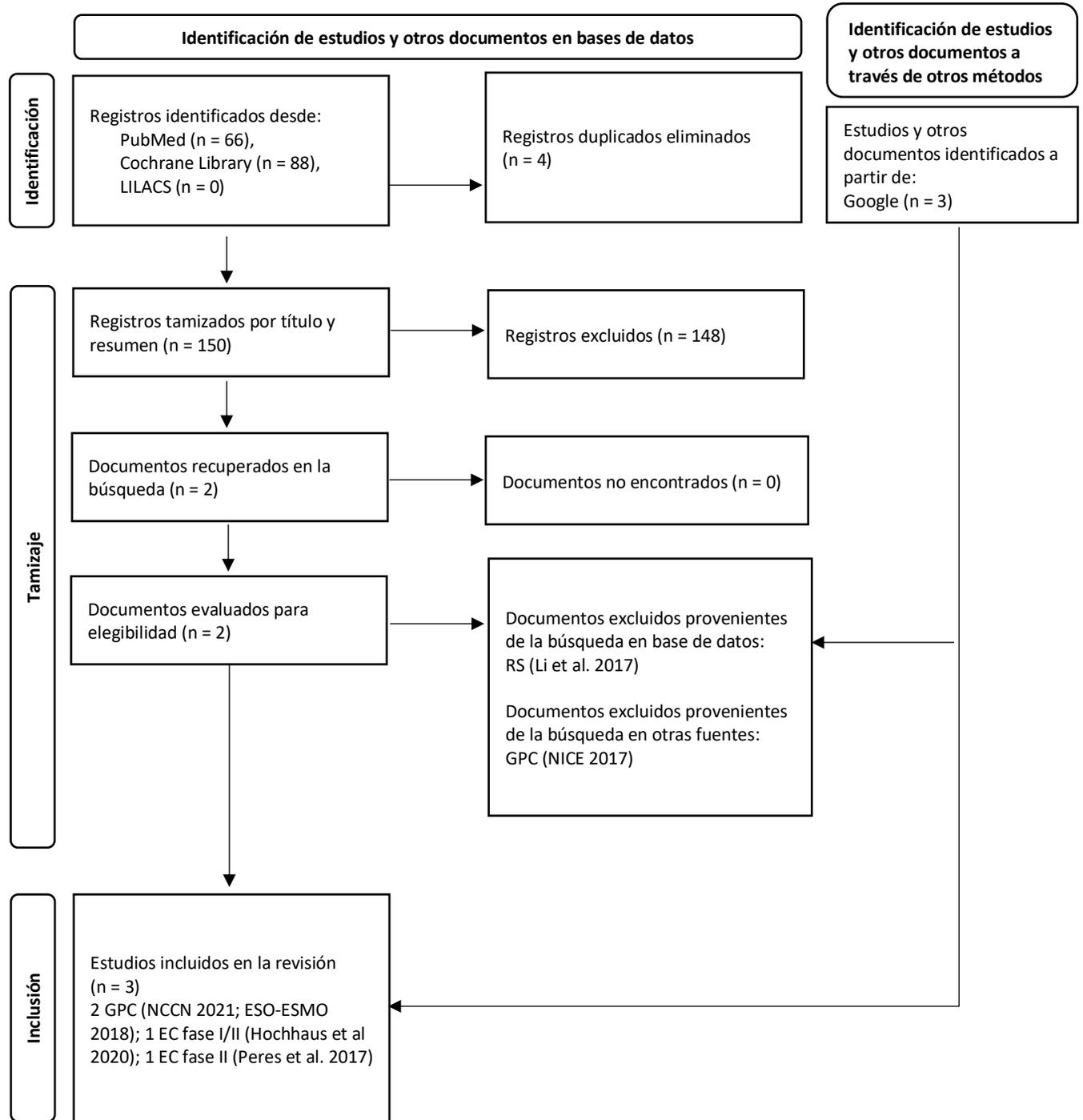
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>).

La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega e independiente; y consistió en la evaluación de los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO. Esta primera fase permitió preseleccionar aquellos documentos que serían evaluados a texto completo. La segunda fase fue realizada por un único evaluador; y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura N° 1).

Se incluyeron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin meta-análisis y ECA de fase III, que respondieran a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. La selección se limitó a estudios en inglés y español. Es importante señalar que, al no identificar ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección para incluir: ECA de fase II y estudios observacionales comparativos que evaluaran la pregunta PICO de interés. Adicionalmente, se incluyó el estudio pivotal con el que se logró la aprobación de ixabepilona ante la FDA.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EC: ensayo clínico; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ESO-ESMO: European School of Oncology - European Society for Medical Oncology.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica con respecto al uso de ixabepilona como tratamiento de pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1. A continuación, se presenta la evidencia incluida siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “Breast Cancer. Versión 5.2021” (NCCN 2021a).
- European School of Oncology (ESO). European Society for Medical Oncology (ESMO). “5th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)” (F. Cardoso et al. 2020).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguiente GPC fue excluida por no brindar recomendaciones para la población objetivo del presente dictamen: pacientes con CMM resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Advanced breast cancer: diagnosis and treatment” (NICE 2017).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Esta RS fue excluida porque la población de estudio no corresponde a la población objetivo del presente dictamen. Esta RS evaluó el uso de ixabepilona en pacientes con CMM en general, y no para los casos con resistencia a todas las líneas de tratamiento (antraciclinas, taxanos y capecitabina). Asimismo, las comparaciones realizadas en la RS difieren de la comparación de interés del presente dictamen.

- Li J. et al., 2017. “Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer” (Li, Ren, y Sun 2017).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron ETS relacionadas a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Pérez E. et al., 2007. “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” (Perez et al. 2007).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “Breast Cancer. Version 8.2021”
(NCCN 2021a)

Esta guía fue desarrollada por la NCCN para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. La NCCN basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en cuatro categorías (1⁵, 2A⁶, 2B⁷ y 3⁸) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros de la guía.

Recomendaciones

La guía recomienda que los pacientes con cáncer de mama recurrente o estadio IV (metastásico), HER 2 negativo, reciban terapia sistémica con diferentes regímenes. Entre los “regímenes de preferencia” se encuentran las antraciclinas, los taxanos, la capecitabina,

⁵ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

⁶ Categoría 2A: Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

⁷ Categoría 2B: Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada.

⁸ Categoría 3: Basado en cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo en la NCCN de que la intervención es apropiada.

entre otros (e.g. gemcitabina, vinorelbina). Asimismo, describe una lista de “otros regímenes”, distintos a los de preferencia, entre los que se encuentran otros agentes quimioterápicos (e.g. ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel, y epirubicina) e ixabepilona (recuadro BINV-Q de la guía de NCCN) (Recomendación: categoría 2A).

La guía de la NCCN hace referencia al estudio fase II de etiqueta abierta sin grupo comparador desarrollado por Pérez et al., 2007 (Perez et al. 2007), como evidencia relacionada al uso de ixabepilona como parte de la lista de medicamentos “otros regímenes” recomendados. Cabe precisar que este estudio también se incluyó como parte del presente dictamen y se evaluará a detalle en la sección de *Ensayos clínicos*.

Por otro lado, la guía no solo recomienda el uso subsecuente de medicamentos sistémicos, sino también menciona que se puede ofrecer, al paciente con cáncer de mama recurrente o metastásico, la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos (Recomendación: categoría 2A). No se precisa la evidencia de soporte. La guía señala que luego de cada reevaluación del tratamiento en curso y de la línea subsecuente (valorando el riesgo-beneficio, el estado funcional del paciente y las preferencias del paciente), considerar no brindar más terapia citotóxica y continuar con la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos siguiendo las pautas establecidas en la guías de la NCCN para la terapia de soporte (NCCN 2021c; 2021b).

Análisis crítico

Sobre los medicamentos recomendados para la terapia sistémica, no se precisa el orden ni el número de líneas de tratamiento que pueden brindarse (preferentes y no preferentes), siendo ixabepilona parte de los regímenes no preferentes. La guía deja a criterio clínico, junto con la preferencia del paciente, la elección de la terapia subsecuente y el número de líneas a recibir, recomendando considerar el estado funcional del paciente y el riesgo-beneficio de continuar con una terapia sistémica adicional.

Si bien la guía no describe un orden secuencial para el uso de estos tratamientos, señala que en caso de que la paciente presente progresión o toxicidad inaceptable a la primera línea de terapia sistémica, se puede cambiar a una terapia sistémica alternativa (dentro de las listadas por NCCN en el recuadro BINV-Q de la guía). Además, refiere que la mayoría de las pacientes serán candidatas a múltiples líneas de terapia sistémica (no especifica cuántas); y que, en cada evaluación para la siguiente línea de tratamiento, los médicos deben evaluar el riesgo y los beneficios de una línea adicional de terapia sistémica, el estado funcional del paciente y la preferencia del paciente a través de un proceso de toma de decisiones compartido. Así, recomienda considerar no continuar con la terapia citotóxica y, en su lugar, brindar cuidados paliativos. Para esta última recomendación, no se precisa la evidencia de soporte, aunque según el grado de recomendación, se basaría en evidencia

de bajo nivel (e.g. opinión de expertos) pero con un consenso uniforme del panel elaborador de que la intervención es apropiada.

Sobre la metodología, la GPC presenta algunas limitaciones como: la falta de una descripción de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos. Por ello, al no describir los criterios para la selección de la evidencia, no es posible valorar las características y/o razones de por qué ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia; por tal motivo, se incrementa el riesgo de sesgo de la selección de la evidencia. Por otra parte, la falta de revisión externa por pares, previo a la publicación de la guía. Esto no permite que la calidad de la guía sea evaluada por un grupo independiente y se tenga retroalimentación sobre las recomendaciones.

Con respecto a los conflictos de interés, ninguno de los de 47 miembros⁹ del panel de elaboración de la GPC declararon tener conflicto de interés con Bristol-Myers Squibb Pharma, compañía farmacéutica que produce ixabepilona. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la NCCN (<https://www.nccn.org>).

European School of Oncology (ESO). European Society for Medical Oncology (ESMO) – “5th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)” (F. Cardoso et al. 2020)

Esta GPC fue desarrollada conjuntamente por la ESO y por la ESMO para el manejo de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico y ha sido respaldada por varias organizaciones oncológicas internacionales¹⁰. La guía se desarrolló siguiendo los lineamientos establecidos por ESMO (ESMO [Internet] 2020). Para ello, se elaboraron recomendaciones (en primera instancia); que se sometieron a evaluación y consenso en la 5ª Conferencia internacional de consenso de cáncer de mama avanzado (*5th International Consensus Conference for Advanced breast Cancer*). Se indica que la guía utilizó el sistema adaptado de la *Infectious Diseases Society of America-United State Public Health Service Grading System* para la evaluación del nivel de evidencia y grados de recomendación. Este sistema clasifica la evidencia en 5 niveles (I, II, III, IV y V) siendo “I” el de mayor nivel de la evidencia; y los grados de recomendación también se clasificaron en 5 niveles, siendo A: fuertemente recomendado y E: no recomendado.

⁹ Declaración de conflictos de interés del panel de la guía de la NCCN 8.2021: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-panels-and-disclosure/disclosure-panels-details-page?MeetingId=0&GroupId=605>

¹⁰ 1. *European Society of Breast Cancer Specialists*, 2. *European Society for Radiotherapy and Oncology*, 3. *European Society of Gynaecological Oncology*, 4. *Union for International Cancer Control*, 5. *Senologic International Society/International School of Senology*, 6. *Federación Latino-Americana de Mastología*, 7. *European Oncology Nursing Society*, 8. *European Society of Surgical Oncology*, 9. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.*, 10. *International Society of Geriatric Oncology*, y 11. *American Society of Clinical Oncology*.

Recomendaciones

La guía recomienda el uso secuencial de tratamientos con quimioterápicos en pacientes con CMM (recomendación I/A, 96 %), entre los que menciona a las antraciclinas, los taxanos, la capecitabina, vinorelbina, gemcitabina y agentes basados en platino. Se recomienda inicialmente el uso de antraciclinas o taxanos (recomendación I/A, 71 %).

Asimismo, refiere que en pacientes pretratados con antraciclinas y taxanos, se debe brindar preferentemente capecitabina o vinorelbina; otras opciones adicionales incluyen gemcitabina, agentes basados en platino u otros taxanos y antraciclinas (recomendación I/A, 77 %). No se menciona el uso de tratamientos sistémicos subsecuentes a capecitabina y los otros quimioterápicos descritos. Se debe precisar que en esta versión de la guía no se describe la evidencia de soporte para estas recomendaciones, los autores señalan que solo presentan la descripción de la evidencia que respaldan los nuevos tratamientos recomendados.

La guía de la ESO-ESMO recomienda en pacientes con CMM cuyo tratamiento activo (quimioterapia) no sea capaz de controlar la enfermedad metastásica; y la toxicidad de las opciones de tratamiento restantes superen sus beneficios, ofrecer los cuidados paliativos e iniciar conversaciones sobre el cuidado al final de la vida con las pacientes (nivel de evidencia V: opinión de expertos, grado de recomendación A¹¹, 96 % de consenso).

Los elaboradores de la guía señalaron que el objetivo de la mejor terapia de soporte es mitigar el dolor y otros síntomas de la enfermedad metastásica, cuya administración debería brindarse luego de una conversación con la paciente (y miembros de la familia o amigos, si la paciente está de acuerdo) sobre la atención al final de la vida.

Análisis crítico

La población señalada en esta recomendación incluye a la población de interés del presente dictamen preliminar: pacientes con CMM resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

Cabe mencionar que, para las recomendaciones de uso de quimioterápicos como antraciclinas, taxanos y capecitabina no se precisa, en esta versión de la guía, cual es la evidencia de respaldo. Esto fue debido a que son recomendaciones que se mantuvieron desde versiones anteriores, y para esta versión se siguen recomendando. Cabe señalar que estos tratamientos recomendados por la ESO-ESMO son similares a los utilizados en EsSalud y fueron utilizados por de la población objetivo del dictamen (antraciclinas, taxanos y capecitabina).

¹¹ Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

Sobre la metodología, esta GPC utiliza métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia; sin embargo, no se describe los criterios utilizados para la selección de la evidencia que sostienen a las recomendaciones. De este modo, no es posible valorar las características y/o razones de por qué ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia. Finalmente, no se describe una revisión de la guía por pares externos antes de su publicación, solo se refiere que se revisó internamente por un miembro del comité directivo de guías de la ESMO que no forma parte del panel de autores. Esta falta de revisión externa podría disminuir la calidad de la guía puesto que no ha sido evaluada de manera imparcial por un grupo independiente.

Por otro lado, el financiamiento de la guía estuvo a cargo de la ESMO y, según lo declarado, no se recibieron apoyos económicos externos. En relación al conflicto de interés, 6 de los 46 miembros del panel declararon tener vínculos con Bristol-Myers Squibb Pharma, compañía farmacéutica que produce ixabepilona, por haber sido consultores o haber recibido subvenciones económicas para investigación. No obstante, considerando que no se incluye a ixabepilona como alternativa de tratamiento para los pacientes con CMM, este potencial conflicto de interés no afectaría a las recomendaciones brindadas. Aunque no se mencione de forma explícita, es posible que ixabepilona no forme parte de los medicamentos recomendados dentro de esta GPC europea, debido a que la EMA no autorizó la comercialización de ixabepilona dentro del sistema de salud de Reino Unido, por problemas con la seguridad de dicho medicamento.

ii. Ensayo clínico

**Pérez E. et al., 2007. “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” (Perez et al. 2007)
(Clinicaltrial.gov: NCT00080262)**

Este es un EC de fase II, multicéntrico y sin grupo de comparación, con el que se logró la aprobación de comercialización de ixabepilona por parte de la FDA. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos terapéuticos de ixabepilona en el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina. El estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb Pharma, la compañía farmacéutica que produce ixabepilona.

Se incluyeron a mujeres adultas con CMM o cáncer de mama localmente avanzado resistente a antraciclinas (doxorubicina o epirubicina), taxanos (paclitaxel o docetaxel) y capecitabina. Los autores consideraron necesario que las pacientes tengan al menos una lesión medible radiográficamente, según lo evaluado por el investigador. Se excluyeron

pacientes que recibieron previamente el quimioterápico epotilona, pacientes elegibles para tratamiento con trastuzumab, terapia hormonal basado en la positividad para la proteína HER-2 o pacientes con neuropatía de grado ≥ 2 (según la *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* versión 3.0). Las pacientes seleccionadas recibieron, ixabepilona en dosis de 40 mg/m² administrada como infusión intravenosa de tres horas, cada tres semanas (21 días).

Los desenlaces de relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen fueron la SG y los EA. Cabe resaltar que, la SG fue evaluada como un desenlace secundario y que no se evaluó la calidad de vida.

Resultados

Se incluyeron a 126 pacientes entre 30 y 78 años de edad con una mediana de 51 años. El 96 % de ellas presentó un puntaje de *Karnofsky status* >80 (equivalente a ECOG 0-1), que recibieron una mediana de cuatro ciclos de tratamiento (rango de 1 a 16 ciclos).

Sobrevida global: La mediana de SG fue de 8.6 meses (IC 95 %: 6.9 - 11.1 meses).

Seguridad: Se reportó una muerte relacionada con el tratamiento. Este paciente desarrolló shock séptico en asociación con neutropenia de grado 4 (EA serio o EA potencialmente mortal o incapacitante). Asimismo, se notificaron EA de grado 4 en 34 % (43 de 126) de la población de estudio. Los EA no hematológicos de grado 4 (2.4 %) fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga, astenia, estomatitis y mucositis; y los EA de tipo hematológico de grado 4 (31.7 %) fueron neutropenia (79 %), leucopenia (90 %), trombocitopenia (44 %) y anemia (84 %). Los EA grado 1, 2 y 3 más frecuentemente reportados fueron neuropatía sensorial periférica (60 %), fatiga/astenia (50 %), mialgia/artralgia (49 %), alopecia (48 %) y náuseas (42 %).

En referencia a la neuropatía, este es uno de los EA más frecuentes (60 % para todos los grados) relacionado al tratamiento y cuya incidencia ocurre desde el primer ciclo de tratamiento con ixabepilona. La neuropatía de grado 1 o 2 fue reportada en el 49 % (62 de 126) de las pacientes y la neuropatía de grado 3 o 4 fue reportada en el 14 % (18 de 126) de las pacientes. Cuatro de estos pacientes no tuvieron resolución documentada de la neuropatía a pesar de la reducción o discontinuación del tratamiento. Por este motivo, 2 de estos pacientes tuvieron que recibir, adicionalmente, terapia neurotóxica para tratar dicha neuropatía.

Sobre la discontinuación del tratamiento, catorce pacientes (11 %) discontinuaron la terapia con ixabepilona debido a EA; 7 de ellos (6 %) a consecuencia de neuropatía sensorial periférica.

Análisis crítico

Una de las limitaciones de este estudio es el sesgo de reporte de resultados. Esto se debe a que no se reportan en la publicación del estudio los EA serios o el número total de muertes ocurridas. Es importante mencionar que los resultados de este estudio tampoco están publicados en ClinicalTrial.gov y que el protocolo del estudio no se encuentra disponible. Esto último no permite examinar con más detalle si se publicaron todos los resultados evaluados según el protocolo o conocer si ocurrieron algunas violaciones al mismo al incluir sujetos con características distintas a la establecidas (por ejemplo, haber recibido otros medicamentos adicionales); asimismo, la falta del reporte de EA serios o el número de muertes ocurridas en el estudio se relaciona con el reporte selectivo de datos que podría favorecer al fármaco evaluado en dicho estudio, por lo cual se tendría información incompleta para la evaluación del mismo. A esto se le suma el potencial conflicto de interés debido a que 8 de los 11 autores declararon tener vínculos con la empresa productora de ixabepilona (Bristol-Myers Squibb Pharma) y que el estudio haya sido financiado por la misma compañía.

Otra importante limitación de este estudio y que también afecta su validez interna es la falta de grupo de control. Por tal motivo, los resultados observados en la SG no pueden atribuirse al tratamiento con ixabepilona porque el efecto observado en los pacientes podría deberse a otras causas como el efecto placebo, la naturaleza de la enfermedad o el azar. Es decir, sin un grupo control no se puede determinar la causalidad entre el uso de ixabepilona y el efecto observado.

De este modo, los resultados de este estudio no permiten determinar que ixabepilona es superior a la mejor terapia de soporte en términos de eficacia y seguridad; no obstante, nos orientan sobre el perfil de seguridad del medicamento. Al respecto, los datos de los EA muestran una alta incidencia de EA de grado 4 (34 %), 11 % de discontinuación del tratamiento y una muerte relacionada al uso del medicamento que ponen en riesgo la seguridad del paciente.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible con relación a la eficacia y seguridad del uso de ixabepilona, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1. Los desenlaces de interés fueron la SG, la calidad de vida y los EA.

Las características de la población objetivo del presente dictamen hacen que la disponibilidad de tratamientos y evidencia científica sea limitada. Siendo la población objetivo: pacientes con enfermedad oncológica en estadio avanzado (CMM) y resistente a múltiples fármacos (antraciclinas, taxanos y capecitabina), existen muy pocas alternativas de tratamiento que sean seguras y brinden calidad de vida al paciente. Asimismo, es de esperarse que existan pocos estudios para una población con características tan específicas. En ese sentido, se optó por ampliar la selección de la evidencia e incluir un ECA de fase II, lo cual nos permite tener datos útiles para evaluar la seguridad de ixabepilona.

Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica hasta julio de 2021 que respondiera a la pregunta PICO de interés. También se revisaron GPC y ETS que brindaran información relevante con respecto a la pregunta PICO. Tras la búsqueda de la literatura, se identificaron dos GPC desarrolladas por la NCCN (NCCN 2021a) y la ESO-ESMO (F. Cardoso et al. 2020); y un EC de fase II publicado por Perez et al. en 2007 con el que se logró la aprobación de comercialización por parte de la FDA (Perez et al. 2007).

Sobre las GPC, ambas recomiendan brindar quimioterápicos (NCCN) o cuidados paliativos (NCCN y ESMO) en pacientes con CMM que han recibido varias líneas de quimioterápicos (incluye a la población objetivo del dictamen). La NCCN (NCCN 2021a) recomienda una serie de medicamentos clasificados como preferentes y no preferentes. Los quimioterápicos forman parte de ambos grupos e ixabepilona está dentro de los no preferentes. Sobre el uso de estos medicamentos, si bien señala que los pacientes con CMM podrían recibir múltiples líneas, no precisa el número de líneas a brindar o el orden de uso de estos tratamientos. Asimismo, la NCCN recomienda que se considere no continuar con la terapia sistémica citotóxica y ofrecer, al paciente con CMM que ha recibido varias líneas de quimioterápicos, la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos.

Por su parte, la guía de la ESO-ESMO (F. Cardoso et al. 2020) recomienda la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos, en la población objetivo del presente dictamen. Luego de recomendar el uso de capecitabina y otros quimioterápicos similares en pacientes que recibieron previamente antraciclinas y taxanos, no describe una siguiente opción de

tratamientos con quimioterápicos u otros fármacos. Así, recomienda el uso de la mejor terapia de soporte, con el objetivo de mitigar el dolor y otros síntomas de la enfermedad metastásica. En este sentido, señala que cuando el tratamiento activo ya no es capaz de controlar la enfermedad metastásica potencialmente mortal, y las toxicidades de las opciones restantes superan los beneficios; los médicos y otros miembros del equipo de atención médica deben iniciar conversaciones con el paciente (y miembros de la familia / amigos, si el paciente está de acuerdo) sobre el cuidado al final de la vida. De esta forma, para las pacientes con CMM y resistente a múltiples líneas de tratamiento se recomienda brindar la mejor terapia de soporte basada en cuidados paliativos para el final de la vida puesto que son pacientes con una enfermedad bastante avanzada, incurable y con limitadas opciones de tratamiento, como lo es la población objetivo del dictamen.

Adicionalmente, es relevante mencionar que, el 9 de diciembre de 2008, el grupo NICE reportó en su página web que suspendió la elaboración de la ETS de ixabepilona (NICE 2021). Esto sucedió porque el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA emitió una opinión en contra de la comercialización de ixabepilona para el CMM o localmente avanzado porque consideró que los beneficios de ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama no superaban los riesgos identificados. Dentro de los riesgos identificados por la EMA, se señala el riesgo de desarrollar neuropatía (daño a las células nerviosas), un efecto secundario serio y comúnmente reportado en las pacientes con CMM que recibieron ixabepilona (EMA 2008). Hasta la fecha, NICE ni la EMA no han emitido otro comunicado relacionado a este tema (NICE 2021; EMA 2021).

En relación al EC fase II, este estudio, sin grupo control, evaluó el uso de ixabepilona en pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina (población objetivo del dictamen). Este estudio reportó una mediana de SG de 8.6 meses (IC 95 %: 6.9 - 11.1 meses), pero no evaluó la calidad de vida. Sobre la seguridad, los resultados mostraron que el 34 % de los pacientes incluidos presentó EA de grado 4 (discapacitante o con riesgo para la vida), principalmente relacionados a neuropatía sensorial periférica. Asimismo, el estudio reportó una muerte relacionada al tratamiento con ixabepilona asociada a EA, en este caso shock séptico y neutropenia de grado 4. Además, el 11 % de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a EA. Cabe precisar que a la fecha no se disponen de los resultados de este estudio en ClinicalTrials.gov que permita evaluar en detalle todos los EA serios que se presentaron¹². De este modo, la evidencia procedente de este EC fase II, ponen de manifiesto el riesgo considerable del uso de ixabepilona para la seguridad del paciente.

¹² Novel Epopilone (BMS-247550) in Patients With Metastatic Breast Cancer (MBC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00080262>

Una limitación de este estudio es el sesgo de reporte de resultado, puesto que no se presentan en la publicación el número de EA serios o el número total de muertes ocurridas. Así, el reporte selectivo de datos proporcionaría información incompleta de los resultados del estudio que podrían favorecer a ixabepilona. A ello se suma el potencial conflicto de interés, debido a que este EC fase II fue financiado por la compañía farmacéutica productora de ixabepilona y que 8 de los 11 autores declararon haber recibido financiamientos u honorarios de esta misma compañía. Otra limitación importante de este estudio es la falta de grupo control que no permite determinar causalidad entre el efecto observado en la sobrevida y el uso de ixabepilona. De esta forma, la evidencia procedente del EC de fase II es insuficiente para suponer que ixabepilona es más eficaz y seguro que la mejor terapia de soporte dada la falta de grupo control; por lo cual, sería necesario tener evidencia procedente de ECA fase III que evalúen la eficacia y seguridad comparativa de ixabepilona frente a la mejor terapia de soporte, para la población de interés del presente dictamen.

Es importante mencionar que la aprobación de comercialización de ixabepilona para pacientes con CMM resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina por parte de la FDA se basó solo en el EC de fase II (descrito previamente) y no se presentó, posteriormente, evidencia de ECA de fase III que respalden estos datos. La FDA aprobó la comercialización de ixabepilona en el año 2007, autorizando su uso en monoterapia o en combinación con capecitabina (FDA 2007a). El uso de ixabepilona como monoterapia está dirigido a pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina (población objetivo del presente dictamen). En la carta de aprobación de uso¹³, la FDA señaló que la compañía farmacéutica productora de ixabepilona se compromete a presentar los resultados completos de los EC que respaldan el uso de ixabepilona como terapia combinada, sin embargo, no se hace mención de posteriores estudios que respalden el uso de ixabepilona como monoterapia. Es importante resaltar que los EC fase II, como en el que se basa la aprobación de ixabepilona como monoterapia, solo tienen análisis de carácter exploratorio, los que deben ser confirmadas en futuros ECA de fase III. A la fecha, no se ha desarrollado ni publicado un ECA fase III que confirme los resultados encontrados el EC de fase II, ni que permita determinar si ixabepilona es eficaz y seguro para las pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

Por otra parte, ixabepilona no cuenta con autorización de uso por parte de la EMA. En el 2009, la EMA emitió un comunicado donde explicaba que la empresa farmacéutica (Bristol-Myers Squibb Pharma) retiraba su solicitud de autorización de comercialización de ixabepilona (Ixempra®). La EMA informó que al momento del retiró de la solicitud, la evaluación había concluido y el CHMP de la EMA había emitido una opinión negativa donde

¹³Food and Drug Administration. Approval Letter. NDA 22-065. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065s000_Approv.pdf

recomendaba la no autorización de comercialización de ixabepilona como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico por motivos de seguridad (EMA 2008). La principal preocupación del CHMP fue que los beneficios de ixabepilona no superaban los riesgos; tal como el riesgo de que los pacientes desarrollen neuropatía sensorial periférica (daño a las células nerviosas); el cual fue un EA serio y común en los pacientes con CMM que recibieron ixabepilona (European Medicines Agency, 2009). Posteriormente, la compañía farmacéutica presentó una apelación adjuntando nueva evidencia de soporte; sin embargo, durante este proceso de apelación, la compañía farmacéutica decidió retirar la solicitud de comercialización por considerar que el comité evaluador de la EMA no cambiaría su apreciación sobre el balance riesgo-beneficio de ixabepilona (solicitud N° EMEA/H/C/000930, fecha de retiro: 18/03/2009) (EMA 2009). De esta forma, hasta el desarrollo del presente dictamen, la EMA no ha aprobado el uso de ixabepilona debido a que el balance riesgo-beneficio es desfavorable para las pacientes con CMM.

Por otro lado, en Perú, un informe realizado por la DIGEMID considera que ixabepilona presenta un perfil de seguridad desfavorable, por lo cual la DIGEMID optó por no incluir ixabepilona dentro de la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásica del PNUME (DIGEMID 2013). Al respecto, la DIGEMID evaluó las referencias disponibles respecto a la monoterapia y terapia combinada con ixabepilona; e incluyó el EC de fase II para la evaluación de ixabepilona como monoterapia en pacientes con CMM. Así, la DIGEMID concluye que ixabepilona no presenta un impacto significativo sobre la SG en comparación a las alternativas de medicamentos ya existentes en el PNUME presentando un perfil de seguridad desfavorable. Esto concuerda con la decisión de la EMA de no autorizar la comercialización de este medicamento y con lo reportado en el estudio pivotal sobre la seguridad de ixabepilona.

Por otra parte, es importante considerar la condición avanzada de la población objetivo del dictamen. Esta población se trata de pacientes con CMM con resistencia a múltiples líneas de quimioterápicos. Como se describió anteriormente, la expectativa de vida para las pacientes con CMM es de aproximadamente 2 a 3 años (F. Cardoso et al. 2020; Eng et al. 2016; Zheng et al. 2020), sin embargo, en pacientes con CMM que ya han recibido tres líneas de quimioterápicos, la esperanza de vida es menor a un año (Kazmi et al. 2020). En ese sentido, es necesario que las opciones de tratamientos que puedan recibir estas pacientes maximicen su sobrevida y calidad de vida. No obstante, el eventual uso de ixabepilona, cuya eficacia en la SG y calidad de vida es incierta, podría acentuar la ocurrencia de EA de grado 4 que disminuyan la calidad de vida de estos pacientes.

Por lo expuesto, considerando que: i) dado que no se cuenta con ECA fase III, la eficacia y seguridad de ixabepilona es incierta, ii) el EC fase II que evalúa ixabepilona en pacientes

con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina (población objetivo del dictamen) muestra un 34 % de EA de grado 4, iii) los EA reportados en el EC fase II y que motivaron la no aprobación de ixabepilona por parte de la EMA, podrían representar un riesgo para la población objetivo del dictamen, considerando que se encuentra en un estado avanzado de la enfermedad, con resistencia a múltiples fármacos y cuya esperanza de vida es corta, iv) ambas GPC recomiendan brindar quimioterápicos (NCCN) o cuidados paliativos (NCCN y ESO-ESMO) en pacientes con CMM resistente a varias líneas de tratamiento. Adicionalmente, solo la NCCN considera a ixabepilona dentro de los medicamentos no preferentes junto a otros quimioterápicos; pero, no precisa el orden en que deben brindarse los fármacos preferentes o no preferentes, y v) dada la incertidumbre en la relación de riesgo-beneficio con ixabepilona, en comparación con la mejor terapia de soporte (quimioterapia y cuidados paliativos), la aprobación de uso de este medicamento en EsSalud no sería una decisión costo-oportuna, considerando que existe incertidumbre respecto a la eficacia de ixabepilona en términos de SG y calidad de vida, y además existe preocupación por los EA grado 4 que motivaron que la EMA no lo aprobara. No existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio clínico de ixabepilona, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con CMM, resistentes a antraciclinas, taxanos y capecitabina con ECOG 0-1; más aún cuando los riesgos de aparición de EA grado 4 y de muerte podrían superar sus beneficios.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible hasta julio de 2021 sobre la eficacia y seguridad de ixabepilona como terapia para pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con ECOG 0-1.
- Luego de la búsqueda sistemática, se identificaron dos GPC elaboradas por la NCCN y por la ESO-ESMO y un ensayo clínico de fase II (NCT00080262).
- Sobre las GPC, la NCCN señala que la mayoría de pacientes serán candidatos a múltiples líneas de terapia sistémica en función de su estado funcional; sin embargo, no especifica el número de líneas tratamiento a brindar. Dentro estos tratamientos señalan algunos como preferentes (antraciclinas, taxanos, capecitabina, gemcitabina y vinorelbina) y a otros como no preferentes (otros quimioterápicos e ixabepilona).
- La NCCN y la ESO-ESMO recomiendan la terapia paliativa. La NCCN recomienda que se considere no continuar con la terapia sistémica citotóxica y ofrecer la terapia paliativa en paciente con CMM que ha recibido varias líneas de quimioterápicos. La ESO-ESMO recomienda la terapia paliativa en pacientes con CMM cuyo tratamiento activo (e.g. quimioterapia) ya no sea capaz de controlar la enfermedad metastásica y la toxicidad supere los beneficios.
- El ensayo clínico de fase II, sin grupo control, evaluó el efecto de ixabepilona en la SG y la seguridad en pacientes con CMM resistente a antraciclina, taxanos y capecitabina. Debido al sesgo de reporte de resultados y, principalmente, la falta de grupo control, no se puede establecer una relación causal entre los resultados observados y el tratamiento con ixabepilona. Por lo tanto, no se puede determinar la eficacia comparativa entre ixabepilona y la mejor terapia de soporte que consiste en continuar con el uso de quimioterápicos y brindar cuidado paliativo.
- La incidencia de EA de grado 4 (34 %), el 11 % de pacientes que descontinuaron el tratamiento y la una muerte asociada al uso de ixabepilona, reportados en el EC fase II, y que fueron el motivo por que cual la EMA no aprobó su uso, sugieren que el perfil de seguridad de ixabepilona no sería favorable.
- Las evaluaciones de ixabepilona por parte de la EMA y la DIGEMID, basados en el EC fase II, concluyeron que los riesgos de ixabepilona superan sus potenciales beneficios en el tratamiento de pacientes con CMM. Por lo tanto, para estas

instituciones tampoco sería seguro el uso de ixabepilona en el subgrupo de pacientes con CMM resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ixabepilona para el tratamiento de paciente con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar la mejor terapia de soporte y cuidado paliativo recomendado por guías internacionales como de la NCCN (NCCN 2021c). Asimismo, los médicos especialistas, en caso de identificar mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para ser usadas en los pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclinas, taxanos y capecitabina con estado funcional ECOG 0-1., pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. 2021. «Treatment of Stage IV (Metastatic) Breast Cancer». 2021. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage/treatment-of-stage-iv-advanced-breast-cancer.html>.

Brunetto, A T, D Sarker, D Papadatos-Pastos, R Fehrmann, S B Kaye, S Johnston, M Allen, J S De Bono, y C Swanton. 2010. «A Retrospective Analysis of Clinical Outcome of Patients with Chemo-Refractory Metastatic Breast Cancer Treated in a Single Institution Phase I Unit». *British Journal of Cancer* 103 (5): 607-12. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605812>.

Cardoso, F., S. Paluch-Shimon, E. Senkus, G. Curigliano, M. S. Aapro, F. André, C. H. Barrios, et al. 2020. «5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5)». *Annals of Oncology* 31 (12): 1623-49. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.

Cardoso, Fatima, Danielle Spence, Shirley Mertz, Dian Corneliussen-James, Kimberly Sabelko, Julie Gralow, Maria-João Cardoso, et al. 2018. «Global Analysis of Advanced/Metastatic Breast Cancer: Decade Report (2005-2015)». *Breast (Edinburgh, Scotland)* 39 (junio): 131-38. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.002>.

Cragg, Gordon M., y David J. Newman. 2013. «Natural Products: A Continuing Source of Novel Drug Leads». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830 (6): 3670-95. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>.

DIGEMID. 2013. «Evaluacion de medicamentos para la elaboracion de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplasicas al petitorio nacional unico de medicamentos esenciales». http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-18_IXABEPILONA.pdf.

EMA. 2008. «Withdrawal assessment report for Ixempra (ixabepilona). Accedido el 23 julio del 2021.» https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-ixempra_en.pdf.

———. 2009. «Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Ixempra». https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-ixempra_es.pdf.

———. 2021. «Ixempra: Withdrawal of the marketing authorisation application». 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/ixempra>.

Eng, Lee Guek, Shaheenah Dawood, Victoria Sopik, Benjamin Haaland, Pui San Tan, Nirmala Bhoo-Pathy, Ellen Warner, Javaid Iqbal, Steven A. Narod, y Rebecca Dent. 2016. «Ten-Year Survival in Women with Primary Stage IV Breast Cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* 160 (1): 145-52. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3974-x>.

ESMO [Internet]. 2020. «ESMO Guidelines Methodology. Fecha de Acceso: Agosto 2020.» 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology>.

EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacologico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

EsSalud, WebMaster. 2019. «EsSalud Almenara advierte sobre incremento de cáncer de mama | EsSalud». 5 de febrero de 2019. <http://www.essalud.gob.pe/essalud-almenara-advierte-sobre-incremento-de-cancer-de-mama/>.

FDA. 2007a. «Approval letter N°22-065 (Ixabepilone)». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065s000_Approv.pdf.

———. 2007b. «Statistical Review and Evaluation of NDA 22,065/N000 (Ixabepilone)». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022065s000_StatR.pdf.

———. 2010. «Ixabepilone (Ixempra®). Etiqueta aprobada por la FDA.». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022065s004s005lbl.pdf.

GEICAM - Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. 2015. «Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico». Comuniland S.L.

Global Cancer Observatory, OMS. 2020. «Cancer Today. Estimated Age-Standardized Mortality Rates (World) in 2020, Females, All Ages. Accedido El 20 de Julio de 2021.» 2020. <http://gco.iarc.fr/today/home>.

IETSI-EsSalud. 2017a. «Validez de sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú.» <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT-MET-005-SDEPFYOTS-2017.pdf>.

———. 2017b. «Validez de tasa de respuesta objetiva como desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con cáncer de mama metastásico. Dictamen Metodológico de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006- DEPFyOTSDETS-IETSI-2017. Lima, Perú.» <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT-MET-006-SDEPFYOTS-2017.pdf>.

Kazmi, Shayma, Debanjana Chatterjee, Dheeraj Raju, Rob Hauser, y Peter A. Kaufman. 2020. «Overall survival analysis in patients with metastatic breast cancer and liver or lung metastases treated with eribulin, gemcitabine, or capecitabine». *Breast Cancer Research and Treatment* 184 (2): 559-65. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05867-0>.

Li, Jing, Jing Ren, y Wenxia Sun. 2017. «Systematic Review of Ixabepilone for Treating Metastatic Breast Cancer». *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 24 (2): 171-79. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0717-0>.

LiverTox. 2017. «Ixabepilone». En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547985/>.

Mayer I. 2021. «Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles. En H. Burstein (Ed.), UpToDate.» 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-treatment-for-metastatic-breast-cancer-general-principles?search=visceral%20crisis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

NCCN. 2021a. «Breast Cancer. Version 8.2021 - September 13, 2021.» https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

———. 2021b. «NCCN Guidelines for Supportive Care». NCCN. 2021. https://www.nccn.org/guidelines/category_3.

———. 2021c. «Palliative Care. Version 2.2021 - February 12, 2021.», 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.

NICE. 2017. «Clinical Guideline CG81: Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment». 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>.

———. 2021. «Breast Cancer (Locally Advanced or Metastatic) - Ixabepilone [ID377]. Status: Suspended. Accedido: 23 de Julio de 2021.» NICE. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag403>.

OMS. 2021. «Breast Cancer. Update 26 March 2021.» 26 de marzo de 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.

Perez, Edith A., Guillermo Lerzo, Xavier Pivot, Eva Thomas, Linda Vahdat, Linda Bosserman, Patrice Viens, et al. 2007. «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». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (23): 3407-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3849>.

Sánchez R., César, Yasna Valenzuela V., Alejandra Pérez-Sepúlveda, Alejandra Villarroel P., Lidia Medina A., Mauricio Camus A., Francisco Acevedo C., et al. 2018. «Cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo: Manejo sistémico actual». *Revista chilena de cirugía* 70 (5): 464-73. <https://doi.org/10.4067/s0718-40262018000500463>.

Tosello, Giuliano, Maria Regina Torloni, Bruna S Mota, Teresa Neeman, y Rachel Riera. 2018. «Breast surgery for metastatic breast cancer». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011276.pub2>.

Troyan S. Et al. 2019. «Breast Cancer in Women». Dynamed. 2019. <https://www.dynamed.com/condition/breast-cancer-in-women>.

Twelves, Chris, Javier Cortés, Joyce O'Shaughnessy, Ahmad Awada, Edith A. Perez, Seock-Ah Im, Patricia Gómez-Pardo, et al. 2017. «Health-Related Quality of Life in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Treated with Epirubicin Pegol versus Treatment of Physician's Choice: Results from the Randomised Phase III BEACON Trial». *European Journal of Cancer* 76 (mayo): 205-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.011>.

Wartmann, M., y K.-H. Altmann. 2002. «The Biology and Medicinal Chemistry of Epothilones». *Current Medicinal Chemistry. Anti-Cancer Agents* 2 (1): 123-48. <https://doi.org/10.2174/1568011023354489>.

Zheng, Yajuan, Guansheng Zhong, Kun Yu, Kefeng Lei, y Qiong Yang. 2020. «Individualized Prediction of Survival Benefit From Locoregional Surgical Treatment for Patients With Metastatic Breast Cancer». *Frontiers in Oncology* 10: 148. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00148>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Search "metastatic breast cancer"	65040
#2	Search "advanced breast cancer"	35311
#3	#1 OR #2	90777
#4	Search ixabepilone	438
#5	Search ixempra	439
#6	Search epothilone	1186
#7	#4 OR #5 OR #6	1285
#8	Search Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	1124415
#9	Search Systematic[sb]	196629
#10	Search "Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]	197199
#11	Search Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	17438
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1466265
#16	#3 AND #7 AND #15	66

Fecha de búsqueda: 15/07/2021

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	"metastatic breast cancer"	7438
#2	"ixabepilone"	129
#3	"Ixempra"	2
#4	"Epothilone"	56
#5	#2 OR #3 OR #4	161
#6	#1 AND #5	88

Fechas de búsqueda: 15/07/2021

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	"Ixabepilone"	0
#2	"metastatic breast cancer"	429
#3	#1 AND #2	0

Fecha de búsqueda: 15/07/2021