



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Medicamento</b>	: Ixabepilona inyectable
<b>Indicación/Condición Clínica</b>	: Cáncer de mama metastásico

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

#### – Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

Food and Drug Administration (FDA):<sup>1</sup> (aprobada en el 2007)

- Ixabepilona en combinación con capecitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado después del fracaso a una antraciclina y un taxano.
- Ixabepilona como monoterapia, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado después del fracaso a una antraciclina, un taxano y capecitabina.

European Medicines Agency (EMA):<sup>2</sup>

El comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la EMA luego de la evaluación del medicamento ixabepilona emitió un dictamen negativo y no recomendaba que se autorizara la comercialización de ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ya que 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. El CHMP estimaba que los beneficios de ixabepilona en el tratamiento del cáncer de mama no superaban a los riesgos conocidos.

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 ixabepilona para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzada o metastásico.

<sup>1</sup> Food and Drug Administration (FDA). IXEMPRA® (Ixabepilona) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>2</sup> European Medicines Agency (EMA). IXEMPRA ® (Ixabepilona) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

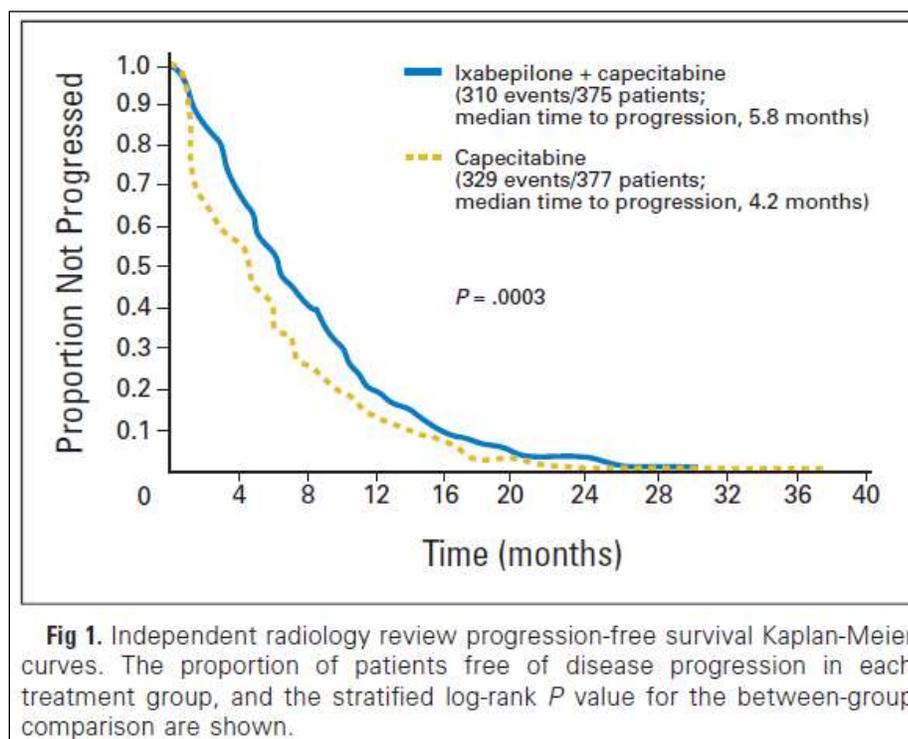


- **Dosis y administración:** La dosis recomendada de ixabepilona es de 40mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 3 horas cada 3 semanas. Es necesario el ajuste de la dosis en ciertos pacientes con niveles elevados de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina<sup>3</sup>.

## 2.1 EFICACIA

### Ixabepilona en combinación con capecitabina

- Thomas E. et al (2007)<sup>4</sup> (Estudio pivotal). Este estudio de fase III fue diseñado para comparar ixabepilona más capecitabina frente a capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado pre-tratados o resistentes a antraciclinas y resistentes a taxanos. 752 pacientes fueron asignados al azar a ixabepilona 40mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días más capecitabina 2000mg/m<sup>2</sup> por vía oral dividida en 2 dosis los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días, o capecitabina sola 2500mg/m<sup>2</sup> dividida en 2 dosis los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 5.8 meses con ixabepilona más capecitabina frente a 4.2 meses con capecitabina sola (HR=0.75, IC 95% 0.64 a 0.88; p=0.0003).



<sup>3</sup> Food and Drug Administration (FDA). IXEMPRA® (Ixabepilona) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>4</sup> Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al (2007) Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 25: 5210–5217



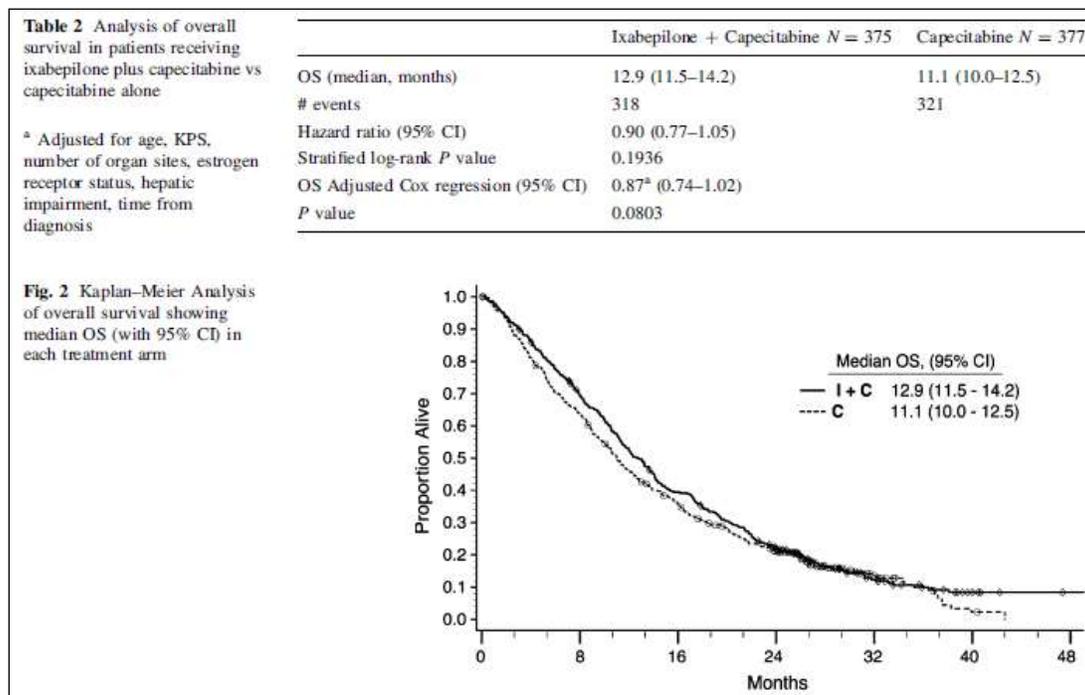
La tasa de respuesta objetiva fue 35% con ixabepilona más capecitabina frente a 14% con capecitabina sola;  $p < 0.0001$ ).

**Table 2.** Objective Tumor Responses in Randomly Assigned Patients (independent radiology review)

Response	Ixabepilone Plus Capecitabine (n = 375)		Capecitabine (n = 377)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Objective response rate	130	34.7	54	14.3
95% CI	29.9 to 39.7		10.9 to 18.3	
Difference in response rates (%)	19.5			
95% CI for difference	13.6 to 25.3			
Complete response	1	< 1	0	
Partial response	129*	34	54	14
Stable disease	155	41	175	46
Progressive disease	58	15	102	27
Not determined	32	9	46	12
Clinical benefit†	190	51	113	30

\*Includes one patient with a partial response who was assigned to the ixabepilone + capecitabine group but received capecitabine only.  
†Complete response + partial response + stable disease  $\geq 6$  months.

- Hortobagyi G et al (2010)<sup>5</sup> realizaron un análisis de la supervivencia global del estudio pivotal (Thomas, 2007). En este análisis los pacientes que recibieron el tratamiento con ixabepilona más capecitabina tuvieron una mediana de supervivencia de 12.9 meses comparado a 11.1 meses en los pacientes que recibieron capecitabina sola (HR=0.9; IC 95%: 0.77 – 1.05;  $p=0.19$ ) (La diferencia no fue estadísticamente significativa).



<sup>5</sup> Hortobagyi G, Gómez H, Li R. et al. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 122:409–418



- Sparano J. et al. (2010)<sup>6</sup> Es un estudio cuyo objetivo fue determinar si la combinación de ixabepilona más capecitabina mejora la supervivencia global en comparación con capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratados con antraciclinas y taxanos. 1221 pacientes fueron asignados al azar a ixabepilona (40mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en el día 1) más capecitabina (2000mg/m<sup>2</sup> por vía oral en los días 1 al 14) o capecitabina sola (2500mg/m<sup>2</sup> por vía oral en los días 1 al 14).

Resultados:

- La mediana de supervivencia global entre la combinación de ixabepilona más capecitabina fue 16.4 meses y para la capecitabina sola fue 15.6 meses (HR=0.9; IC 95% 0.78 a 1.03; p=0.1162). (No hay diferencia significativa). Los grupos de tratamiento estuvieron equilibrados con la excepción de una mayor prevalencia de alteraciones en la escala de rendimiento (estado de **rendimiento** de **Karnofsky** 70% a 80%) en el grupo de combinación comparado con el grupo que recibió capecitabina sola (32% vs 25%). En un análisis secundario de regresión de Cox ajustado para el estado de rendimiento y otros factores pronósticos, la supervivencia global mejoró para el grupo de ixabepilona más capecitabina (HR=0,85; IC 95%, 0,75 a 0,98; p=0,0231).
  - La mediana de la supervivencia libre de progresión en el 79% de pacientes con la enfermedad medible fue 6.2 meses para ixabepilona más capecitabina y 4.2 meses para capecitabina sola (HR=0,79; IC 95% 0.69 a 0.90; p=0.0005).
  - La tasa de respuesta fue 43% para ixabepilona más capecitabina y 29% para capecitabina sola; p<0.0001).
- Li L. et al (2010)<sup>7</sup> Realizaron una revisión sistemática para estimar la eficacia y seguridad de ixabepilona más capecitabina comparado con capecitabina sola en pacientes con cáncer de mama metastásico resistentes a taxano y/o antraciclina. Fueron incluidos en la revisión 2 estudios (Thomas, 2007 y Sparano 2010) (n=1973 pacientes). Los resultados principales relevantes fueron supervivencia global y el tiempo hasta la progresión (TTP) y los resultados secundarios relevantes fueron tasa de respuesta y toxicidad. Los autores extrajeron los datos de eficacia y seguridad para calcular odds ratios (OR) para resultados dicotómicos o diferencia de media ponderada (DMP) para resultados continuos.

Eficacia: Los autores concluyeron que comparado a capecitabina sola, ixabepilona más capecitabina tuvo mayor supervivencia global (DMP 1.30, IC 95% 0.32 a 2.28; I<sup>2</sup>=100%), incremento en la tasa de respuesta global (OR 2.42, IC 95% 1.45 a 4.02; I<sup>2</sup>=80%) y tiempo hasta la progresión prolongada (DMP 1.65, IC 95% 1.36 a 1.94; I<sup>2</sup>=99%). Hubo una gran heterogeneidad en los estudios.

Seguridad: Comparado con capecitabina sola, ixabepilona más capecitabina tuvo mayor tasa de neutropenia (OR 8.85, IC 95% 5.24 a 12.96; I<sup>2</sup>=0%), mialgia (OR 6.49, IC 95% 1.45 a 28.97; I<sup>2</sup>=0%) y neuropatía periférica (OR 31.85, IC 95% 6.24 a 162.61; I<sup>2</sup>=0%). No hubo diferencia entre los grupos en diarrea, estomatitis, neutropenia febril y síndrome manos-pies.

<sup>6</sup> Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O et al (2010) Randomized Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 28:3256–3263

<sup>7</sup> Li L, Li J, Yang K, Tian J, Sun T, Jia W, Zhang P, Yi K. Ixabepilone plus capecitabine with capecitabine alone for metastatic breast cancer. Future Oncology 2010; 6(2): 201-207



- Con respecto a la revisión sistemática de Li y colaboradores el *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* del *National Institute for Health Research* del Reino Unido<sup>8</sup> realizó el siguiente comentario:

Los criterios de inclusión para la revisión se definieron claramente y se realizaron búsquedas de varias bases de datos pertinentes sin restricciones de idioma o estado de publicación. El sesgo de publicación no fue evaluado formalmente y no puede ser descartado. Dos autores realizaron la selección del estudio, la extracción de datos y evaluación de la calidad, lo que minimiza la posibilidad de error y el sesgo en el análisis.

No se presentaron detalles de la evaluación de la calidad y las características basales de los ensayos no estaban disponibles lo que hizo difícil la verificación de la calidad y la comparabilidad de los 2 estudios incluidos. Los estudios fueron combinados mediante el meta-análisis y se exploró la heterogeneidad. Sin embargo, hubo niveles extremadamente altos de heterogeneidad estadística en varios de los análisis que plantea dudas sobre la idoneidad de la combinación de los estudios a través del meta-análisis. Dada la preocupación con la calidad y comparabilidad del estudio, se recomienda precaución al interpretar la conclusión de los autores.

#### Ixabepilona como monoterapia

- Pérez EA. et al (2007)<sup>9</sup> (estudio pivotal). En este estudio de fase II, multicéntrico de un solo brazo cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ixabepilona en pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a antraciclina, taxano y capecitabina. Fueron enrolados al estudio los pacientes con la enfermedad medible quienes tuvieron progresión del tumor mientras recibían antraciclina, taxanos y capecitabina. Ixabepilona 40mg/m<sup>2</sup> en monoterapia fue administrada como una infusión intravenosa durante 3 horas el día 1 de cada ciclo de 21 días. El resultado principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada por un centro de radiología independiente (CRI). Fueron tratados un total de 126 pacientes y 113 fueron designados para evaluar la respuesta. La mayoría de los pacientes (88%) recibieron al menos dos líneas de quimioterapia previa en enfermedad metastásica.

<sup>8</sup> Centre for Reviews and Dissemination (CRD) - National Institute for Health Research. Accesado através de <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=ixabepilone&lang=es>

<sup>9</sup> Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bossserman 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, 25:3407-3414.



**Table 3.** Efficacy of Ixabepilone in Patients With MBC Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine As Assessed by the Investigator or by an IRF

Response	Response Assessable (n = 113)			Treated (n = 126)		
	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.

- 50% de los pacientes alcanzó enfermedad estable (EE), el 14,3% alcanzó EE≥6 meses.
  - La mediana de duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión fueron 5,7 y 3,1 meses respectivamente.
  - La mediana de la supervivencia global fue de 8,6 meses. Los pacientes recibieron una mediana de 4 ciclos de tratamiento (rango: 1 a 16 ciclos) y el 25% de los pacientes recibieron ≥ 8 ciclos.

## 2.2 SEGURIDAD

- Ficha técnica (FDA)<sup>10</sup>. Se han reportados reacciones graves de hipersensibilidad y eventos cardíacos (infarto de miocardio y disfunción ventricular). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) son la neuropatía sensorial periférica, fatiga/astenia, mialgias/artralgias, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea, y dolor musculoesquelético. Reacciones adicionales ocurrieron en ≥ 20% en el tratamiento de combinación: eritrodisestesia palmo-plantar, síndrome de anorexia, dolor abdominal, alteraciones de las uñas y estreñimiento. Relacionados con el medicamento, anormalidades hematológicas (> 40%) incluyen neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia.

<sup>10</sup> Food and Drug Administration (FDA). IXEMPRAI® (Ixabepilona) [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



- Debido al aumento del riesgo de toxicidad y la mortalidad relacionada con neutropenia, el tratamiento combinado con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT > 2,5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina > 1 vez el LSN. Su uso (como monoterapia) no se recomienda si AST o ALT > 10 veces el LSN o bilirrubina > 3 veces el LSN, tener cuidado en pacientes con AST o ALT > 5 veces el LSN, los datos son limitados. En monoterapia y terapia combinada la toxicidad y las reacciones adversas graves se incrementan con disfunción hepática, son necesarias la reducción de la dosis.
- Thomas E. et al (2007)<sup>11</sup> (Estudio pivotal). La neuropatía sensorial grado 3/4 relacionados con el tratamiento (21% vs 0%), fatiga (9% vs 3%) y neutropenia (68% vs 11%) fueron más frecuentes con la terapia de combinación, al igual que la tasa de muerte como resultado de la toxicidad (3% vs 1% con pacientes con disfunción hepática [≥ grado 2 del test de función hepática] en mayor riesgo). Los efectos adversos relacionados a capecitabina fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**Table 3. Most Common Treatment-Related Adverse Events and Hematologic Abnormalities**

Adverse Event*	Ixabepilone + Capecitabine (n = 369), Grade										Capecitabine (n = 368), Grade									
	1		2		3		4		Any		1		2		3		4		Any	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Peripheral neuropathy	61	17	101	27	82	22	3	0.8	247	67	44	12	15	4	0	0	0	0	59	16
Peripheral sensory neuropathy†	62	17	98	27	75	20	3	0.8	238	64	43	12	15	4	0	0	0	0	58	16
Peripheral motor neuropathy	16	4	25	7	18	5	0		59	16	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0.3	
Hand-foot syndrome	84	23	86	23	67	18	0		237	64	89	24	77	21	62	17	0	0	228	62
Nausea	122	33	60	16	12	3	0		194	53	111	30	31	8	6	2	0	0	148	40
Diarrhea	87	24	53	14	21	6	0		162‡	44	67	18	42	11	31	8	2	0.5	142	39
Fatigue	45	12	70	19	33	9	0		148	40	34	9	28	8	11	3	1	0.3	74	20
Vomiting	70	19	61	17	13	4	0		144	39	51	14	30	8	6	2	1	0.3	88	24
Myalgia	43	12	51	14	29	8	0		123	33	12	3	1	0.3	1	0.3	0	0	14	4
Anorexia	61	17	44	12	11	3	0		116	31	33	9	16	4	4	1	0	0	53	14
Alopecia	41	11	75	20	0	0		116	31	5	1	5	1	0	0	0	0	10	3	
Asthenia	29	8	31	8	24	7	3	0.8	87	24	21	6	13	4	2	0.5	1	0.3	37	10
Constipation	60	16	22	6	0	0		82	22	18	5	3	0.8	1	0.3	0	0	22	6	
Nail disorder	33	9	37	10	5	1	0		75	20	26	7	5	1	0	0	0	31	8	
Arthralgia	25	7	37	10	10	3	0		72	20	6	2	3	0.8	0	0	0	9	2	
Mucositis	34	9	17	5	9	2	1	0.3	61	17	26	7	7	2	7	2	0	0	40	11
Stomatitis	36	10	19	5	5	1	1	0.3	61	17	27	7	7	2	4	1	0	0	38	10
Hematologic abnormality§	n = 366										n = 364									
Leukopenia	33	9	88	24	150	41	60	16	331	90	116	32	61	17	17	5	4	1	198	54
Anemia	138	38	157	43	28	8	7	2	330	90	178	49	63	17	13	4	2	0.5	256	70
Neutropenia	23	6	52	14	116	32	133	36	324	89	72	20	45	12	33	9	6	2	156	43
Thrombocytopenia	138	38	28	8	18	5	12	3	196	54	91	25	9	2	6	2	7	2	113	31
Febrile neutropenia¶	0	0	0	0	13	4	3	0.8	19	5	0	0	0	2	0.5	0	0	0	2	0.5

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.  
\*By patients' worse CTCAE (version 3), except hand-foot syndrome, which was graded using Roche criteria.  
†Included the MedDRA (version 9.1) terms burning sensation, dysesthesia, hyperesthesia, hypoesthesia, neuralgia, neuritis, neuropathy, neuropathy peripheral, neurotoxicity, painful response to normal stimuli, paresthesia, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, and polyneuropathy toxic.  
‡Including one case of grade 5 diarrhea.  
§n represents patients for whom on-study laboratory test results were recorded. For neutropenia, results were available for 365 patients in the capecitabine treatment group.  
¶Percentages for the adverse event of febrile neutropenia are based on n = 369 patients in the combination therapy group and n = 368 patients in the capecitabine group.  
||Including three cases of grade 5 febrile neutropenia.

<sup>11</sup> Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al (2007) Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 25: 5210–5217



- Sparano J. et al. (2010)<sup>12</sup> ocurrió neuropatía Grado 3 a 4 en el 24% de los pacientes tratados con ixabepilona más capecitabina pero fue reversible.

**Table 3.** Most Common Treatment-Related Adverse Events and Hematologic Abnormalities

Adverse Event*	Ixabepilone Plus Capecitabine (n = 595)										Capecitabine (n = 603)									
	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Any Grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Any Grade	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Nonhematologic abnormality																				
Peripheral neuropathy	98	17	151	25	140	24	4	0.7	393	66	103	17	14	2.3	7	1.2	0	0	124	21
Peripheral sensory neuropathy†	97	16	154	26	130	22	4	0.7	385	65	101	17	14	2.3	5	0.8	0	0	120	20
Peripheral motor neuropathy	16	3	15	3	22	4	0	0	53	9	6	1	2	0.3	2	0.3	0	0	10	2
Hand-foot syndrome	122	21	136	23	125	21	NA		383	64	123	20	168	28	121	20	NA		412	68
Nausea	156	26	117	20	29	5	0	0	302	51	148	25	61	10	10	2	1	0.2	220	37
Diarrhea	129	22	83	14	41	7	1	0.2	254	43	111	18	66	11	52	9	3	0.5	232	39
Fatigue	94	16	85	14	64	11	5	0.8	248	42	72	12	45	8	17	3	1	0.2	135	22
Vomiting	104	18	93	16	36	6	0	0	233	39	90	15	39	7	12	2	0	0	141	23
Alopecia	69	12	174	29	NA		NA		243	41	11	2	1	0.2	NA		NA		12	2
Nail disorder	98	17	67	11	23	4	0	0	188	32	54	9	16	3	0	0	0	0	70	12
Anorexia	99	17	55	9	6	1	0	0	160	27			18	3	3	0.5	0	0	81	13
Myalgia	49	8	62	10	26	4	1	0.2	138	23	6	1	5	0.8	0	0	0	0	11	2
Stomatitis	62	10	48	8	12	2	0	0	122	21	32	5	31	5	3	0.5	3	0.5	69	11
Constipation	77	13	31	5	1	0.2	1	0.2	110	19	26	4	4	0.7	0	0	1	0.2	31	5
Asthenia	30	5	48	8	37	6	0	0	115	19	23	4	24	4	7	1	1	0.2	55	9
Arthralgia	38	6	37	6	17	3	0	0	92	16	4	0.7	1	0.2	1	0.2	0	0	6	1
Mucositis	47	8	23	4	10	2	0	0	80	13	36	6	11	2	5	0.8	1	0.2	53	9
Hematologic abnormality‡																				
Leukopenia	59	10	136	23	285	48	87	15	567	96	201	34	98	16	32	5	11	2	342	57
Neutropenia	36	6	76	13	202	34	229	39	543	92	118	20	113	19	33	6	16	3	280	47
Anemia	266	45	230	39	25	4	6	1	527	89	274	46	111	19	19	3	4	0.7	408	68
Thrombocytopenia	261	44	49	8	25	4	12	2	347	59	157	26	15	3	11	2	5	0.8	188	32
Febrile neutropenia	0	0	1	0.2	29	5	12	2	42	7	0	0	0	0	2	0.3	2	0.3	4	0.7

\*By patients' worse Common Terminology Criteria of Adverse Events version 3, except hand-foot syndrome, which was graded using Roche criteria.  
†Included the MedDRA version 9.1 terms of burning sensation, dysesthesia, hyperesthesia, hypoesthesia, neuralgia, neuritis, neuropathy, neuropathy peripheral, neurotoxicity, painful response to normal stimuli, paresthesia, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, and polyneuropathy toxic.  
‡For ixabepilone plus capecitabine, denominators for the individual tests were different: for leukopenia and anemia, n = 591, for neutropenia and thrombocytopenia, n = 590. For capecitabine alone, n = 597.

### Ixabepilona como monoterapia

- Pérez EA. et al (2007)<sup>13</sup> (estudio pivotal). En este estudio los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3/4 incluyeron la neuropatía sensorial periférica (14%), fatiga/astenia (13%), mialgia (8%), y estomatitis/mucositis (6%). La resolución de la neuropatía sensorial periférica grado 3/4 ocurrió después de una mediana de tiempo de 5,4 semanas.

<sup>12</sup> Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O et al (2010) Randomized Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 28:3256–3263

<sup>13</sup> 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, 25:3407-3414.



## 2.3 REGISTROS

A Marzo 2013 <sup>14</sup>

Medicamento	Nº de Registros Sanitarios vigentes
Ixabepilona 45mg inyectable	01
Ixabepilona 15mg inyectable	01

## 2.4 COSTO<sup>15</sup>

Ixabepilona 15mg inyectable: S/.1449.00

## III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Ixabepilona inyectable para cáncer de mama metastásico, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME por no presentar un impacto significativo sobre la supervivencia global en comparación a las alternativas de medicamentos ya existentes en el PNUME presentando un perfil de seguridad desfavorable.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

<sup>14</sup> Sistema Integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Marzo 2013]

<sup>15</sup> Sistema electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado Marzo 2013. <http://www2.seace.gob.pe/>