

Capecitabina en combinació amb gemcitabina

Tractament del càncer de pàncrees

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron
12/06 /2008 Codi 15/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. XXX

Servei: Oncologia

Justificació de la sol·licitud: Alternativa en el tractament de primera línia del càncer de pàncrees avançat en malalts amb un bon estat general.

Data recepció de la sol·licitud: 11/04/2008

Autors: Berta Renedo, Carol Valdivia, Joan Carles Juárez, Lourdes Girona Brumos

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Capecitabina

Nom comercial: Xeloda

Laboratori: Roche Farma

Grup terapèutic. Denominació: Citostàtic antimetabolit: Anàleg de la pirimidina

Codi ATC: L01BC06

Via de administració: Oral

Dispensació: Diagnòstic hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVP amb IVA (1)	Cost por unitat PVL amb IVA
Comprimits recoberts amb pel·lícula 150 mg	60 compr	686774	80.94 €	57 €
Comprimits recoberts amb pel·lícula 500 mg	120 compr	686782	404.5 €	373.5 €

3.- ÀREA DE ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Introducció i Mecanisme d'acció.

El càncer de pàncrees és la sisena causa de mort per càncer a Europa. En els primers estadis de la malaltia apareixen pocs signes o símptomes, motiu pel qual el 90% dels pacients es diagnostiquen en fases avançades o metastàsiques. La supervivència als 5 anys és inferior al 5%, i només el 20% dels pacients amb malaltia resecable sobreviuen als 5 anys. Habitualment, els pacients viuen pocs mesos i pateixen un ràpid deteriorament del seu estat de salut.

La capecitabina és un carbamat de fluoropirimidina no citotòxica que, administrat via oral, actua com a precursor del citotòxic 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina s'activa a través de diferents transformacions enzimàtiques, essent la timidina fosforilasa (ThyPasa) l'enzim responsable de la conversió final a 5-FU. Aquest enzim (ThyPasa) es troba tant en teixits tumorals com en teixits normals, encara que, en aquests darrers, es troba en nivells generalment més baixos.

El metabolisme de 5-FU per via anabòlica bloqueja la reacció de metilació de l'àcid desoxiuridílic cap a àcid timidílic, interferint així la síntesi de l'àcid desoxiribonucleic (ADN). La incorporació del 5-FU també produeix una inhibició de l'ARN i de la síntesi proteica. Degut a què tant l'ADN com l'ARN són essencials per a la divisió i el creixement cel·lular, l'efecte del 5-FU que crea una deficiència de timidina provoca un creixement no equilibrat i la mort cel·lular. Aquest efecte s'accentua en les cèl·lules que proliferen més ràpidament i que metabolitzen el 5-FU amb major velocitat.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMyPS i EMEA:

- Tractament adjuvant (en monoteràpia) després de cirurgia en pacients amb càncer de còlon estadi III (estaci C de Dukes).
- Tractament del càncer colorectal metastàtic.
- Tractament de primera línia del càncer gàstric avançat en combinació amb un règim que inclogui platí.
- En combinació amb docetaxel, per al tractament de pacients amb càncer de mama localment avançat o metastàtic quan ha fracassat una quimioteràpia citotòxica en què s'inclogués una antraciclina.
- En monoteràpia, per al tractament de pacients amb càncer de mama localment avançat o metastàtic, quan ha fracassat el tractament amb taxans i amb un règim quimioteràpic que inclogui una antraciclina; o bé per a aquells pacients en els no estigui indicada una teràpia posterior amb antraciclines.

FDA: Les mateixes indicacions que a l'EMEA, excepte en el tractament del càncer gàstric avançat, que no està contemplat a la FDA.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Capecitabina vo 1660 mg/dia repartit en 2 preses en combinació amb Gemcitabina iv 1000 mg/m² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.

3.4 Farmacocinètica.

- Absorció: Després de l'administració oral la capecitabina travessa la mucosa intestinal en forma de molècula intacta i s'absorbeix ràpida i extensament, transformant-se posteriorment en els metabolits 5'-DCFR i 5'-DFUR.
- Distribució: La unió a las proteïnes plasmàtiques és baixa (51-69% per capecitabina, <20% pels metabolits principals excepte 5'-DFUR: 60%).
- Metabolisme: Capecitabina és metabolitzada per una carboxilesterasa hepàtica a 5'-DFCR que es converteix en 5'-DFUR per la citidina desaminasa, localitzada principalment al fetge i als teixits tumorals. Una última activació catalítica, que es produeix als teixits tumorals per el factor angiogènec associat al tumor timidina fosforilasa (dThdPase), dona lloc a 5-FU.
- Eliminació: La vida mitja és de 0.5h. Tant capecitabina com els seus metabolits són excretats per via renal.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants		
Nom	Gemcitabina (Gemzar®)	Capecitabina (Xeloda®) + Gemcitabina(Gemzar®)
Presentació	Vial 1 g	Capecitabina comp 150 o 500 mg Gemcitabina vial 1 g
Posologia	1000 mg/m ² iv dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.	Capecitabina vo 1660 mg/dia repartit en 2 preses dies del 1 al 21 cada 28 dies Gemcitabina iv 1000 mg/m ² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.
Característiques diferencials		Possible augment de la supervivència

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Deastaquen dos assaigs clínics fase III en que es compara l'eficàcia de la combinació de capecitabina i gemcitabina versus gemcitabina sola.

Cal destacar que de l'assaig de Cunningham i col. (taula 1) només s'ha publicat un abstracte amb resultats encara provisionals.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 1

Cunningham D, Chau I, Stocken C et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3:12. Abstract PS11

Breu descripció:

- Núm. de pacients: 533
- Disseny: estudi fase III, randomitzat, en pacients amb càncer de pàncrees avançat.
- Tractament:

Grup actiu:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.

Capecitabina: 1660 mg/m²/dia repartit en dues preses dies del 1 al 21 cada 28 dies

Grup control:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv setmanals durant 7 setmanes seguit d'una setmana de descans; després dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.

- Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de pàncrees localment avançat o metastàtic i puntuació de l'escala ECOG ≤ 2
- Tipus d'anàlisis: Per intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Capecitabina+ gemcitabina (N=267)	Gemcitabina (N=266)	HR (IC 95%)	P
Resultat principal: - Supervivència global (mesos, IC 95%) - Supervivència a un any	7.4 26%	6 19%	0.80 (0.65-0.98)	0.026
Resultats secundaris d'interès: - Tassa de resposta (RC+RP) - Resposta completa - Resposta parcial	14% 3 35	7% 0 19	— — —	0.008 — —

Taula 2

Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, phase III trial of the Swiss group for clinical cancer research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:2212-17.

Breu descripció:

- Núm. de pacients: 319
- Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, estratificat en pacients amb càncer de pàncrees avançat o metastàtic..
- Tractament:

Grup actiu:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv dies 1 i 8 cada 21 dies.

Capecitabina: 650 mg/m²/12 h vo dies del 1 al 14 cada 3 setmanes

Grup control:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv setmanals durant 7 setmanes seguit d'una setmana de descans; després dies 1, 8 i 15 cada 28 dies.

- Criteris d'inclusió: pacients adults amb càncer de pàncrees localment avançat o metastàtic, puntuació de l'escala Karnofsky >60, sense QT prèvia i amb nivells adequats de neutròfils, plaquetes i hemoglobina.
- Tipus d'anàlisis: Per intenció de tractar

Resultats				
Variable avaluada en l'estudi	Capecitabina+ gemcitabina (N=160)	Gemcitabina (N=159)	HR (IC 95%)	P
Resultat principal:				
- Supervivència global (mesos, IC 95%)	8.4 (6.3-9.8)	7.2 (6.5-8.3)	0.87 (0.67-1.10)	0.234
- Supervivència a un any (% , IC 95%)	32 (25-40)	30 (23-38)		
Resultats secundaris d'interès:				
- Supervivència lliure de progressió (% , IC 95%)	4.3 (3.7-5.3)	3.9 (3.6-5.3)	—	0.103
- Tassa de resposta global (% , IC 95%)	10 (5.7-16)	7.8 (4.1-13.3)	—	—
- Duració de la resposta (mesos, IC 95%)	7.3 (6.3-8.1)	5.9 (4.0-8.2)	—	—

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- L'estudi de Cunningham i col. encara no està publicat, només es disposa de resultats provisionals.
- Cal destacar que, en tots dos estudis, les pautes de gemcitabina utilitzades en el grup control i en el grup actiu són diferents.
- L'esquema quimioteràpic és diferent en ambdós estudis, així mentre en l'estudi de Cunningham i col. s'usa una dosi de capecitabina de 1660 mg/m²/dia, en l'altre s'usa una dosi de 1300 mg/m²/dia.
- En tots dos estudis la supervivència global és superior per al grup tractat amb capecitabina, però només en l'assaig de Cunningham i col. la diferència és estadísticament significativa.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

Les guies de pràctica clínica, tant nacionals com internacionals, segueixen recomanant com a tractament d'elecció del càncer de pàncrees localment avançat no reseccional o metastàtic la gemcitabina iv 1000 mg/m² setmanal.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En l'estudi de Cunningham i col. els principals efectes adversos grau 3 o 4 observats en el grup gemcitabina i en el grup capecitabina més gemcitabina, respectivament, van ser: anèmia (2%/1%), neutropènia (11%/7%), trombocitopènia (2%/3%), diarrea (1%/1%), síndrome de peus i mans (0%/2%), vòmits (2%/1%).

Els efectes adversos grau 3 o 4 observats en l'estudi de Herrmann i col. es mostren a la següent taula:

Adverse Event	Capecitabine + Gemcitabine (n = 159)		Gemcitabine (n = 156)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Hematologic				
Neutropenia	36	23	30	19
Anemia	12	8	10	6
Thrombocytopenia	7	4	12	8
Febrile neutropenia	2	1	0	0
Nonhematologic				
Diarrhea	8	5	3	2
Nausea	11	7	7	4
Vomiting	7	4	6	4
Stomatitis	0	0	1	<1

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús:

- Insuficiència hepàtica: No hi ha dades suficients de seguretat i eficàcia en pacients amb insuficiència hepàtica. S'aconsella monitoritzar estretament aquests pacients.
- Insuficiència renal: Capecitabina està contraindicada en pacients amb insuficiència renal (IR) greu (ClCr < 30 ml/min). En pacients amb IR moderada no és necessari reduir la dosi si la dosi inicial és ≤ 1000 mg/m²/12 h. En pacients amb IR lleu no cal fer cap ajust de la dosi inicial.
- Embaràs: Els estudis en animals han mostrat mortalitat embrionària i teratogènia. L'ús de capecitabina està contraindicat durant l'embaràs.
- Lactància: Es desconeix si capecitabina s'elimina per la llet materna, però en base als resultats dels estudis en animals es recomana suspendre la lactància durant el tractament.
- Pediatria: No hi ha dades en nens i adolescents de menys de 18 anys.
- Ancians: S'aconsella una monitorització estreta en pacients ≥ 60 anys en tractament amb capecitabina, ja que s'ha observat una major incidència de reaccions adverses grau 3 o 4 en aquest grup de població.

Contraindicacions:

- Antecedents de reaccions greus i inesperades a les fluoropirimidines.
- Hipersensibilitat a capecitabina, o a algun dels seus excipients o a fluorouracil.
- Pacients amb deficiència de dehidropirimidina deshidrogenasa.
- Embaràs i lactància.
- Pacients amb leucopènia, neutropènia o trombocitopènia greus.
- Insuficiència hepàtica greu.
- Insuficiència renal greu (ClCr < 30 ml/min)
- Tractament amb sorivudina o algun dels seus anàlegs, com brivudina.

Interaccions:

- S'ha observat alteració dels paràmetres de coagulació i/o sagnat en pacients amb tractament concomitant amb capecitabina i anticoagulants orals derivats de la cumarina. En aquests pacients cal monitoritzar estrictament els paràmetres de la coagulació.
- El tractament amb capecitabina pot augmentar les concentracions plasmàtiques de fenitoina.
- La toxicitat de capecitabina pot veure's augmentada si s'administra juntament amb àcid folínic.
- L'administració concomitant amb alopurinol pot disminuir l'eficàcia de la capecitabina.

6. AREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Costs calculats per a un pacients amb una superfície corporal estàndard (1.73 m²). Cal destacar que, tot i que la capecitabina és un fàrmac de diagnòstic hospitalari, per a aquesta indicació, al tractar-se d'un ús compassiu, es dispensa des de l'hospital i, per tant, els costos estan calculats segons PVL.

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives			
	Medicament		
	Gemcitabina (Gemzar®)	Capecitabina (Xeloda®)	Gemcitabina (Gemzar®) + Capecitabina (Xeloda®)
Preu unitari (PVL+IVA) *	107 € / vial 1 g	2.98 €/comp 500 mg 0.90 €/comp 150 mg	
Posologia	1000 mg/m ² iv dies 1, 8 i 15 cada 28 dies	1660 mg/m ² repartit en 2 preses dies del 1 al 21 cada 28 dies (3 comp/12h)	
Cost tractament/cicle de 4 setm	642 €	375 €	1.017 €
Cost global o cost global tractament/24 setm	3.852 €	2.253 €	6.105 €
Cost incremental respecte a la teràpia de referència		2.253 €	

6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals.

Estimació del número de pacients/any candidats al tractament en el hospital, cost estimat anual i unitats de eficàcia anuals			
Nº anual de pacients	Cost incremental per pacient	Impacte econòmic anual	Unitats de eficàcia anuals *
15	2.253 €	33.795 €	21 mesos

Segons les dades del estudi de Cunningham i col., però creiem que aquesta dada és poc consistent, i es necessiten estudis posteriors per poder confirmar els resultats de supervivència.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

En primer lloc, cal destacar que la capecitabina no té aprovada la indicació en càncer de pàncrees i que, per tant, es tracta d'un tractament en ús compassiu.

La capecitabina en combinació amb la teràpia estàndard amb gemcitabina ha demostrat augmentar significativament la supervivència dels pacients amb càncer de pàncrees avançat o metastàtic, però l'evidència disponible és limitada. Per altra banda, es tracta d'un fàrmac amb un perfil d'efectes adversos tolerable i un cost moderat.

Amb les dades disponibles, creiem convenient incloure la capecitabina a la guia farmacològica de l'hospital per al tractament dels pacients amb càncer de pàncrees avançat o metastàtic. L'erlotinib, avaluat a l'informe 16/08, per la mateixa indicació, s'hauria de considerar com una alternativa però dintre d'un protocol específic pendent de l'elaboració per part del servei d'oncologia on s'indiqui en quines condicions s'utilitzarà i on queda posicionat l'erlotinib respecte a la capecitabina.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Informe EPAR XELODA®. Consultat a www.emea.com (maig 2008)
2. Ficha técnica de XELODA®. Consultat a www.emea.com (maig 2008)
3. Cunningham D, Chau I, Stocken C et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer Suppl 2005; 3:12. Abstract PS11

4. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, phase III trial of the Swiss group for clinical cancer research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:2212-17.

