

CAPECITABINA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 16/04/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Capecitabina

Indicación clínica solicitada:

Cáncer de mama avanzado: capecitabina en monoterapia, asociado a lapatinib, y asociado a ciclofosfamida.

Cáncer colo-rectal como parte del esquema CAPOX en adyuvancia, en monoterapia o asociado a bevacizumab, CAPOX+ bevacizumab.

Cáncer de margen anal: asociado a mitomicina.

Cáncer de páncreas: en monoterapia o asociado a gemcitabina.

Cáncer de esófago: como parte del esquema CAPOX.

Cáncer de estómago: como parte del esquema CAPOX.

Cáncer de ORL: como parte del esquema XEPLA (capecitabina+cisplatino)

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez, Lucía Cortiñas Villazón

Tipo de informe: Original

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Oncología Médica

Justificación de la solicitud: Medicamento que se emplea desde hace años frente a diversos tumores en mono y poliquimioterapia como alternativa a la infusión continua de 5FU, habida cuenta de las ventajas que supone tanto para el paciente (comodidad de administración, ausencia de toxicidad grave) y para el Hospital de día.

Fecha recepción de la solicitud: 03/04/2012

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Capecitabina

Nombre comercial: Xeloda®

Laboratorio: Roche Farma

Grupo terapéutico. Denominación: Citostático antimetabolito: Análogo de la pirimidina

Código ATC: L01BC06

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Capecitabina 150 mg comprimidos	60 comprimidos	686774		0,83 €
Capecitabina 500 mg comprimidos	120 comprimidos	686782		2,76 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver sección 5.2). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de mutilación del ácido desoxiurídico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA²:

- Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (marzo 2005).
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastático (enero 2008).
- Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino (marzo 2007).
- En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. (marzo 2002)
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas. (febrero 2001)

FDA: las mismas que la EMEA excepto en el tratamiento del cáncer gástrico, que no está contemplado en la FDA.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m², durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800–1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas.

4.4 Farmacocinética.

- Absorción: después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR.
- Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es baja (51-69% capecitabina, <20% los principales metabolitos, excepto 5'-DFUR: 60%).
- Metabolismo: Capecitabina es metabolizada por una carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR que se convierte en 5'-DFUR por la citidina desaminasa, localizada principalmente en el hígado y en tejido tumoral. Una última activación catalítica, que se produce en los tejidos tumorales por el factor angiogénico asociado al tumor timidina fosforilasa (dThdPase), da lugar a 5-FU.
- Eliminación: La vida media es de 0.5h. Tanto capecitabina como sus metabolitos son excretados por vía renal.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Para una superficie corporal estimada de 1,75 m ² a las dosis habituales			
Nombre	Capecitabina	Capecitabina	5-Fluorouracilo
Presentación	Xeloda® comprimidos de 150 y 500 mg	Xeloda® comprimidos de 150 y 500 mg	50 mg/mL vial 50 mL
Posología	Capecitabina 1250 mg/m ² dos veces al día x 14 días C/21 días	Capecitabina 1000 mg/m ² dos veces al día x 14 días C/21 días	Las <input type="checkbox"/> ogrog difieren <input type="checkbox"/> rogresión <input type="checkbox"/> según la patología tratada. Se expone la posología de un esquema en cáncer de colon: 425 mg/m ² x 5 días c/28 días
Características diferenciales	Cada día: 2 comp 150 mg---1,66€ 8 comp 500 mg---22,08€ 23,74€ 332,36€ por ciclo	Cada día: 10 comp 150 mg---8,3€ 4 comp 500 mg---11,04€ 19,34€ 270,76€ por ciclo	Cada ciclo: 1,5 viales 5,7 € por ciclo

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Tabla 1. Cáncer de mama avanzado		
CAPECITABINA EN MONOTERAPIA CÁNCER DE MAMA RECURRENTE O METASTÁSICO		
Bajetta 2005 ³		
	Capecitabina 1250 mg/m ² dos veces/día x 14 días N=30	Capecitabina 1000 mg/m ² dos veces/día x 14 días N=43
Objetivo secundario	36, 7% (19,9-56,1%)	34,9% (21-50,9%)
- tasa de respuesta % (IC 95%)	3,9	4,1
- tiempo hasta <input type="checkbox"/> rogresión (meses)		
O'Shaughnessy 2001 ⁴		
	Capecitabina 1255 mg/m ² dos veces/día x 14 días N=62	Ciclofosfamida+metotrexato+5FU N=33
Objetivo primario	20%	9%
- tasa de respuesta objetiva	30%(19-43%)	16% (5-33%)
- tasa de respuesta global % (IC 95%)		

CAPECITABINA + CICLOFOSFAMIDA CANCER MAMA METASTÁSICO	
Wang 2012⁵	
	Ciclofosfamida + Capecitabina N=68 pacientes
Objetivo primario - tiempo hasta progresión meses (IC 95%)	5,2 meses (4,2-6,2)
Objetivo secundario: - tasa de respuesta % (IC 95%) - supervivencia global meses (IC 95%)	30,3% (20-43%) 16,9 meses (13,2-20,6)
Shien 2011⁶	
	Ciclofosfamida + Capecitabina N=20 pacientes
Objetivo primario - tiempo hasta progresión meses	6 meses (rango 1-27 meses)
Objetivo secundario: - supervivencia global meses	38 meses (rango 9-86 meses)

Tabla 2. Cáncer colo-rectal						
CAPOX adyuvante						
Estudio pivotal NO16968 (Haller et al 2011 ⁷)						
CAPOX (capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día, 14 días y oxaliplatino 130 mg/m ² el día 1 cada 3 sem.) vs LV 20 mg/m ² seguido de 5-FU (425 mg/m ² al día, cinco días cada 4 sem.)*						
Tipo de análisis: por intención de tratar						
	Capecitabina CAPOX N=944	Trat control FU/FA N=942	P	RAR (IC=95%)	NNT	HR(IC 95%)
Objetivo primario: - SLE a los 3 años - SLE a los 4 años - SLE a los 5 años (mediana de seguimiento: 57 meses)	71% 68,4% 66,1%	67% 62,3% 59,8%	0,0045	4% 6,1% 6,3%	25 16 15,8	0,80 [0,69-0,93]
Objetivos secundarios: - SG a los 5 años (mediana de seguimiento: 59 meses)	78%	74%	0,1486	4%	25	0,87 [0,72-1,05]
- SLR			0,0024			0,78 [0,67-0,92]
Tipo de análisis: por intención de tratar						
CAPECITABINA MONOTERAPIA Adyuvancia						
Estudio X-ACT (Twelves 2005 ⁸)						
Capecitabina 2.500 mg/m ² al día, 14 días cada 3 sem. vs LV 20 mg/m ² seguido de 5-FU (425 mg/m ² al día, cinco días cada 4 sem.)						
	Capecitabina N=1004	Trat control FU/FA N=983	P	RAR (IC=95%)	NNT	HR(IC 95%)
- SLE a los 3 años	64,2%	60,6%	0,12			0,87 (0,75-1)
Tipo de análisis: por intención de tratar						
CAPECITABINA + OXALIPLATINO (CAPOX)+ BEVACIZUMAB Metastásico						
Estudio NO16966 (Saltz 2008 ⁹) (1ª línea)						
FOLFOX4 (oxaliplatino 85 mg/m ² día 1, AF 200 mg/m ² seguidos de bolus de 400 mg/m ² e infusión de 600 mg/m ² durante 22 h de 5-FU días 1 y 2)						
CAPOX (capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día, 14 días y oxaliplatino 130 mg/m ² el día 1 cada 3 sem.)						
	CAPOX o FOLFOX+ Bevacizumab N=699	Trat control XELOX o FOLFOX N=701	P	RAR (IC=95%)	NNT	HR(IC 95%)
Objetivo primario - SLP (meses)	9,4	8	0,0023			0,83 (0,72-0,95)

Objetivo secundario -SG (meses)	21,3	19,9	0,0769			0,89 (0,76-1,03)
Tipo de análisis: por intención de tratar						
CAPECITABINA + BEVACIZUMAB* Metastático						
Van Cutsem 2001¹⁰						
Capecitabina 2.500 mg/m ² al día, 14 días cada 3 sem. vs LV 20 mg/m ² seguido de 5-FU (425 mg/m ² al día, cinco días cada 4 sem.)						
	Capecitabina N=301 (IC 95%)	Trat control FU/FA N=301(IC 95%)	P	RAR (IC=95%)	NNT	HR(IC 95%)
Objetivo primario - Tasa de respuesta global	18,9% (14,7-23,8)	15% (11,1-19,5%)				
Objetivo secundario -Duración de la respuesta (meses)	7,2	9,4	0,17			

*No existe ningún ensayo que estudie la combinación capecitabina más bevacizumab. La NCCN asume la equivalencia de capecitabina con 5-FU y extrapola al esquema CAPOX +bevacizumab⁹ para recomendar este régimen.

Tabla 3. Cáncer margen anal

Estudio EXTRA-A (Glynn-Jones 2008 ¹¹) Mitomicina C 12 mg/m ² día 1 de RT, capecitabina 825 mg/m ² /12h días 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, y 36-40			
		Capecitabina+ Mitomicina C+radiación) (N=31)	
Respuesta completa a las 4 semanas (%pacientes)	77%		
Respuesta completa a los 6 meses (%pacientes)	90%		
Chan A 2010¹² Estudio retrospectivo de casos cruzados Capecitabina 825 mg/m ² /12h, 5 días a la semana, junto con la RT. 5FU infusión intermitente de 6 h (20 mg/m ² /día) con leucovorín (200 mg/m ² /día), días 1-4 y 22-25 de RT mitomicina 8 mg/m ² día 1			
	Capecitabina+ Mitomicina C+radiación N=34	5-FU+ Mitomicina C+radiación N=68	p
Respuesta patológica completa (%pacientes)	20,5%	18%	0,72

El estudio EXTRA-A¹¹ es un ensayo piloto sin comparador con muy pocos pacientes. El de Chan¹² (n=102) es un ensayo en Fase II de cohortes retrospectivo donde se comparan datos de una serie previamente tratada con 5FU, con otra serie que se trata con capecitabina.

Tabla 4 Cáncer páncreas

Cunningham 2005¹³				
capecitabina (1.660 mg/m ² al día durante 21 días) y gemcitabina (1.000 mg/m ² a la semana durante tres semanas seguidas de una de descanso) o gemcitabina sola (1.000 mg/m ² por semana durante 7 semanas, una semana de descanso y después en ciclos de cuatro semanas, tres semanas de tratamiento semanal y una de descanso).				
	Capecitabina+ gemcitabina (N=267)	Gemcitabina (N=266)	HR (IC 95%)	P
Resultado principal: - Supervivencia global (meses, IC 95%) - Supervivencia a un año	7.4 26%	6 19%	0.80 (0.65-0.98)	0.026
Resultados secundarios de interés: - Tasa de respuesta (RC+RP) - Respuesta completa - Respuesta parcial	14% 3 35	7% 0 19	- - -	0.008 - -
Tipo de análisis: por intención de tratar				
Herrmann 2007¹⁴				
Capecitabina (650 mg/m ² dos veces al día durante 14 días) y gemcitabina (1.000 mg/m ² a la semana durante tres semanas seguidas de una de descanso) o gemcitabina sola (1.000 mg/m ² por semana durante 7 semanas, una semana de descanso y después en ciclos de cuatro semanas, tres semanas de tratamiento semanal y una de descanso).				
	Capecitabina+ gemcitabina (N=160)	Gemcitabina (N=159)	HR (IC 95%)	P
Resultado principal: - Supervivencia global (meses, IC 95%) - Supervivencia a un año (% , IC 95%)	8.4 (6.3-9.8) 32 (25-40)	7.2 (6.5-8.3) 30 (23-38)	0.87 (0.67-1.10)	0.234

Resultados secundarios de interés:				
- Supervivencia libre de progresión (%; IC 95%)	4.3 (3.7-5.3)	3.9 (3.6-5.3)	-	0.103
- Tasa de respuesta global (%; IC 95%)	10 (5.7-16)	7.8 (4.1-13.3)	-	-
- Duración de la respuesta (meses; IC 95%)	7.3 (6.3-8.1)	-	-	-
Tipo de análisis: por intención de tratar				

Tabla 3. Cáncer esófago				
REAL-2 Cunningham 2008¹⁵				
Cáncer esófago-gástrico avanzado				
ECF: Epirrubicina 50mg/m ² IV día 1 + Cisplatino 60mg/m ² IV día 1 + 5-FU 200mg/m ² IV día 1 a 21 en infusión continua				
ECX: Epirrubicina 50mg/m ² IV día 1 + Cisplatino 60mg/m ² IV día 1 + Capecitabina 625 mg/m ² día 1 a 21				
EOF: Epirrubicina 50mg/m ² IV día 1 + Oxaliplatino 130mg/m ² IV día 1 + 5-FU 200mg/m ² IV día 1 a 21 en infusión continua				
EOX: Epirrubicina 50mg/m ² IV día 1 + Oxaliplatino 130mg/m ² IV día 1 + Capecitabina 625 mg/m ² día 1 a 21				
	ECF N=263	ECX N=250	EOF N=245	EOX N=244
Objetivo primario:				
- Supervivencia global (meses)	9,9	9,9	9,3	11,2
- A un año % (IC 95%)	37,7 (31,8-43,6)	40,8 (34,7-46,9)	40,4 (34,2-46,5)	46,8 (40,4-52,9)
KANG 2009¹⁶				
Cáncer gástrico avanzado				
capecitabina 1000 mg/m ² /12h x14d o 5FU 800 mg/m ² en IC de 5d + cisplatino 80mg/m ² , en ciclos de 21d;				
	Capecitabina +Cisplatino N=139	5-FU +Cisplatino N=137	HR (IC95%)	p
Resultado principal:				
- Supervivencia libre de progresión (meses)	5,6	5,0	0,81 (0,63-1,04)	< 0,001
Resultados secundarios de interés:				
- Supervivencia global (meses)	10,5	9,3	0,85 (0,64-1,13)	0,008
Tipo de análisis: por intención de tratar				

En cáncer de esófago NCCN 2011²⁰ considera que 5FU y capecitabina son "intercambiables"

Tabla 3. Cáncer de estómago					
<i>Referencia: Bang Y, et al¹⁷.</i>					
-Nº de pacientes: 594 pacientes randomizados (298 en trastuzumab + QT, 296 en QT), de los cuales se incluyen 584 en el análisis (n=294; n=290)					
-Diseño: Fase 3, abierto, multicéntrico, internacional y randomizado.					
-Tratamiento grupo activo: Trastuzumab + QT. Tratamiento grupo control: QT. (QT= capecitabina 1000 mg/m ² x14d o 5FU 4000mg/m ² en IC de 5d + cisplatino 80mg/m ² , en ciclos de 21d; Trastuzumab: dosis de carga 8mg/kg, seguido de 6mg/kg cada 21d)					
-Criterios de inclusión: hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado inoperable, recurrente o metastásico, ECOG 0-2, con sobreexpresión de HER ² (inmunohistoquímica 3+ y/o FISH +)					
-Criterios de exclusión: QT previa para tratamiento de la enfermedad metastásica.					
-Pérdidas: 4 en el grupo de tto activo y 6 en el grupo control					
-Tipo de análisis: por protocolo					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (294)	Trat control N (290)	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR (IC95%)
Resultado principal					
Supervivencia global (meses)	13,8	11,1	0,74 (IC95: 0,6 a 0,91)	0,0046	26% (9% a 40%)
Resultados secundarios					
- Supervivencia libre de progresión (meses)	6,7	5,5	0,71 (IC95: 0,59 a 0,85)	0,0002	29% (15% a 41%)
- Tiempo hasta la progresión (meses)	7,1	5,6	0,7 (IC95 : 0,58 a 0,85)	0,0003	30% (15% a 42%)
- Duración de la respuesta (meses)	6,9	4,8	0,54 (IC95 : 0,40 a 0,73)	<0,0001	46% (27% a 60%)
Resultados por subgrupos: Supervivencia global (meses)					
- ↑ sobreexpresión de HER2 (IHC2+/FISH+ o IHC3+) N=218	16,0	11,8	0,65 (IC95: 0,51 a 0,83)	?	35% (17% a 49%)
- ↓ expresión de HER2 (IHC0/FISH+ o IHC1+/FISH+) N= 70	10,0	8,7	1,07 (IC95: 0,7 a 1,62)		

Tabla 3. Cáncer de cabeza y cuello	
Won YW et al ¹⁸	capecitabina 1250 mg/m ² /12hx14d + cisplatino 60mg/m ² , en ciclos de 21d (N=45) (IC 95%)
Tasa de respuesta global (%pacientes)	50% (32-67%)
Supervivencia libre de progresión (meses)	3,7 (2,1-5,3)
Duración de la respuesta (meses)	4,9
Supervivencia global (meses)	10,3 (8,5-12,1)

Li YH et al 2010 ¹⁹	capecitabina 1000 mg/m ² /12hx14d + cisplatino 80mg/m ² , en ciclos de 21d (N=48)p (IC 95%)
Tasa de respuesta global (%pacientes)	62,5% (49,1-76,4%)
Tiempo hasta progresión (meses)	7,7 (6,3-9,2)
Supervivencia Global (meses)	13,3 (9,4-17,2)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

En las guías NCCN²⁰:

- **Cáncer de mama:** el uso de capecitabina en monoterapia con un grado de recomendación IIA en el cáncer de mama recurrente o metastásico.
- **Cáncer colo-rectal:**
 - el uso de capecitabina como parte del esquema CAPOX: en adyuvancia con una categoría 1, en neoadyuvancia, en tumores irresecables, y en enfermedad avanzada o metastásica, con categoría IIA,
 - En monoterapia en enfermedad avanzada o metastásica con categoría IIA.
 - Asociado a bevacizumab en enfermedad avanzada o metastásica con categoría IIA
 - Como parte del esquema CAPOX+bevacizumab, en neoadyuvancia, adyuvancia, tumores irresecables y en enfermedad avanzada o metastásica, en todos ellos con categoría IIA,
- **Cáncer margen anal:** el esquema mitomicina/5 FU figura con una recomendación IIA en la enfermedad localizada. Las guías NCCN no contemplan el uso de capecitabina en este tipo de tumor.
- **Cáncer de páncreas:** capecitabina en monoterapia se considera categoría 2B, en combinación con gemcitabina lo considera con categoría 2^a para pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica y buen estado general a los que se quiere dar una terapia más agresiva.
- **Cáncer de esófago:** considera capecitabina y 5-FU intercambiables
- **Cáncer de estómago:** considera capecitabina y 5-FU intercambiables
- **Cáncer de cabeza y cuello:** no contempla el uso de capecitabina

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

La frecuencia de aparición de síndrome mano-pie varía según la dosis recibida. Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que con capecitabina en monoterapia, la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1000mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

La aparición de diarrea ha sido observada en más del 50% de los pacientes. Los resultados del metaanálisis mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina, aumento en la duración del

tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino.

Un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes reacciones adversas con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

El perfil de efectos adversos de la capecitabina²¹ es similar al del 5-FU administrado en bolus, pero la incidencia de diarrea, estomatitis, náusea y alopecia es menor. Con capecitabina se ha descrito una menor frecuencia de estomatitis grado 3 y 4 (16% vs 3% con 5-FU) y también una menor incidencia de neutropenia grado 3 y 4 (19,8% vs 2%). La frecuencia de neutropenia que requirió atención médica ha sido del 5% en comparación con 0,6% ($p < 0,001$) y de la neutropenia febril o con sepsis del 3% en comparación con 0,3% ($p < 0,001$). En cambio, la incidencia de eritrodisestesia palmoplantar grado 3 ha sido superior con capecitabina que con 5-FU (18% vs 1%) y la de hiperbilirrubinemia de grado 3 y 4 también (28,7% vs 6,6%).

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

- Pediatría*: no hay experiencia en población pediátrica.
- Embarazo*: los estudios en animales han mostrado mortalidad embrionaria y teratogenia. El uso de capecitabina está contraindicado durante el embarazo.
- Ancianos*: se aconseja una monitorización estrecha en pacientes ≥ 60 años a tratamiento con capecitabina ya que se ha observado una incidencia mayor de reacciones adversas graves 3 o 4 en este grupo de población.
- Insuficiencia Renal*: Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min). En pacientes con IR moderada no es necesaria una reducción de dosis si la dosis inicial es de 1000 mg/m²/12 h. En pacientes con IR leve no se precisa ajuste de la dosis inicial.
- Insuficiencia hepática*: No hay datos suficientes de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. Se aconseja monitorizar estrechamente estos pacientes.

Contraindicaciones:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo
- Pacientes con deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa
- Durante el embarazo y la lactancia
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves
- En pacientes con insuficiencia hepática grave
- En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min),
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos, tal como la brivudina

Interacciones:

- Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes con tratamiento concomitante con capecitabina y anticoagulantes orales derivados de la cumarina, por lo que estos pacientes deben monitorizarse de forma regular. La dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.
- El tratamiento con capecitabina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.
- La toxicidad de capecitabina se puede ver aumentada si se administra junto con ácido fólico
- La administración concomitante con alopurinol puede disminuir la eficacia de la capecitabina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	medicamento		
	Capecitabina comp.	Capecitabina comp.	5-Fluorouracilo 5 mg/mL vial de 50 ml
Precio unitario (PVL+IVA) *	Comp 150 mg: 0,83 € Comp.500 mg: 2,86€	Comp 150 mg: 0,83 € Comp.500 mg: 2,86€	3,79€
Posología	Capecitabina 1250 mg/m ² dos veces al día x 14 días C/21 días	Capecitabina 1000 mg/m ² dos veces al día x 14 días C/21 días	*Las dosis difieren ampliamente según la patología tratada. Se expone la posología de un esquema en cáncer de colon: 425 mg/m ² x 5 días c/28 días
Coste por ciclo	332,36€	270,76€	(*)5,7 €
Coste tratamiento año	5776,7 €	4706,06€	(*)75,30€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	5700,7€	4630,76€	

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia

Capecitabina se encuentra aprobada para su uso en cáncer colo-rectal en adyuvancia y en el metastásico, en combinación con docetaxel o en monoterapia en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, cuando han fallado otras líneas de tratamiento y en cáncer gástrico avanzado en primera línea en combinación con platinos.

No tiene indicación en cáncer de mama en combinación con ciclofosfamida, en cáncer de margen anal, cáncer de páncreas, cáncer de esófago y cáncer de cabeza y cuello.

Las guías de practica clínica consideran equivalentes 5 Fu parenteral y su profármaco capecitabina por vía oral, excepto en cáncer de margen anal y cáncer de cabeza y cuello.

En cáncer de mama la mayoría de los ensayos son abiertos y sin brazo comparador.

En cáncer colo-rectal se encuentran los ensayos mejor diseñados y en los que se basan para extrapolar la equivalencia entre 5FU y capecitabina para otro tipo de tumores.

En cáncer de margen anal los ensayos son de baja calidad (1 sin brazo control y otro que es una serie de casos). Lo mismo ocurre en cáncer de cabeza y cuello.

En cáncer de páncreas los ensayos se han realizado con comparador.

Seguridad

La capecitabina produce menos reacciones adversas del tracto gastrointestinal y hematológicas, pero mayor eritrodiseptesia palmoplantar, aunque en general se puede considerar un fármaco seguro.

Coste

Aunque es difícil hacer una comparación para todos los esquemas en conjunto, en general el coste es mayor que el del 5FU

Conveniencia

Al ser un fármaco que se administra por vía oral, resulta mas cómodo para el paciente y disminuye los costes de preparación en el Servicio de Farmacia y de administración en el Hospital de Día.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 18/04/2010 Fecha de notificación: 31-5-2012

“Decisión adoptada por la CFyT” :Incluir en la Guía farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- * Cáncer de mama avanzado: capecitabina en monoterapia, asociado a lapatinib y asociado a ciclofosfamida.
- * Cáncer colo-rectal como parte del esquema CAPOX en adyuvancia, en monoterapia o asociado a bevacizumab, CAPOX + bevacizumab.
- * Cáncer de margen anal: asociado a mitomicina.
- * Cáncer de páncreas: en monoterapia o asociado a gemcitabina.
- * Cáncer de esófago: como parte del esquema CAPOX.
- * Cáncer de estómago: como parte del esquema CAPOX.
- * Cáncer de ORL: como parte del esquema XEPLA (capecitabina + cisplatino).

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Lucía Cortiñas Villazón declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Ficha técnica Xeloda® (capecitabina) disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000316/human_med_001157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true
- ² EPAR capecitabina. EMA. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000316/human_med_001157.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ³ Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(10):2155–61.
- ⁴ O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J. Clin. Oncol.* 2002 15;20(12):2812–23.
- ⁵ Wang Z, Lu J, Leaw S, Hong X, Wang J, Shao Z, et al. An all-oral combination of metronomic cyclophosphamide plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012 feb;69(2):515–22.
- ⁶ Shien T, Doihara H, Nishiyama K, Masuda H, Nogami T, Ikeda H, et al. Clinical efficacy of capecitabine and cyclophosphamide (XC) in patients with metastatic breast cancer. *Acta Med. Okayama.* 2011 ago;65(4):231–7.
- ⁷ Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 10;29(11):1465–71.
- ⁸ Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris III H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2.696-704.
- ⁹ Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2008 20;26(12):2013–9.
- ¹⁰ Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097-106.
- ¹¹ Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, Gollins S, Leslie M, Levine E, et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(1):119–26.
- ¹² Chan AK, Wong AO, Jenken DA. Preoperative capecitabine and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer--is it equivalent to 5-FU infusion plus leucovorin and radiotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(5):1413–9.
- ¹³ Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005;3(suppl):12.
- ¹⁴ Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, Phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-7.
- ¹⁵ Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008 ene 3;358(1):36–46.
- ¹⁶ Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann. Oncol.* 2009;20(4):666–73.
- ¹⁷ Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687–97.
- ¹⁸ Won Y-W, Park YH, Ahn MJ, Do I-G, Ko YH, Park K. A phase II study of combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 2011;22(2):417–23.
- ¹⁹ Li Y-H, Wang F-H, Jiang W-Q, Xiang X-J, Deng Y-M, Hu G-Q, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008;62(3):539–44.
- ²⁰ Nacional Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponible en:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- ²¹ Capecitabina (Xeloda®) para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastático y como adyuvante a la cirugía radical en el cáncer colorrectal en estadio III. Hospital Vall d'Hebrón. Servei de Farmacologia Clínica (Julio 2005).