



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

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Tegafur 100mg + Uracilo 224mg tableta
Indicación/Condición Clínica	: Cáncer colorrectal metastásico

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Tegafur [FT; ftorafur; 1-(tetrahidro-2-furanil)-5-fluorouracilo] es un análogo de nucleósido furanil. Tegafur-uracilo es una combinación de tegafur (prodroga de 5-fluorouracilo) en una relación molar 1:4 con uracilo. Después de la administración oral de tegafur se detectan niveles máximos entre 0.6 y 2.1 horas. El tegafur es metabolizado hasta liberar 5-Fluorouracilo; la coadministración de Uracilo incrementa la concentración intratumoral de 5-FU, y la acción antineoplásica del tegafur¹.

Capecitabina (N-[1-(5-desoxi--D-ribofuranosil)-5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-4-pirimidinil]-m-pentil carbamato) es un carbamato de fluoropirimidina. Es un profármaco oral del 5-FU sin actividad anti-tumor en sí. Se metaboliza en el cuerpo a través de tres pasos enzimáticos secuenciales para producir 5-FU dentro de los tumores. Capecitabina se activa preferentemente en el tejido tumoral. La dosis recomendada es de 1250mg/m² administrados dos veces al día (mañana y noche; equivalente a 2500mg/m² dosis diaria total) durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días.²

La adición de LV (folinato cálcico) actúa como un modulador y conduce a una mejora en las tasas de respuesta, aunque esto también se ha demostrado que aumenta la toxicidad.

Indicaciones clínicas aprobadas:

Reino Unido³: Tegafur en combinación con uracilo se administra por vía oral, junto con folinato cálcico, en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico; uracilo inhibe la degradación de fluorouracilo. Tegafur con uracilo ha demostrado tener una eficacia similar a la de una combinación de fluorouracilo y ácido folínico para el cáncer colorrectal metastásico.

¹ Solidoro A. Apuntes de Cancerología. 2ª ed. Lima. Editorial Hozlo SRL. 2005.

² S Ward, E Kaltenthaler, J Cowan, N Brewer. Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 32

³ LOS ANTIMETABOLITOS, British National Formulary (BNF). Medicines Complete. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.bnf.org/bnf/index.htm>



Belgica⁴, Dinamarca⁵, Francia⁶, Holanda⁷, Suecia⁸ Portugal⁹. Está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en combinación con folinato cálcico.

2.1 EFICACIA

Cáncer colorrectal metastásico:

- Douillard et al¹⁰ realizan un estudio multicéntrico randomizado de fase III con 816 pacientes cuyo objetivo fue demostrar equivalencia en la supervivencia de tegafur/uracilo (UFT) oral + leucovorina (folinato cálcico) oral en comparación con el tratamiento convencional de fluorouracilo (5-FU) y leucovorina por vía intravenosa, en pacientes no tratados previamente de carcinoma colorrectal metastásico, también se comparó la seguridad.

Los resultados indican que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable principal de supervivencia entre las dos ramas de tratamiento. La mediana de supervivencia fue de 12,4 meses (IC 95%: 11,2-13,6 meses) y 13,4 meses (IC 95%: 11,6-15,4 meses) en el grupo UFT/leucovorina y el grupo de 5-FU/leucovorina, respectivamente. La tasa global de respuesta del tumor (es decir, la respuesta completa y respuesta parcial) fue de 11,7% (48 de 409 pacientes) en el grupo de UFT/folinato cálcico y 14,5% (59 de 407 pacientes) en el grupo de 5-FU/folinato cálcico. La razón de riesgo para 5-FU/folinato cálcico sobre UFT/folinato cálcico fue 0,96 (IC 95%: 0,83-1,13). El análisis de la variable secundaria de tiempo a la progresión en este estudio fue complicado por la diferencia en la duración del ciclo entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de tiempo a la progresión fue de 3,5 meses (IC 95%: 3,0-4,4 meses) y 3,8 meses (IC 95%: 3,6-5,0 meses) en el grupo de UFT/folinato cálcico y el grupo de 5-FU/folinato cálcico, respectivamente.

- Carmichael et al¹¹. En un estudio multicéntrico randomizado de fase III (n=380), cuyo objetivo fue comparar el tiempo hasta la progresión (TTP) de un régimen oral que se compone de una combinación fija de tegafur + uracilo (UFT) en una relación molar 1:4 y Leucovorina (folinato cálcico), comparado con el régimen intravenoso de fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, en carcinoma colorrectal metastásico no tratado previamente, los objetivos secundarios fueron supervivencia, respuesta tumoral, seguridad y calidad de vida.

Los resultados indicaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de tiempo a la progresión, ni en la variable secundaria de supervivencia entre las dos ramas de tratamiento. La mediana de tiempo a la progresión

⁴ Federaal Agentschap Voor Geneesmiddelen En Gezondheidsproducten (FAGG). UFT® (Tegafur+Uracilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://www.fagg-afmps.be/nl/>

⁵ Sundheds Styrelsen. TEGAFUR/URACILO® [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10>

⁶ Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. (ANSM). UFT® (Tegafur+Uracilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/>

⁷ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board. (CBG MEB). UFT® (Tegafur+Uracilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>

⁸ LAKEMEDELVERKET. (Medical Products Agency). UFT® (Tegafur+Uracilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://www.lakemedelsverket.se>

⁹ Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). UFT® (Tegafur+Uracilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2012]. URL disponible en: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/>

¹⁰ J Douillard, P Hoff, J Skillings, P Eisenberg, N Davidson, P Harper, M Vincent, et al. Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 17 (September 1), 2002: pp 3605-3616

¹¹ J Carmichael, T Popiela, D Radstone, S Falk, M Borner, A Oza, et al. Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and Oral Leucovorin Versus Parenteral Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 17 (September 1), 2002: pp 3617-3627



fue de 3,4 meses (IC 95%: 2,6-3,8 meses) y 3,3 meses (IC 95%: 2,5-3,7 meses) en el grupo de UFT/folinato cálcico y el grupo de 5-FU/folinato cálcico, respectivamente. La tasa global de respuesta del tumor (es decir, la respuesta completa y respuesta parcial) fue de 10,5% (20 de 190 pacientes) en el grupo de UFT/folinato cálcico y 9,0% (17 de 190 pacientes) en el grupo de 5-FU/folinato cálcico. La mediana para el tiempo de supervivencia fue de 12,2 meses (IC 95%: 10,4-13,8 meses) y 10,3 meses (IC 95%: 8,2-13,0 meses) en el grupo de UFT/folinato cálcico y el grupo 5-FU/folinato cálcico, respectivamente. La razón de riesgo para 5-FU/folinato cálcico sobre UFT/folinato cálcico fue 1,14 (IC 95%: 0,92-1,42).

UFT/LV frente 5-FU/LV en pacientes con cáncer colorrectal

Resultado	Douillard y colaboradores		Carmichael y colaboradores	
	UFT/LV n = 409	5-FU/LV n = 407	UFT/LV n = 190	5-FU/LV n = 190
Respuesta global (RC + RP)	11,7%	14,5%	10,5%	9%
Mediana de supervivencia	12,4 meses	13,4 meses	12,2 meses	10,3 meses
Tiempo hasta progresión	3,5 meses	3,8 meses*	3,4 meses	3,3 meses

RC, respuesta completa, RP, respuesta parcial

- Ward et al.¹² realizaron una revisión sistemática con dos tratamientos orales para el cáncer colorrectal metastásico. Los dos tratamientos fueron capecitabina y tegafur+uracilo/folinato cálcico. Estos fueron comparados con el estándar intravenoso de 5-fluorouracilo (5-FU). De esta revisión se tiene los siguientes estudios para capecitabina:
 - En el estudio de Hoff¹³, las tasas globales de respuesta para el grupo de capecitabina fueron significativamente mayores que en el grupo 5-FU/folinato cálcico, cuando se evaluó por el investigador o por el Comité de Revisión Independiente (CRI). Las tasas globales de respuesta fueron del 24,8% (IC 95%: 20,1 a 30,1%) para capecitabina y el 15,5% (IC 95%: 11,6 a 20,1%) para 5-FU/folinato cálcico ($p=0,005$) cuando se evaluó por el investigador. Cuando se evaluó por el IRC, las tasas de respuesta global fue del 25,8% (IC 95%: 21,0 a 31,2%) para capecitabina y el 11,6% (IC 95%: 8,2 a 15,7%) para 5-FU/folinato cálcico ($p=0,0001$). La duración media de la respuesta [respuesta completa y respuesta parcial] fue de 9,1 meses en el grupo de capecitabina (54 eventos) y 9,5 meses en el grupo 5-FU/folinato cálcico (30 eventos) ($p=0,37$).

¹² S Ward, E Kaltenthaler, J Cowan, N Brewer. Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 32

¹³ Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001; 19:2282-92.



- En el estudio de Van Cutsem¹⁴, evaluaron las tasas de respuesta global, los resultados fueron significativas para capecitabina en el 26,6% (IC 95%: 21,7 a 32,0%) en comparación con 5-FU/folinato cálcico en un 17,9% (IC 95%: 13,8 a 22,8%) ($p=0,013$). Sin embargo, en el grupo de IRC, las tasas de respuesta fueron del 18,9% (IC 95%: 14,7 a 23,8%) para la capecitabina en comparación con 15,0% (IC 95%: 11,1 a 19,5%) en el grupo 5-FU/folinato cálcico (no significativo). La duración media de la respuesta (respuesta completa y respuesta parcial) fue de 7,2 meses en el grupo de capecitabina y de 9,4 meses en el grupo de 5-FU/folinato cálcico ($p=0,17$).
- En el estudio Twelves¹⁵, se combinaron los datos de los dos estudios anteriores. Los resultados obtenidos por el investigador indicaron que las tasas de respuesta global fue significativamente mayor para el grupo de capecitabina (25,7%) en comparación con el brazo de 5-FU/folinato cálcico (16,7%) ($p<0,0002$) los intervalos de confianza no se informaron. Las tasas globales de respuesta evaluadas por el IRC fueron también significativamente mejor que el grupo de capecitabina (22,4%) en comparación con el grupo 5-FU/folinato cálcico (13,2%) ($p<0,0001$).

Los tres estudios no reportan diferencias significativas en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad o muerte entre el grupo de capecitabina y 5-FU/folinato cálcico. Para el estudio de Hoff, la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte fue 4,3 (IC 95%: 4,1 a 5,1) meses para el grupo de capecitabina y 4,7 (IC 95%: 4,3 a 5,5) meses para el grupo 5-FU/folinato cálcico. El estudio de Van Cutsem informó la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte en el grupo de capecitabina de 5,2 meses y para el grupo 5-FU/folinato cálcico como 4,7 meses.

Tiempo hasta fracaso del tratamiento en los 3 estudios tampoco fue significativamente diferente entre los grupos de capecitabina y 5-FU/folinato cálcico. En el estudio de Hoff, el grupo de capecitabina tenía un tiempo hasta el fracaso del tratamiento de 4,1 meses y el grupo 5-FU/folinato cálcico 3,1 meses. El estudio de Van Cutsem tenía un tiempo hasta el fracaso del tratamiento de 4,2 meses para el grupo de capecitabina y 4,0 meses para el grupo 5-FU/folinato cálcico.

La mediana de supervivencia global fue equivalente para los grupos de capecitabina y 5-FU/folinato cálcico en los 3 estudios. Los valores fueron de 12,5 y 13,3 meses, respectivamente, para el estudio de Hoff; 13,2 y 12,1 meses, respectivamente, para el estudio de Van Cutsem; y 12,9 y 12,8 meses, respectivamente, para los datos agrupados del estudio Twelves.

¹⁴ Van Cutsem E, Twefolinato cálcicoes 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;19:4097–106.

¹⁵ Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 2002;38:Suppl 2:15–20



TABLE 8 Results: capecitabine

Study	Response rate	Duration of response	Median time to disease progression or death	Survival	
Hoff et al., 2001 ⁴⁰	Response rates (%)				
		Capecitabine (n = 302)	5-FU/LV (n = 303)		
	Investigator				
	Overall response, CR or PR	75 (24.8)	47 (15.5) ^a		
	CR	3 (1.0)	3 (1.0)		
	PR	72 (23.8)	44 (14.5)		
	Stable disease	146 (48.3)	158 (52.1)		
	PD	57 (18.9)	59 (19.5)		
	Missing post-baseline	22 (7.3)	38 (12.5)		
	IRC				
	Overall response, CR or PR	78 (25.8)	35 (11.6) ^b		
	CR	1 (0.3)	1 (0.3)		
	PR	77 (25.5)	34 (11.2)		
	Stable disease	148 (49.0)	181 (59.7)		
progressive disease (PD)	43 (14.2)	36 (11.9)			
Missing post-baseline	30 (9.9)	49 (16.2)			
Van Cutsem et al., 2001 ⁴¹	Response rates (%)				
		Capecitabine (n = 301)	5-FU/LV (n = 301)		
	Investigator				
	Overall response, CR or PR	26.6	17.9 ^a		
	IRC				
	Overall response, CR or PR	57 (18.9)	45 (15.0)		
	CR	1 (0.3)	2 (0.7)		
	PR	56 (18.6)	43 (14.3)		
	Stable disease	171 (56.8)	167 (55.5)		
	PD	38 (12.6)	51 (16.9)		
Missing post-baseline	33 (11.0)	38 (12.6)			
Twelves, 2002 ³⁶	Response rates (%)		Not reported		
		Capecitabine (n = 603)	5-FU/LV (n = 604)		
	Investigator				
	PR + CR (%) (p < 0.0002)	25.7	16.7		
	Stable disease (%)	47.8	52.2		
	IRC				
	PR + CR (%) (p < 0.0001)	22.4	13.2		
	Stable disease (%)	52.9	57.6		
	Both overall response rates were significantly higher in favour of capecitabine using two-sided χ^2 test with Schouten correction				

- Bin et al¹⁶ en un metanálisis con 5 ensayos controlados aleatorizados cuyo objetivo fue comparar el tratamiento oral tegafur-uracilo más folinato cálcico vs fluorouracilo en bolo mas folinato cálcico en cáncer colorrectal avanzado. Los resultados obtenidos fueron: 5 ensayos (2.919 pacientes, en rango de 20 a 1.068). El cegamiento fue incierto en cuatro ensayos y el quinto fue cegado.

¹⁶ Q. Bin, J. Li, C. Liao, Y. Cao, F. Gao Oral uracil-tegafur plus leucovorin vs fluorouracil bolus plus leucovorin for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. Colorectal Dis. 2011 Aug;13(8):837-45. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02184



No hubo diferencia en la tasa global de respuesta tumoral (RR 0,89, IC del 95%: 0,67 a 1,19; cuatro ensayos, sin heterogeneidad significativa) o la supervivencia global (HR 1,01, IC del 95%: 0,91 a 1,13; cuatro ensayos, sin heterogeneidad significativa) entre los dos tratamientos. Sin embargo, hubo diferencias significativas en la frecuencia de aparición de toxicidades notificadas. Leucopenia (OR 0,089 IC 95%: 0,067 a 0,119) y la neutropenia febril (OR 0,02, IC95% 0,004 hasta 0,102) fueron significativamente menor en los regímenes orales tegafur+uracilo, como lo fueron la estomatitis grave (OR 0,075, IC95%: 0,039 a 0,146), cualquier infección (OR 0,672, IC95%: 0,547 a 0,826) y cualquier diarrea (OR 0,743, IC95%: 0,626 a 0,881). Otros resultados fueron presentados por subgrupos basados en los grados diferentes de cáncer. Lo autores concluyen indicando que el tratamiento oral de tegafur+uracilo y fluorouracilo parenteral ambas combinadas con folinato cálcico resultó en una supervivencia global similar y las tasas de respuesta tumoral para el cáncer colorrectal avanzado. Tegafur + uracilo fue muy superior en términos de toxicidad, especialmente hematológica.

- La NICE¹⁷ en su guía para el uso de la capecitabina y tegafur con uracilo para el cáncer colorrectal metastático indica que el Comité examinó los datos disponibles sobre la efectividad clínica y el costo de la capecitabina y UFT, tras examinar los estudios, el Comité se mostró satisfecho de que los datos de los ECA de fase III demostraron que tanto capecitabina y UFT/folinato cálcico puedan tener eficacia clínica similar a la de 5-FU/folinato cálcico administrado por el régimen bolo Mayo. La conveniencia de utilizar el régimen Mayo como comparador fue cuestionada debido a la evidencia que sugiere que los regímenes de infusiones pueden ser más eficaces y menos tóxicos. La comparación indirecta de los fármacos orales con regímenes infusiones, podría sugerir que los medicamentos orales son menos eficaces. Sin embargo, esta evidencia no ha sido formalmente evaluado, y tanto los expertos profesionales y el Grupo de Evaluación a cuestionado su robustez. Sin embargo, el Comité también cree firmemente que se necesita de un apropiado ECA para llevar a cabo una comparación directa de la eficacia de los tratamientos orales frente a los regímenes de infusiones. Además, el Comité consideró que había datos insuficientes para permitir una distinción que debe hacerse en términos de efectividad entre los dos agentes orales.

Cáncer de recto localmente avanzado:

- Conde¹⁸ en un estudio evaluó las diferencias en la respuesta al tratamiento y el impacto en la supervivencia con agentes orales (tegafur+uracilo y capecitabina) como tratamiento neoadyuvante administrada concomitantemente con radioterapia en cáncer de recto localmente avanzado. Fueron tratados 112 pacientes antes de cirugía los cuales fueron divididos en dos grupos:

Grupo 1: 61 pacientes se sometieron a quimioterapia oral concomitante con capecitabina (825mg/m² dos veces al día)

Grupo 2: 51 pacientes sometidos a quimioterapia concomitante oral con UFT (300mg/m²/día) + ácido folínico (90mg/día) y radioterapia.

¹⁷ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 61. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. [Internet]. London: NICE; 2003 [acceso enero 2013] Disponible en: <http://www.nice.org.uk>

¹⁸ S Conde, M Borrego, T Teixeira, R Teixeira, A Sá, P Soares. Comparison of neoadjuvant oral chemotherapy with UFT plus Folinic acid or Capecitabine concomitant with radiotherapy on locally advanced rectal cancer. reports of practical oncology and radiotherapy 17 (2012) 376–383



Los resultados obtenidos fueron:

GRUPO 1: Toxicidad aguda 80,3%; respuesta patológica completa 10,5%, degradación del tumor 49,1%; nodal downstaging 76,5%; respuesta loco-regional 71,9%.

GRUPO 2: Toxicidad aguda 80,4%; respuesta patológica completa 28%; degradación del tumor 62%; nodal downstaging 75,6%; respuesta loco-regional 78%. No hubo diferencia en la supervivencia.

Table 1 – Comparison of patients' characteristics and surgical status between patients treated with Capecitabine and UFT + LV Folinic acid.

Patients' characteristics	Capecitabine (n = 61)	UFT + LV (n = 51)	p value
Age (years)			
Min–Max	38–82	35–82	
Median	64	64	
Sex			
Male	37 (60.7%)	38 (74.5%)	0.158
Female	24 (39.3%)	13 (25.5%)	
Karnofsky			
100%	35 (57.4%)	38 (74.5%)	0.129
90%	24 (39.3%)	11 (21.6%)	
80%	2 (3.3%)	2 (3.9%)	
Distance to anal margin			
0–5 cm	36 (59%)	28 (54.9%)	0.704
6–11 cm	25 (41%)	23 (45.1%)	
Imaging staging (CT/MRI scan)	18%/82%	5.9%/92.2%	0.090
Clinical staging			
cT2	9 (14.8%)	2 (3.9%)	0.144
cT3	48 (78.3%)	44 (86.3%)	
cT4	4 (6.6%)	5 (9.8%)	
cN0	6 (9.8%)	5 (9.8%)	1.0
cN+	55 (90.2%)	46 (90.2%)	
Timing to surgery (median)	7 weeks	7 weeks	
Surgical resection			
R0	51 (83.7%)	47 (92.1%)	0.664
R1	6 (9.8%)	3 (5.9%)	
Unresectable	3 (4.9%)	1 (2%)	
Non operated	1 (1.6%)	–	

Table 5 – Therapeutic response to neoadjuvant treatment.

	GROUP 1 (n = 57)	GROUP 2 (n = 50)	p value
Pathologic complete response	10.5%	28%	0.026
Tumor downstaging	49.1%	62%	0.243
Nodal downstaging	76.5%	75.6%	1.00
Loco-regional response	71.9%	78%	0.510



Table 6 – Impact of treatment response on survival.

		OS		PFS		LRC	
		5-Year	p value	5-Year	p value	5-Year	p value
Pathologic complete response	GROUP 1	100%	1.0	66.7%	0.665	100%	1.0
	GROUP 2	100%		79.6%		100%	
Tumor downstaging	GROUP 1	87.1%	0.118	83.5%	0.664	100%	1.0
	GROUP 2	100%		86.4%		100%	
Nodal downstaging	GROUP 1	82.2%	0.870	75%	0.695	94.9%	0.684
	GROUP 2	90%		72.8%		96.8%	
Loco-regional response	GROUP 1	83.5%	0.972	76.3%	0.923	95.1%	0.624
	GROUP 2	91.4%		77.4%		97.2%	

Table 7 – Neoadjuvant chemoradiotherapy results (2, 4–7, 10, 13, 44, 45).

Authors	No.	RT	CT	Downstaging, T (%)	Downstaging, N (%)	pCR (%)
De Paoli [4]	53	50.4	C	57	78	24
Krishnan [5]	54	52.5	C	51	52	18
Kim [6]	95	50.4	C	57	69	12
Korkolis [44]	30	50.4	C	75	53	23
Kim [10]	145	50.4	5FU, L	–	–	11.3
	133		C	–	–	16.1
De la Torre [7]	77	45–50.4	5-FU	43.3	25	13.2
	78		UFT, L	59.2	23.7	13.2
Fernandez-Martos [13]	94	45	UFT	54	–	15
Feliu [2]	41	50.4	UFT, L	61	–	15
Wang [45]	65	45	UFT, L	75	–	25

C, Capecitabine; L, leucovorin.

Table 2 – Neoadjuvant chemoradiotherapy acute toxicities incidence. CTCAE (v. 3.0).

Acute toxicity (%)	GROUP 1		GROUP 2	
	Grades 1–2	Grades 3–4	Grades 1–2	Grades 3–4
Diarrhea	26.2	8.2	29.4	2
Vomiting	4.9		2	
Radiodermatitis	50.8	4.9	58.8	3.9
Hand-foot syndrome	11.5			
Hematologic	13.1		13.7	3.9
Others	13.1		11.8	

Table 3 – Incidence of postoperative complications.

Postoperative complications	GROUP 1 (n=57)	GROUP 2 (n=50)
Suture dehiscence	4 (7%)	7 (14%)
Sub-occlusion/occlusion	4 (7%)	2 (4%)
Fistula	4 (7%)	1 (2%)
Infection	11(19.3%)	14 (28%)

2.2 SEGURIDAD

- Los perfiles de seguridad fueron similares en los estudios de Douillard et al¹⁹ y Carmichael et al²⁰. En general, el 5-FU/folinato cálcico se acompañó de más toxicidad

¹⁹ J Douillard, P Hoff, J Skillings, P Eisenberg, N Davidson, P Harper, M Vincent, et al. Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 17 (September 1), 2002: pp 3605-3616

²⁰ J Carmichael, T Popiela, D Radstone, S Falk, M Borner, A Oza, et al. Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and Oral Leucovorin Versus Parenteral Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 17 (September 1), 2002: pp 3617-3627



que el UFT/folinato cálcico, de forma significativa. Específicamente, las tasas de leucopenia o neutropenia de 3 ó 4, y de neutropenia febril fueron significativamente más altas en la rama 5-FU/folinato cálcico que en la de UFT/folinato cálcico en ambos estudios. Las tasas de toxicidad no hematológica fueron similares en los 2 estudios. En el de Douillard, hubo tasas significativamente más elevadas de estomatitis de grado 3 ó 4 y de infección en los casos tratados con 5-FU/folinato cálcico que en quienes recibieron UFT/folinato cálcico, así como las tasas mayores de cualquier grado de diarrea, estomatitis, náuseas/vómitos, infección y síndrome de mano-pie. Aunque la incidencia de hiperbilirrubinemia fue significativamente mayor en el grupo de UFT/folinato cálcico (15% de grado 3 ó 4) respecto al de 5-FU (8% de grado 3 ó 4) en el estudio de Douillard, esta diferencia no fue significativamente en el estudio de Carmichael (15% frente al 10% respectivamente).

Toxicidad de grado 3/4	Douillard y colaboradores			Carmichael y colaboradores		
	UFT/LV n = 409	5-FU/LV n = 407	p	UFT/LV n = 190	5-FU/LV n = 190	p
Leucopenia	< 1%	19%	< ,001	2%	12%	< ,001
Neutropenia	1%	56%	< ,001	3%	31%	< ,001
Neutropenia febril	0	13%	< ,001	1%	8%	< ,001

- En la revisión sistemática de Ward et al.²¹ Se obtuvieron los siguientes resultados:

Hoff et al., 2001⁴⁰

Patients with grade 3 and 4 adverse reactions related to treatment; number (%)^a

	Capecitabine (n = 299)		5-FU/LV (n = 294)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
All reactions	121 (40.5)	8 (2.7)	105 (35.7)	14 (4.8)
Total no. of events	199	10	190	19
Diarrhoea	41 (13.7)	5 (1.7)	33 (11.2)	8 (2.7)
Hand-foot syndrome	54 (18.1)	NA	2 (0.7)	NA
Stomatitis	9 (3.0)	0	45 (15.3)	2 (0.7)
Vomiting	10 (3.3)	1 (0.3)	13 (4.4)	1 (0.3)
Dehydration	6 (2.0)	1 (0.3)	10 (3.4)	1 (0.3)
Sepsis	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Myocardial infarction	0	0	0	1 (0.3)
Sudden death	0	1 (0.3)	0	0
Pneumonia	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Septicemia	0	1 (0.3)	0	0
Viral infection	0	0	0	1 (0.3)
Renal failure	0	0	0	1 (0.3)
Respiratory distress	0	0	0	1 (0.3)
Drug toxicity NOS	0	0	0	1 (0.3)

Adverse reactions requiring hospitalisation; number (%)

	Capecitabine (n = 299)		5-FU/LV (n = 294)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Total patients hospitalised ^b	34 (11.4)	60 (20.4)		
Dehydration	8 (2.7)	9 (3.1)		
Diarrhoea	12 (4.0)	8 (2.7)		
Infection	1 (0.3)	2 (0.7)		
Nausea	0	1 (0.3)		
Neutropenia	0	4 (1.4)		
Neutropenic fever	0	10 (3.4)		
Sepsis	0	1 (0.3)		
Stomatitis	0	10 (3.4)		
Vomiting	3 (1.0)	5 (1.7)		
Other	12 (4.0)	12 (4.1)		

Van Cutsem et al., 2001⁴¹

Patients with grade 3 and 4 adverse reactions related to treatment; number (%)

	Capecitabine (n = 297)		5-FU/LV (n = 299)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Diarrhoea	28 (9.4)	4 (1.3)	28 (9.4)	3 (1.0)
Hand-foot syndrome	48 (16.2)	NA	1 (0.3)	NA
Stomatitis	3 (1.0)	1 (0.3)	39 (13.0)	1 (0.3)
Sepsis	0	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)
Deep venous thrombosis	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0
Neutropenic fever	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)

Adverse reactions requiring hospitalisation; number (%)

	Capecitabine (n = 297)		5-FU/LV (n = 299)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
All adverse reactions	35 (11.8)	47 (15.7)		
Dehydration	5 (1.7)	0		
Diarrhoea	13 (4.4)	14 (4.7)		
Hand-foot syndrome	2 (0.7)	0		
Infection	0	4 (1.3)		
Neutropenia	1 (0.3)	2 (0.7)		
Sepsis	1 (0.3)	6 (2.0)		
Stomatitis	1 (0.3)	11 (3.7)		
Vomiting	1 (0.3)	1 (0.3)		
Other	14 (4.7)	11 (3.7)		

²¹ S Ward, E Kaltenthaler, J Cowan, N Brewer. Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 32

2.3 COSTO

Medicamentos	Costo x tableta (S/.)
Capecitabina 500mg tableta	3.18 ²²
Tegafur 100mg + uracilo 224mg tableta	8.45 ²³
Leucovorina (folinato cálcico) 15mg tableta	3.69 ²⁴
5-FU 500mg inyectable	3.20 ²⁵

2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID²⁶, para el medicamento Tegafur + uracilo se ha encontrado 02 registros sanitarios, para Capecitabina 07 registros sanitarios y para 5-FU inyectable 15 registros sanitarios.

ALTERNATIVA EN EL PNUME:

Fluorouracilo 50mg/ml inyectable

Capecitabina 500mg tableta

III. CONCLUSIÓN

Revisada la evidencia observamos que la eficacia es similar para Tegafur + uracilo y Capecitabina en cáncer colorrectal metastásico.

Respecto a la seguridad se evidencia que Tegafur + uracilo tiene un perfil de seguridad similar en relación a Capecitabina. Sin embargo, por cada paciente tratado con Tegafur + uracilo se dejaría de tratar a 02 pacientes con Capecitabina.

Medicamentos	Esquemas	R. Tegafur + leucovorina	R. Capecitabina
Tegafur + leucovorina	300mg/m ² /28días + 90mg/28días/c/35días	1802.92	
Capecitabina	2500mg/m ² /14días/c/21días		356.16
6 meses de tratamiento		9014.60	2849.28
Diferencia de costos en relación a Capecitabina		6165	

²² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). INEN SUR 13/12/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). DARES 25/01/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁴ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). DARES 21/11/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁵ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). DARES 30/01/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Enero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁶ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Enero 2013]



Medicamentos	Esquemas	R. Tegafur + leucovorina	R. Capecitabina
Variación Eficacia		Similar ^{27,28}	Similar ^{29,30}
Seguridad		Similar ^{31,32}	Similar ^{33,34}
Paciente dejado de tratar con Capecitabina		2	

Por lo expuesto, el Equipo Técnico recomienda no incluir al medicamento Tegafur + uracilo en cáncer colorrectal metastásico en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente.

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.

²⁷ S Conde, M Borrego, T Teixeira, R Teixeira, A Sá, P Soares. Comparison of neoadjuvant oral chemotherapy with UFT plus Folinic acid or Capecitabine concomitant with radiotherapy on locally advanced rectal cancer. reports of practical oncology and radiotherapy 17 (2012) 376–383

²⁸ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 61. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. [Internet]. London: NICE; 2003 [acceso enero 2013] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

²⁹ S Conde, M Borrego, T Teixeira, R Teixeira, A Sá, P Soares. Comparison of neoadjuvant oral chemotherapy with UFT plus Folinic acid or Capecitabine concomitant with radiotherapy on locally advanced rectal cancer. reports of practical oncology and radiotherapy 17 (2012) 376–383

³⁰ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 61. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. [Internet]. London: NICE; 2003 [acceso enero 2013] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

³¹ S Conde, M Borrego, T Teixeira, R Teixeira, A Sá, P Soares. Comparison of neoadjuvant oral chemotherapy with UFT plus Folinic acid or Capecitabine concomitant with radiotherapy on locally advanced rectal cancer. reports of practical oncology and radiotherapy 17 (2012) 376–383

³² National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 61. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. [Internet]. London: NICE; 2003 [acceso enero 2013] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

³³ S Conde, M Borrego, T Teixeira, R Teixeira, A Sá, P Soares. Comparison of neoadjuvant oral chemotherapy with UFT plus Folinic acid or Capecitabine concomitant with radiotherapy on locally advanced rectal cancer. reports of practical oncology and radiotherapy 17 (2012) 376–383

³⁴ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal 61. Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer. [Internet]. London: NICE; 2003 [acceso enero 2013] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>