

A solid red vertical bar is positioned to the left of the title text.

Análisis de Impacto Presupuestal de Capecitabina para el manejo del cáncer de mama

Grupo desarrollador

Unión temporal Instituto Nacional de Cancerología (INC) - Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS).

Autores

Lina María Rincón Martínez

Oscar Andrés Gamboa

Nelly Astrid Moreno

Teófilo Lozano Apache

Carlos Adolfo Gamboa

Lina Angélica Buitrago

Expertos Clínicos

Jesús Oswaldo Sánchez

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Diana Isabel Osorio Cuevas

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer entre mujeres con una tasa de mortalidad ajustada por edad (TMAE) de 12,4 por 100.000 a nivel mundial. Igualmente, es la primera causa de cáncer entre mujeres con más de un millón de casos anuales. En Colombia, esta patología ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer entre mujeres y el segundo lugar en mortalidad, junto con el cáncer de cuello uterino, con tasas ajustadas por edad de 31,2 y 10,0 por 100.000 respectivamente (3).

En Colombia, al configurarse el cáncer de mama como un problema de salud pública, se han estudiado algunos factores que impactan su perfil epidemiológico. Piñeros describe la problemática existente en la atención y el acceso de los pacientes con cáncer de mama atendidos en diferentes instituciones en la ciudad de Bogotá (4). La mayoría de las mujeres (81,3%) manifestaron la presencia de síntomas al momento del diagnóstico, lo que se explica por la ausencia de un programa organizado de detección temprana de esta enfermedad. La no realización del autoexamen de mama, la no estandarización de la práctica del examen clínico de mama por un profesional, y la baja cobertura de mamografía son algunos de los problemas identificados. Este estudio reportó que el mayor porcentaje de los casos diagnosticados se encuentran en estadios avanzados (63,8%), semejante a lo descrito en el anuario estadístico 2010 del Instituto Nacional de Cancerología (INC), en donde este porcentaje corresponde al 53.4% (5). Con respecto al cáncer metastásico, 5.1% fueron diagnosticados en estadio IV según Piñeros y colegas, y 8.0% según cifras del anuario estadístico del INC.

De las mujeres inicialmente diagnosticadas con cáncer de mama, aproximadamente entre el 30% y el 50% desarrollan cáncer metastásico (1,2). El cáncer metastásico de mama se considera una enfermedad incurable por lo que su tratamiento es principalmente paliativo (6). La mayoría de los pacientes no sobreviven más de 5 años luego del diagnóstico, 97% cuando la enfermedad es localizada, pero solo 23% cuando hay metástasis a distancia (2). La media de supervivencia desde el momento del diagnóstico es de 18 a 36 meses (1,7–9). La expectativa de vida varía de acuerdo a diferentes factores como el sitio de la metástasis, períodos libres de enfermedad, respuesta hormonal y la quimioterapia adyuvante previa (1).

De los múltiples medicamentos con actividad en el cáncer de mama metastásico, las antraciclinas, los taxanos y los antimetabolitos están entre las clases más activas de agentes para el manejo de esta enfermedad (9–12). La selección del tratamiento más apropiado, entre el amplio rango de agentes disponibles, es usualmente direccionado por la biología del tumor, los síntomas, el modelo metastásico, periodos libres de enfermedad, la calidad de vida y la elección del paciente (12).

Actualmente, el objetivo clínico de la quimioterapia en cáncer de mama metastásico es mejorar la calidad de vida del paciente minimizando los síntomas relacionados con el cáncer y prolongando la supervivencia, y aunque no hay un estándar en el cuidado del paciente con enfermedad metastásica, existen varias guías que formulan las diferentes opciones. Tanto la National Comprehensive Cancer Network -NCCN- (13) como NICE (14) incluyen dentro de los agentes activos para uso en monoterapia y en combinación la capecitabina como una opción de tratamiento.

El uso de los esquemas basados en antraciclinas en el escenario de la adyuvancia está firmemente establecido, y consecuentemente las terapias de primera línea frecuentemente incluyen un taxano (12). El uso de taxanos ha demostrado eficacia incluso en pacientes resistentes a las antraciclinas. Como resultado, los taxanos han sido incorporados en regímenes de combinación con otros agentes activos, como la capecitabina (1), ya que su eficacia puede ser mejorada.

La capecitabina en combinación con otros agentes activos, ha sido altamente considerada, especialmente con taxanos, dado a que se considera una combinación lógica, ya que tanto el docetaxel como el paclitaxel regulan al alza de la enzima timidina fosforilasa, que desempeña un papel fundamental en la conversión de la capecitabina a 5-fluoruracilo preferentemente en el tejido tumoral (12), incrementando potencialmente la concentración en el tumor y la eficacia de la capecitabina (9)

La capecitabina también ha sido estudiada como monoterapia, incluso en tratamientos de primera línea, especialmente cuando existe, tratamiento previo, resistencia o falla frente a las antraciclinas.

El objetivo del presente Análisis de Impacto Presupuestal (AIP), es estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción de la capecitabina en el Sistema General Seguridad Social en Salud (SGSSS), para el tratamiento de cáncer de mama metastásico en combinación con taxanos, en un horizonte de tiempo de 3 años.

TRATAMIENTO ACTUAL

Para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, actualmente en Colombia se encuentra incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS) el paclitaxel como taxano para tratamiento de primera línea, en pacientes resistentes, pretratadas o con falla a las antraciclinas, y en monoterapia o en terapia combinada para tratamiento de segunda y tercera línea.

El paclitaxel pertenece al grupo de medicamentos antineoplásicos denominado taxanos. Es un alcaloide diterpénico polioxigenado aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. El paclitaxel es un agente antimicótico derivado de la corteza de *Taxus brevifolia* (árbol tejo del Pacífico) que a diferencia de otros agentes antimicóticos, promueve la formación de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos contra la despolimerización (19).

La actividad terapéutica de paclitaxel se piensa que es mediada a través de una interrupción profunda en el equilibrio del sistema tubulina-microtubular. La citotoxicidad parece ser mayor en caso de exposición prolongada, lo que resulta en una muerte más eficiente de las células (20).

El paclitaxel es un agente efectivo en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. En estudios de fase II y III, en donde el paclitaxel ha sido suministrado cada tres semanas en dosis de 135 a 250mg/m², administrados en infusiones de 3 a 24 horas, se han reportado tasas de respuesta entre 23 y 60% (19–22).

La actividad y la tolerabilidad de la administración semanal de paclitaxel son de gran interés. El paclitaxel suministrado semanalmente se asocia generalmente con baja mielosupresión y neuropatía reversible de leve a moderada. Se considera como terapia tanto de dosis-densa como dosis-intensa y puede, por lo tanto, tener ventajas con respecto a la exposición al fármaco acumulada (23).

La Tabla 1 se describe información relevante del medicamento en el país, registrada en el INVIMA.

Tabla 1. Información reportada por el INVIMA para paclitaxel

Paclitaxel	<p>ATC: L01CD01</p> <p>Nombre comercial: Altaxel, Betaxel, Cansure, Cantaxel, Celtax, Cytax, Dutaxel, Intaxel, Mitotax, Neotaxl, Oncotaxel, Paclicare, Paclinis, Pacliron, Paclitax, Paxytol, Petaxel, Resoxel.</p> <p>Registros sanitarios: La búsqueda en la página del INVIMA enlista un total de 43 registros sanitarios diferentes para la indicación en cáncer de mama avanzado o metastásico. Consultado: 2013/11/25</p> <p>Grupo farmacológico: Agentes antineoplásicos</p> <p>Presentación: Solución inyectable</p> <p>Dosis: 175 mg/m2</p> <p>Indicación: Alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Igualmente está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama después del fracaso de la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o reincidente dentro de los seis meses de quimioterapia adyuvante. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina, a menos que hubiera estado clínicamente contraindicado.</p> <p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxiethylado, embarazo, lactancia. Pacientes con neutropenia con menos de 1500 células /mm (3) Pacientes con trastornos de conducción cardíaca. Antes del tratamiento los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides y antihistaminicos. Se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.</p>
------------	---

TECNOLOGÍA EVALUADA

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina administrado por vía oral, de profármaco, que se metaboliza a 5-fluorouracilo (5-FU) por un proceso enzimático de tres pasos incluyendo Timidina Fosforilasa (TP, por sus siglas en inglés) (24). Dado que la expresión TP es mayor en las células tumorales que en las células normales, la capecitabina es selectiva del tumor(24). Inicialmente absorbida en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad oral excelente, la capecitabina es metabolizada (hidrolizada) en el hígado por la enzima carboxilesterasa a 5'-desoxi-5-fluorocitidina, que después se convierte por la enzima citidina deaminasa (también se encuentra comúnmente en el tejido tumoral) a 5'-desoxi-5-fluorouridina, que a su vez, se convierte por la enzima timidina fosforilasa (que se encuentra en el tejido tumoral y normal) a 5-FU (25).

La capecitabina es un antimetabolito que inhibe la división celular a través de mecanismos de procesamiento del ARN y la síntesis de proteínas, tanto por el bloqueo de la formación de timidilato de uracilo como mediante la sustitución de trifosfato de uridina en la transcripción nuclear (26).

La capecitabina (Xeloda, Hoffmann-La Roche Inc, Nutley, NJ), se aprobó por primera vez en 1998 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama resistente a paclitaxel y antraciclinas (27,28).

Actualmente, está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en monoterapia para pacientes con enfermedad resistente a paclitaxel en monoterapia, paclitaxel con antraciclinas y para quienes está contraindicada terapia posterior con antraciclinas. También está aprobada como terapia de combinación con docetaxel para los pacientes en quienes hubo falla de la terapia previa con antraciclina (25).

El calendario aprobado por la FDA y la dosificación de capecitabina para el cáncer de mama son intermitentes, es decir, a 1250 mg/m² dos veces al día por vía oral durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana, tanto si se administra como un agente único o en combinación con docetaxel a 75 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de un ciclo de 3 semanas (25). La dosis de capecitabina se puede reducir en un 25% en el caso de insuficiencia renal moderada (2).

A continuación, se presenta la información reportada por el INVIMA para la capecitabina, tecnología evaluada, y para el docetaxel, teniendo en cuenta que se evalúa capecitabina en combinación con los taxanos:

Tabla 2. Información reportada por el INVIMA para la capecitabina

Capecitabina	<p>ATC: L01BC06</p> <p>Nombre comercial: Capegard, Capehope, Capiibine, Capres, Capscare, Captabin, Capxcel, Distamine, Naprocap, Xabine, Xelocel, Xeloda.</p> <p>Registros sanitarios: La búsqueda en la página del INVIMA enlista un total de 5 registros sanitarios diferentes para la indicación en cáncer de mama avanzado o metastásico. Consultado: 2013/11/25</p> <p>Grupo farmacológico: Agentes antineoplásicos</p> <p>Presentación: Tabletas o comprimidos x 500 mg</p> <p>Dosis: 1250mg/m²/12 h</p> <p>Indicación: Cáncer de mama. La biterapia con Xeloda y docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Xeloda está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico.</p> <p>Contraindicaciones: Historia de reacciones severas e inesperadas a terapia con fluoropirimidina, hipersensibilidad a capecitabina o a cualquiera de los excipientes o fluorouracilo. En pacientes con deficiencia conocida de dihiropirimidina deshidrogenasa (dph) durante el embarazo y la lactancia en pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia severas. En pacientes con daño hepático severo. En pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina por debajo de 30ml/min). Tratamiento con sorivudina o sus analogos químicamente relacionados tales como brivudina. Si existen contraindicaciones a alguno de los agentes en el regimen combinado, no se debe usar dicho agente. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con Xeloda y docetaxel.</p>
--------------	--

Tabla 3. Información reportada por el INVIMA para docetaxel

Docetaxel	<p>ATC: L01CD02</p> <p>Nombre comercial: Taxotere, Docefrez</p> <p>Registros sanitarios: La búsqueda en la página del INVIMA enlista un total de 13 registros sanitarios diferentes para la indicación en cáncer de mama avanzado o metastásico. Consultado: 2013/11/25</p> <p>Grupo farmacológico: Agentes antineoplásicos</p> <p>Presentación: Solución inyectable</p> <p>Dosis: 75 mg/m²</p> <p>Indicación: Tratamiento de pacientes con cancer de mama localmente avanzado o metastasico. Cáncer de mama metastásico refractorio a otros tratamientos.</p> <p>Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrofilos inferior a 1500 células/mm³. Advertencias: los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales tales como dexametasona 16 mg/día, comenzando un día antes de la perfusión, con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.</p>
-----------	--

En el anexo 1, se resume la evidencia, en donde se presentan los resultados de un estudio fase III y de siete estudios fase II, en los que se evalúa capecitabina como monoagente, y como monoagente en comparación con Ciclofosfamida, Metotrexato y Fluororacilo (CMF), o en combinación con taxanos versus taxanos, o solo la combinación de capecitabina con taxanos.

El ensayo fase III, tanto en su primera versión como en la actualización (31,32), mostró significativamente mayores tasas de respuesta objetiva ($P = 0,006$) con la adición de capecitabina a docetaxel en comparación con docetaxel como monoagente. Igualmente mostró mayores tiempos hasta el fracaso al tratamiento ($P=0,0002$), y mayor porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad ($P=0,04$). En todos los principales análisis de subgrupos, incluso por edad, resistencia a antraciclinas, la extensión de la quimioterapia previa, lugar de la metástasis predominante, y el número de sitios metastásicos, la tasa de respuesta en el grupo de combinación fue mayor que en el grupo de docetaxel como agente único.

El estudio reportó diferencias significativas entre docetaxel como agente único y capecitabina en combinación con docetaxel en cuanto a supervivencia global (31,32). También se ha reportado mayor eficacia comparada con otros agentes como ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo (33).

Varios estudios de fase II han demostrado una actividad de capecitabina en cáncer de mama metastásico, con tasas de respuesta de 46% a 59% (12,23,24,34,35). En los estudios iniciales que condujeron a la aprobación de la capecitabina por la FDA, la tasa de respuesta global fue del 25,6% (36) en monoterapia y el 42% cuando se combina con docetaxel (32).

La supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de capecitabina versus CMF ($P = 0.02$). Los eventos adversos hematológicos relacionados con el tratamiento son

significativamente más frecuentes en el grupo de CMF, así como la estomatitis. El síndrome mano-pie fue significativamente mayor en el grupo de capecitabina ($P = <0.001$) lo que es consistente en todos los estudios.

Las tasas de toxicidad son menores con capecitabina frente a paclitaxel como monoterapia y frente a docetaxel en terapia combinada. En monoterapia se encontró una diferencia en la incidencia de anormalidades hematológicas grado III/IV, en el grupo de paclitaxel versus capecitabina, con mayor presencia de mielo supresión en el primer grupo (26).

La capecitabina con paclitaxel no muestra superposición de toxicidades importantes y evita los riesgos relacionados con antraciclinas de cardiotoxicidad y leucemia (37). La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en los grupos de capecitabina en combinación con docetaxel y docetaxel como monoagente (31,32). La capecitabina con docetaxel ha mostrado una significativa mayor incidencia de leucopenia y neutropenia comparado con la combinación capecitabina/paclitaxel. Aunque no se encuentran diferencias significativas respecto al síndrome mano-pie y cambios en las uñas, si es más frecuente en el grupo de capecitabina combinada con paclitaxel (23) y además se presentan en corto tiempo desde el inicio del tratamiento (6).

Los eventos adversos más comunes con la capecitabina son el síndrome mano-pie, la diarrea, la estomatitis, y en menor grado fatiga, alopecia e hipopotasemia (31,32,34,38).

Muchos pacientes, especialmente aquellos que han estado en terapia hormonal oral y han respondido bien a ésta, optan por tomar capecitabina oral debido a su facilidad de uso, ya que no requiere de infusiones intravenosas (26).

INSUMOS Y MÉTODOS

- *Población objeto de análisis*

De acuerdo a la GPC en cáncer de mama (39), se definen las siguientes indicaciones para la capecitabina en cáncer de mama avanzado:

1. Si la condición clínica justifica la terapia combinada y si el beneficio supera las consideraciones de toxicidad se recomienda asociar taxanos con gemcitabine o capecitabina.
2. Para pacientes con cáncer de mama avanzado quienes no son candidatas para recibir antraciclinas (por contraindicación o porque recibieron esquemas previos como terapia

adyuvante o en el escenario metastásico), se recomienda administrar quimioterapia sistémica en la siguiente secuencia:

- a. Primera línea: monoterapia-docetaxel cada 21 días o paclitaxel semanal.
- b. Segunda línea: monoterapia capecitabina o vinorelbina siempre y cuando se considere la sensibilidad al agente que actúe sobre microtúbulos y se quiera menor perfil de toxicidad.
- c. Tercera línea: monoterapia-capecitabina, vinorelbina o ixabepilona (cualquiera que no se haya utilizado en la segunda línea de tratamiento).

- *Método de Consulta de la Información*

Guías de Práctica Clínica: la GPC del cáncer de mama (39) da recomendaciones sobre las indicaciones del uso de capecitabina, los cuales fueron mencionados anteriormente.

Revisión de la literatura especializada: se usó la información reportada en el capítulo de evaluaciones económicas de la GPC en cáncer de mama (39) y la información de estadios clínicos reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología (5).

Tabla 4. Revisión de la literatura

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Colombia 2013.	(39)	Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología, FEDESALUD.	Parámetros distribución Weibull para el tiempo a recaída local sistémica cáncer local: λ (escala) = 0,03959 γ (forma) = 0,83521
Anuario Estadístico 2010	Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01-Nov-2013]	Instituto Nacional de Cancerología	Porcentaje de tumores de mama estadio IIIB-IV -57%-

Hallazgos:

Estimación de población en SISPRO: se consultó la base de SISPRO, filtrando por tumor maligno de la mama (Código CIE 10 C50) encontrando 35.489 personas atendidas para el 2012. Estas personas corresponden a casos incidentes y prevalentes de la enfermedad y dadas las características de la evaluación, que requiere estimar casos en estadios avanzados que son candidatos al uso de capecitabina, se decidió no usar esta fuente y en su lugar estimar los casos a través de las muertes reportadas por cáncer de mama para el año 2010.

Estimación de la incidencia y prevalencia: en primer lugar se hizo una estimación global de la incidencia de cáncer mama para cada grupo de edad. Dicha estimación se basó en las estimaciones de incidencia y mortalidad reportadas por GLOBOCAN 2008 (40) y la mortalidad reportada por los registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el año 2010, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los otros grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte. Los pasos seguidos fueron:

Como el horizonte de la evaluación es a tres años se realizó la estimación de la incidencia para la mitad del periodo que corresponde al año 2015. La mortalidad por cáncer de mama para el año 2015 fue estimada con base en el drift, δ (41), así:

$$M_{ij} = M_{ik} \exp((j - k)\delta) \quad (1)$$

Con:

M_{ij} : La mortalidad estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ik} : La mortalidad para el grupo de edad i en el año k .

$$\delta = 0.0143.$$

Luego la estimación para el año 2015 con base en la mortalidad del año 2010 estaría dada por:

$$M_{i2015} = M_{i2010} \exp(5\delta)$$

Estimación de la incidencia para cada grupo de edad: Está dada por:

$$I_{ij} = \frac{I_{Gi}}{M_{Gi}} M_{ij}$$

Con:

I_{ij} : La incidencia de cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ij} : La mortalidad por cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

I_{Gi} : La incidencia de cáncer de mama reportada para el grupo de edad i (40).

M_{Gi} : La mortalidad por cáncer de mama reportada para el grupo de edad i (40).

Del total de casos estimados se determinó la proporción que son estadios avanzados (IIIB - IV).

Se estimaron los casos de cáncer de mama temprano que progresarían el siguiente año usando la función de supervivencia para la recaída local o sistémica como se muestra a continuación:

Prevalencia

$$P_{ij} = I_{ij}*(1-S(t1)) + I_{ij}*(1-S(t2)) + I_{ij}*(1-S(t3)) + I_{ij}*(1-S(t4)) + I_{ij}*(1-S(t5))$$

I_{ij} : La incidencia de cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

P_{ij} : La prevalencia de cáncer de mama estimada para el grupo de edad i en el año j .

$S(t)$: supervivencia al tiempo t sin presentar recaída de la enfermedad.

Los casos avanzados correspondieron a la suma entre los casos incidentes y los casos tempranos que progresarían el siguiente año.

Decisión: al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (42), se decidió estimar los casos a partir de las muertes reportadas por el DANE para el año 2010, a pesar de contar con información reportada por GLOBOCAN 2008 (40) y el registro poblacional de cáncer de Cali (43). Debido a que los datos de GLOBOCAN se estiman a partir de la información reportada por el registro de Cali y este solo incluye información de su área de influencia y no de todo el país, el grupo considero que los casos estimados a partir de la mortalidad dan una aproximación más cercana a la incidencia de la enfermedad en el país.

La información de SISPRO, incluye casos prevalentes e incidentes en diferentes estadios de la enfermedad, lo cual no permite identificar la población en la cual estaría indicada el uso de la capecitabina y por tal razón no se utiliza esta fuente de información en la estimación de los casos.

Tabla 5 Tasa de incidencia de cáncer de mama avanzado

Edad	Tasa de Incidencia por 100.000
30-34	11,34
35-39	27,32
40-44	40,30
45-49	55,40
50-54	72,44
55-59	85,92
60-64	96,32
65-69	115,67
70-74	122,73
75-79	108,72
80 +	169,31

Tratamientos: Los tratamientos que se comparan en este análisis de impuesto presupuestal son:

Tabla 6. Tratamientos usados en la evaluación

Tratamiento 1	Dosis*	Frecuencia
Paclitaxel (tecnología actual)	175mg/m ²	Infusión intravenosa día uno
Capecitabina oral (nueva tecnología)	2000mg/m ²	Dos veces al día durante ciclos de 14 días y 7 de descanso.
Tratamiento 2		
Capecitabina oral en combinación con	2000mg/m ²	Dos veces al día durante ciclos de 14 días y 7 de descanso.
Docetaxel (nueva tecnología)	75 mg/m ²	Infusión intravenosa día uno
Tratamiento 3		
Paclitaxel (tecnología actual)	175mg/m ²	Infusión intravenosa día uno
*Para el cálculo de las dosis se usó un área de superficie corporal de 1,6.		

Para el manejo de cáncer de mama metastásico, suministrado hasta el evento que ocurra primero, progresión de la enfermedad o muerte.

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercer pagador, que en este caso es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

- *Costos y métodos de costeo*

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación: se estimaron los costos de la capecitabina asociados al uso de cáncer metastásico en cáncer de mama. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron: “La Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama” (39), estudios clínicos de fase II y III (12, 23, 24, 26, 31, 32, 34, 35, 37), y la consulta directa al oncólogo con experiencia en el tratamiento de estos pacientes: Dr. Oswaldo Sánchez del Instituto Nacional de Cancerología.

Cantidad y frecuencia de uso: para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó como fuente de información “La Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama” (39) y la opinión de expertos en los casos donde no se contaba con información en la GPC.

Para los casos de cáncer avanzado el costo de tratamiento anual fue ajustado a la probabilidad de supervivencia libre de recaída dado que este tipo de pacientes reciben este esquema de tratamiento hasta nueva recaída o muerte.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% y SOAT para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los costos de los eventos adversos reportados en las GPC utilizadas fueron actualizados a 2013 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE.

A continuación, se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT: los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001+ 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos, se tuvo presente, que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. El costo de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS 2001 y al grupo quirúrgico para el manual SOAT.

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia verificando los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del

medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

Donde

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,..., n

ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,..., n

N= total de unidades reportadas para el medicamento.

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

Resultados: a continuación se presentan los resultados de la estimación de los costos asociados al uso de capecitabina en combinación con taxanos (paclitaxel o docetaxel) para el tratamiento de cáncer de mama metastásico (5, 39).

Tabla 8. Costo por ciclo

Tratamiento 1	Base (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)	Fuente
Capecitabina**	679.436,80	219.251,20	679.436,80	(46, 49)
Paclitaxel*	217.707,55	127.757,17	217.707,55	(46)
Poliquimioterapia de alto riesgo	309.318,75	309.318,75	309.318,75	(39)
Insumos	245.244,00	245.244,00	245.244,00	(47)
TOTAL	1.451.707,10	901.571,12	1.451.707,10	

*Costo por miligramo usado en el análisis para paclitaxel: \$456,28; \$777,53 y \$777,53 para el mínimo, base y máximo.
 **Costo por miligramo usado en el análisis para capecitabina: \$4,89 para el mínimo y \$13,4992 para el base y máximo.

Tabla 9. Costo por ciclo

Tratamiento 2	Base (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)	Fuente
Capecitabina*	679.436,80	219.251,20	679.436,80	(46, 49)
Docetaxel**	440.221,65	408.727,37	732.903,08	(46, 48)
Poliquimioterapia de alto riesgo	309.318,75	309.318,75	309.318,75	(39)
Insumos	245.244,00	245.244,00	245.244,00	(47)
TOTAL	1.674.221,20	1.182.541,32	1.966.902,63	

*Costo por miligramo usado en el análisis para capecitabina: \$4,89 para el mínimo y \$13,4992 para el base y máximo.
 **Costo por miligramo usado en el análisis para docetaxel: \$2.554,55; \$2.751,31 y \$4.580,64 para el mínimo, base y máximo.

Teniendo en cuenta que la indicación de esta tecnología es para cáncer de mama metastásico, se debe realizar el ajuste en relación a la supervivencia libre de enfermedad, debido a que no todas las mujeres completarán un año de tratamiento.

El ajuste se realizó usando la función de supervivencia libre de enfermedad como se muestra a continuación:

Sea $S(t) = \exp(-\lambda t)^\gamma$ la función de supervivencia libre de enfermedad tipo Weibull para el cáncer de mama metastásico con parámetros lambda y gamma mostrados en la Tabla 10.

Tabla 10. Parámetros función Weibull.

PARÁMETROS	VALOR	FUENTE
L	0,039620	(39)
GAMA	1,307350	(39)

El costo ajustado por la supervivencia estaría dado por:

$$\sum_{i=1}^{12} S(t_i) * C$$

Donde

$S(t_i)$, es igual a la supervivencia al mes i con $i=1,2,\dots,12$.

C , es igual al costo de un mes de tratamiento

Los resultados del costo ajustado se muestran en las Tablas 11-13

Tabla 11. Costo de un año de tratamiento con paclitaxel ajustado por la supervivencia libre de enfermedad

Precio paclitaxel ajustado por sobrevida				
Meses	Sobrevida	Precio base	Mínimo	Máximo
1	0,867749407	\$ 970.635	\$ 857.580	\$ 970.635
2	0,773780748	\$ 865.525	\$ 764.713	\$ 865.525
3	0,69583427	\$ 778.337	\$ 687.680	\$ 778.337
4	0,628959916	\$ 703.533	\$ 621.589	\$ 703.533
5	0,570593224	\$ 638.246	\$ 563.906	\$ 638.246
6	0,519102372	\$ 580.650	\$ 513.019	\$ 580.650
7	0,473335579	\$ 529.457	\$ 467.788	\$ 529.457
8	0,432427721	\$ 483.699	\$ 427.360	\$ 483.699
9	0,395701734	\$ 442.619	\$ 391.064	\$ 442.619
10	0,362612176	\$ 405.606	\$ 358.363	\$ 405.606
11	0,332710151	\$ 372.158	\$ 328.811	\$ 372.158
12	0,305620142	\$ 341.856	\$ 302.039	\$ 341.856
Total		\$ 7.112.321	\$6.283.912	\$ 7.112.321

Tabla 12. Costo de un año de tratamiento con paclitaxel + capecitabina ajustado por la supervivencia libre de enfermedad

Precio paclitaxel + capecitabina ajustado por sobrevida				
Meses	Sobrevida	Precio base	Mínimo	Máximo
1	0,867749407	\$ 1.504.357	\$ 1.029.809	\$ 2.766.204
2	0,773780748	\$ 1.341.450	\$ 918.291	\$ 2.466.651
3	0,69583427	\$ 1.206.320	\$ 825.787	\$ 2.218.174
4	0,628959916	\$ 1.090.385	\$ 746.423	\$ 2.004.993
5	0,570593224	\$ 989.198	\$ 677.156	\$ 1.818.932
6	0,519102372	\$ 899.932	\$ 616.049	\$ 1.654.790
7	0,473335579	\$ 820.589	\$ 561.735	\$ 1.508.895
8	0,432427721	\$ 749.670	\$ 513.187	\$ 1.378.489
9	0,395701734	\$ 686.001	\$ 469.602	\$ 1.261.415
10	0,362612176	\$ 628.636	\$ 430.333	\$ 1.155.932
11	0,332710151	\$ 576.797	\$ 394.847	\$ 1.060.611
12	0,305620142	\$ 529.833	\$ 362.697	974.253
Total		\$ 11.023.168	\$ 7.545.917	\$ 20.269.339

Tabla 13. Costo de un año de tratamiento con docetaxel + capecitabina ajustado por la supervivencia libre de enfermedad

Precio docetaxel + capecitabina ajustado por la función de sobrevida				
Meses	Sobrevida	Precio base	Mínimo	Máximo
1	0,867749407	\$1.784.026	\$1.382.950	\$3.413.732
2	0,773780748	\$1.590.834	\$1.233.190	\$3.044.058
3	0,69583427	\$1.430.582	\$1.108.965	\$2.737.416
4	0,628959916	\$1.293.093	\$1.002.386	\$2.474.332
5	0,570593224	\$1.173.096	\$909.366	\$2.244.717
6	0,519102372	\$1.067.235	\$827.304	\$2.042.152
7	0,473335579	\$973.142	\$754.365	\$1.862.105
8	0,432427721	\$889.038	\$689.169	\$1.701.173
9	0,395701734	\$813.532	\$630.638	\$1.556.693
10	0,362612176	\$745.503	\$577.902	\$1.426.519
11	0,332710151	\$684.027	\$530.247	\$1.308.884
12	0,305620142	\$628.332	\$487.073	\$1.202.312
Total		\$13.072.439	\$10.133.555	\$25.014.093

Tabla 14. Costos de medicamentos y procedimientos asociados al uso de capecitabina en combinación con taxanos (paclitaxel o docetaxel) en el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Tratamiento de segunda línea

Descripción	Precio Mínimo	Precio Base	Precio Máximo	Fuente
Diagnóstico inicial				
Consultas especializadas	\$12.510	\$16.263	\$33.700	(45, 47)
Exámenes paraclínicos	\$ 268.155	\$ 348.602	\$ 743.350	(45, 47)
SUBTOTAL DIAGNOSTICO INICIAL	\$ 280.665	\$ 364.865	\$ 777.050	
Quimioterapia				
Exámenes paraclínicos	\$ 312.420	\$ 406.176	\$ 649.200	(45, 47)
Consultas especializadas	\$ 300.240	\$ 390.312	\$ 808.800	(45, 47)
Premedicación quimioterapia	\$ 106.476	\$ 106.476	\$ 463.092	(45, 47)
SUBTOTAL PAQUETE APLICACIÓN QUIMIOTERAPIA	\$719.136	\$902.964	\$1.921.092	
Quimioterapia ajustada por sobrevida				
Capecitabina/Paclitaxel	\$ 7.545.917	\$ 11.023.168	\$ 20.269.339	Tabla 13
Capecitabina/Docetaxel	\$10.133.555	\$13.072.439	\$25.014.093	Tabla 12
Paclitaxel	\$ 6.283.911,96	\$ 7.112.321,44	\$ 7.112.321,44	Tabla 11

Tabla 15. Costos de eventos adversos asociados al uso de capecitabina en combinación con taxanos (paclitaxel o docetaxel) en el tratamiento de cáncer de mama metastásico

Descripción	Precio medio	Precio mínimo	Precio máximo	Fuente
Síndrome mano pie	\$198.798,56	\$159.038,85	\$238.558,27	(39)
Diarrea	\$240.841,32	\$208.729,14	\$272.953,50	(44)
Toxicidad hematológica	\$1.011.124	\$808.899	\$1.213.348	

Neutropenia	\$4.591.080	\$3.672.864	\$5.509.296	
Neuropatía	\$1.005.797	\$804.637	\$1.206.956	

La estomatitis es un evento adverso asociado a la adición de capecitabina a los taxanos, pero no genera costos, debido a que su de tratamiento consiste en prácticas de control de los síntomas por el paciente y no a un tratamiento médico.

Modelo

Datos del modelo: la estimación de la incidencia se muestra en el apartado definición de la población, los datos de eficacia en la descripción de la tecnología evaluada. En la Tabla 13 se muestran las probabilidades de eventos adversos asociados a la adición de la capecitabina a los taxanos.

Tabla 16. Riesgo eventos adversos de capecitabina más taxano

EVENTO	Riesgo capecitabina + taxano (Rango)*	Riesgo absoluto cap + tax vs tax**	Fuente
Síndrome mano-pie	10% (5-30)	10%	(2,12,23,24,34,35)
Estomatitis	2%	10,8%	(2,12,23,24,34,35)
Diarrea	3% (2-5)	8,4%	(2,12,23,24,34,35)

*Esta información corresponde a los estudios fase II de un solo brazo

** Esta información corresponde al estudio fase III que comparan el esquema de capecitabina más taxano vs taxano

Escenarios: para calcular el mercado de los taxanos se usó la información de unidades vendidas registradas en el SISMED. A partir de las unidades se estimó el total de miligramos para cada taxano y con esta información se calculó el total de dosis vendidas como se muestra a continuación:

Dosis de docetaxel	=	17.383,94 dosis vendidas (37,3%)
Dosis paclitaxel	=	29.202,86 dosis vendidas (62,7%)

El escenario base se definió a partir de la opinión del experto clínico, Doctor Jesús Oswaldo Sánchez, Oncólogo Clínico del servicio de oncología del Instituto Nacional de Cancerología.

Se definió que la participación en el mercado para el próximo año sería del 25%, teniendo en cuenta la toxicidad del esquema de quimioterapia de capecitabina + taxano. El experto clínico considera que al menos este porcentaje usará el medicamento en algún momento de su tratamiento, ya sea en primera, segunda o tercera línea.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 17. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un gasto estimado de 9.060 millones a 10.872 millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Tabla 17. Resultados impacto al presupuesto para diferentes escenarios de participación

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 25%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 30%
\$ 9.060.356.637,06	\$ 10.872.427.964,48

REFERENCIAS

1. Mandelblat J, Bashir T, Budman DR. Capecitabina – Docetaxel combination treatment. 2006; 1169–79.
2. O’Shaughnessy J a, Blum JL. Capecitabina/Taxane combination therapy: evolving clinical utility in breast cancer. Clin. Breast Cancer [Internet]. Elsevier Inc.; 2006 Apr [cited 2013 Nov 13]; 7(1):42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16764743>
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D MC and PD. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, Fr. Int. Agency Res. Cancer. 2010. p. <http://globocan.iarc.fr>.
4. Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R. Patient delay among Colombian women with breast cancer. Salud Publica Mex. [Internet]. 2009; 51(5):372–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19936550>
5. Instituto Nacional de Cancerología. ESE. Anuario Estadístico 2010. 2010. p. www.cancer.gov... Consultado [12–Nov–2013].
6. Susnjar S, Bosnjak SM, Radulovic S. Severe skin toxicity observed with the combination of capecitabina and weekly Paclitaxel in metastatic breast cancer patients. Support. Care Cancer [Internet]. 2008 Dec [cited 2013 Nov 13]; 16(12):1415–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773227>
7. Morris PG, McArthur HL, Hudis CA. Therapeutic options for metastatic breast cancer. Expert Opin. Pharmacother. [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Nov 18]; 10(6):967–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19351274>
8. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabina (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann. Oncol. [Internet]. 2001 Sep [cited 2013 Nov 18]; 12(9):1247–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697835>
9. Schwartzberg LS, Arena FP, Mintzer DM, Epperson a L, Walker MS. Phase II multicenter trial of albumin-bound Paclitaxel and capecitabina in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer [Internet]. Elsevier; 2012 Apr [cited 2013 Nov 13]; 12(2):87–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154117>
10. O’Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Nov 18]; 10 Suppl 3:20–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368868>
11. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabina, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur. J. Cancer [Internet]. 1998 Jul [cited 2013 Nov 18]; 34(8):1274–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849491>

12. Michalaki V, Gennatas S, Gennatas K. Low-dose capecitabina plus Docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: phase II results. *Anticancer. Drugs* [Internet]. 2009 Mar [cited 2013 Nov 13]; 20(3):204–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174694>
13. National Comprehensive Cancer Network. p. www.nccn.org. Consultado [12–Nov–2013].
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. p. www.nice.org.uk. Consultado [12–Nov–2013].
15. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Heal.* 2009; 12(4):409–18.
16. Claxton K, Walker S, Palmer S SM. Appropriate perspectives for health care decisions. *CHE Res. Pap.* 2010; 54.
17. Johannesson M WM. On the Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. *J Heal. Econ.* 1993; 12(4):459–67.
18. Mauskopf J, Sullivan S, Annemans L et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices -Budget Impact Analysis. *Value Heal.* 2007; Sept–Oct 1(5):336–47.
19. Davidson NG, Chick JB, Perren TJ, Campbell N, Thompson JM. A Phase II Study of Single Agent Paclitaxel in Patients at First Relapse Following Initial Chemotherapy for Breast Cancer. *Clin. Oncol.* 1996; 8:358–62.
20. Smith RE, Brown a M, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose Paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 1999 Nov; 17(11):3403–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550134>
21. Fountzilas G, Athanassiades A, Giannakakis T, Karakousis DBK, Dombros N, Kosmidis P, et al. A Phase II Study of Paclitaxel in Advanced Breast Cancer Resistant to Anthracyclines *. *Eur. J. Cancer.* 1996; 32A (1):47–51.
22. Perez BEA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(22):4216–23.
23. Wist E a., Mjaaland I, Løkkevik E, Sommer HH. Weekly Paclitaxel plus Capecitabina versus Docetaxel Every 3 Weeks plus Capecitabina in Metastatic Breast Cancer. *J. Oncol.* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Nov 13]; 2012:1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3265117&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
24. Taguchi T, Yamamoto D, Masuda N, Oba K, Nakayama T, Nagata T, et al. Low dose capecitabina plus weekly Paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study KBCSG-0609. *Cancer Chemother. Pharmacol.* [Internet]. 2013 Mar [cited

- 2013 Nov 13]; 71(3):741–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334260>
25. Xeloda (capecitabina) tablets prescribing information. Consult. [12–Nov–2013]. p. <http://www.rocheusa.com/products/xeloda>.
 26. Wei W, Kamal a. H, Kimmick G, Camacho F, Balkrishnan R, Anderson R. Similar survival with single-agent capecitabina or taxane in first-line therapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Nov 13]; 134(1):371–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460617>
 27. Kaklamani VG GW. Role of capecitabina (Xeloda) in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003; 3:137–44.
 28. O’Shaughnessy J a. The Evolving Role of Capecitabina in Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer* [Internet]. Elsevier Inc.; 2003 Apr [cited 2013 Nov 18]; 4(April):S20–S25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820911703470>
 29. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, Dièras V, Orfeuvre H, Lesimple T, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabina monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer* [Internet]. 2004 Mar [cited 2013 Nov 13]; 40(4):536–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962720>
 30. Stockler MR, Harvey VJ, Francis P a, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabina versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2013 Nov 18]; 29(34):4498–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>
 31. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, Van Hazel G, et al. Survival Benefit with Capecitabina/Docetaxel Versus Docetaxel Alone: Analysis of Therapy in a Randomized Phase III Trial. *Clin. Breast Cancer* [Internet]. Elsevier Inc.; 2004 Oct [cited 2013 Nov 27]; 5(4):273–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820911703779>
 32. O’Shaughnessy J. Superior Survival With Capecitabina Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2013 Nov 18]; 20(12):2812–23. Available from: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2002.09.002>
 33. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabina versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2013 Nov 18]; 29(34):4498–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>
 34. Blum JL, Dees EC, Vukelja SJ, Amare M, Gill DP, McMahon RT, et al. Phase II trial of capecitabina and weekly Paclitaxel in patients with metastatic breast cancer previously treated with every-3-week taxane therapy. *Clin. Breast Cancer* [Internet]. Elsevier Inc.; 2007

- Feb [cited 2013 Nov 13]; 7(6):465–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386123>
35. Gradishar WJ, Meza L a, Amin B, Samid D, Hill T, Chen Y-M, et al. Capecitabina plus Paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2013 Nov 13]; 22(12):2321–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197193>
 36. Blum JL, Jones SE, Buzdar a U, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabina in Paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 1999 Feb; 17(2):485–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080589>
 37. Lück H-J, Du Bois A, Loibl S, Schrader I, Huober J, Heilmann V, et al. Capecitabina plus Paclitaxel versus epirubicin plus Paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer: efficacy and safety results of a randomized, phase III trial by the AGO Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res. Treat.* [Internet]. 2013 Jun [cited 2013 Nov 13]; 139(3):779–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771714>
 38. Schwartzberg LS, Cobb P, Walker MS, Stepanski EJ, Houts AC. Patient and practice impact of capecitabina compared to taxanes in first-/second-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Support. Care Cancer* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Nov 13]; 17(8):1081–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148686>
 39. Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de ciencia Tecnología e Innovación en Salud, (COLCIENCIAS). Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2013.
 40. International Agency for Research on Cancer -IARC-. Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer –IARC-. 2008;<http://globocan.iarc.fr>. Consultado [01–Nov–2013].
 41. Buitrago Reyes, L. A., Gamboa Garay, O. A., & Pinzón Flórez CE. Efectos de edad periodo y cohorte para la mortalidad por cáncer de mama, próstata, pulmón, cuello uterino y gástrico. Colombia. 2013; Documento en trabajo.
 42. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Salud Pública Mex.* [Internet]. [Cited 2013 Nov 18]; 48(6):455–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326341>
 43. Valle U del. Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Consult. [12–Nov–2013]. <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>.
 44. Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de ciencia Tecnología e Innovación en Salud, (COLCIENCIAS). Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de Próstata. 2013.
 45. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. Colombia2010 Available from: <http://consultorsalud.com/component/content/article/120->

manual-soat-2010.

46. Tarifario SISMED 2012. Colombia. Available from:
<http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed>.
47. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256 2001 Colombia. Available from:
<http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
48. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.
49. Tarifario Instituto Nacional de Cancerología 2012.

Anexo 1. Tabla de evidencia capecitabina + taxanos en cáncer de mama metastásico

EVIDENCIA SOBRE EFICACIA DE CAPECITABINA EN COMBINACION CON TAXANOS Vs. TAXANOS				
<i>Estudios fase III</i>				
<i>Criterios de Inclusión y Exclusión</i>	<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Desenlaces</i>	<i>Resultados</i>
<i>Superior survival with capecitabina plus Docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J, O'Shaughnessy et al. 2002 (32)</i>				
<i>Survival benefit with capecitabina/Docetaxel versus Docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. Miles, D, et al. 2004. (31)</i>				
<p>Inclusión Mujeres con ≥ 18 años, con enfermedad medible bidimensionalmente, no resecable, localmente avanzado o metastásico. Cáncer de mama recurrente pretratadas con antraciclinas.</p> <p>Exclusión Pacientes tratadas con Docetaxel en el escenario de adyuvancia o metástasis y pacientes que recibieron 3 o más regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada o metastásica</p>	<p>511 pacientes fueron incluidos de 75 centros en 16 países. La mediana de edad en el brazo de Capecitabina + Docetaxel fue de 52 años (rango 26-79) y en el brazo de Docetaxel fue de 51 años (rango 25-75).</p>	<p>Las pacientes fueron estratificadas de acuerdo al uso previo de Paclitaxel. Se aleatorizaron para recibir 1250mg/m² de Capecitabina oral, dos veces al día, durante 14 días, más 75 mg/m² de Docetaxel administrados mediante infusión intravenosa de 1 hora en el primer día de cada ciclo de 21 días, o 100 mg/m² de Docetaxel administrados mediante infusión intravenosa de 1 hora en el primer día de cada ciclo de 21 días. Los pacientes que presentaban una respuesta o enfermedad estable después de 6 semanas de terapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia Global - Mediana de supervivencia - Tasa de supervivencia a los 12 meses - Tiempo de progresión de la enfermedad - Tasa de respuesta objetiva - Mediana de duración de respuesta - Porcentaje de pacientes sin progresión después de los 6 meses 	<p>Supervivencia Global: HR = 0.775 (IC 95% 0.634-0.947) P = 0.0126</p> <p>Mediana de supervivencia: - Capecitabina mas Docetaxel: 14,5 meses (IC95% 12.3-16.3; 82% de los eventos) - Docetaxel: 11,5 meses (IC95% 9.8-12.7; 87% de los eventos)</p> <p>Tasa de supervivencia a los 12 meses: - Capecitabina mas Docetaxel: 57% (IC 95%, 51%-63%) - Docetaxel: 47% (IC 95%, 41%-53%)</p> <p>Tiempo de progresión de la enfermedad: HR = 0.652 (IC 95% 0.545-0.780)</p> <p>Tasa de respuesta objetiva: - Capecitabina mas Docetaxel: 42% - Docetaxel: 30%</p>

		<p>continuaron recibiendo el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable</p>	<p>- Mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento</p> <p>- Seguridad</p>	<p>P = 0.006</p> <p>Mediana de duración de respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabina mas Docetaxel: 7,3 meses (IC 95%, 6.9-8.4) para los 106 que respondieron - Docetaxel: 7,0 meses (IC 95%, 5,8-8,0) para los 76 que respondieron. <p>Porcentaje de pacientes sin progresión después de los 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabina mas Docetaxel: 41% (IC 95%, 35%-47%) - Docetaxel: 29% (IC 95%, 23%-34%) <p>P = 0.04</p> <p>Mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabina mas Docetaxel: 4,0 meses (IC 95%, 3.3-4.3) 96% de los eventos - Docetaxel: 2,8 meses (IC 95%, 2.4-3.5) 98% de los eventos <p>P = 0,0002</p> <p>Seguridad:</p> <p><i>Incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento:</i> 98% en el grupo Capecitabina más Docetaxel y 94% en el grupo Docetaxel.</p> <p><i>% de eventos adversos grado 3:</i> 71% en el grupo Capecitabina más Docetaxel y 49% en el grupo Docetaxel.</p> <p><i>% de eventos adversos grado 4:</i> 25% en el grupo Capecitabina más Docetaxel y 31% en el grupo Docetaxel.</p> <p><i>Síndrome mano-pie (grado 3 - grado 4):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabina mas Docetaxel: 24% - 0% - Docetaxel: 1% - 0%
--	--	--	--	--

				<p>Diarrea (grado 3 - grado 4): - Capecitabina mas Docetaxel: 14% - 0,4% - Docetaxel: 5% - 0,4%</p> <p>Estomatitis (grado 3 - grado 4): - Capecitabina mas Docetaxel: 17% - 0,4% - Docetaxel: 5% - 0%</p> <p>Neutropenia febril (grado 3 - grado 4): - Capecitabina mas Docetaxel: 3% - 13% - Docetaxel: 5% - 1%</p> <p>Neutropenia (grado 3 - grado 4): - Capecitabina mas Docetaxel: 5% - %11 - Docetaxel: 3% - 12%</p> <p>Nausea (grado 3 - grado 4): - Capecitabina mas Docetaxel: 6% - 0% - Docetaxel: 2% - 0%</p> <p>Fatiga (grado 3 - grado 4): - Capecitabina mas Docetaxel: 8% - 0,4% - Docetaxel: 11% - 0%</p>
Estudios fase II				
<i>Crterios de Inclusión y Exclusión</i>	<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Desenlaces</i>	<i>Resultados</i>
<i>Phase II Trial of Capecitabina and Weekly Paclitaxel in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Every-3-Week Taxane Therapy. Blum, J, et al. 2007</i>				
Inclusión Mujeres con cancer de mama histologica o citologicamente	55 mujeres de 39 centros participantes fueron incluidas. Uno de estas	Capecitabina 825 mg/m2 por dosis, por vía oral dos veces al día en los días 1-14	- Tasa de respuesta objetiva	- Tasa de respuesta objetiva: 59% (IC 95%, 46%-72%)

<p>confirmado, quienes tenían evidencia de enfermedad metastásica de acuerdo a la escala RECIST. Adicionalmente criterios de estado funcional -EF- del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2; función renal, hepática y de médula ósea normal, y sin neuropatía periférica grado > 1. En cuanto a los antecedentes de tratamiento anterior, se exigió a los pacientes que habían sido tratados previamente con taxanos cada 3 semanas (adyuvante o para cáncer de mama metastásico -CMM), pero no debían haber recibido previamente terapia semanal con taxanos, Capecitabina por vía oral o por infusión continua de 5-FU, o > 1 régimen de tratamiento previo para CMM.</p> <p>Exclusión Pacientes que no habían recibido trastuzumab para la enfermedad con sobreexpresión de HER2.</p>	<p>pacientes no cumplió con los criterios de selección después de la inscripción, se consideró no elegible, y no fue tratado en el estudio, lo que resulta en 54 pacientes población elegible sobre la eficacia y seguridad de los análisis. Al inicio del estudio, la edad media de los pacientes fue de 57,7 años (rango, 26,6 - 81,9 años), el 92% de los pacientes tuvo un EF ECOG de 0/1, y el 67% de los pacientes eran posmenopáusicas. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa, Otros tratamientos previos incluyeron cirugía previa en 50 pacientes (93%), la radioterapia en 47 (87%), la terapia endocrina en 33 (61%), y trastuzumab en 2 pacientes (4%).</p>	<p>y Paclitaxel 80 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 8, con cada ciclo repetido cada 3 semanas (es decir, 2 semanas de tratamiento seguido de un 1 semana de descanso). Los pacientes con una respuesta objetiva (respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP]) o enfermedad estable (SD) debían ser tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta completa - Tasa de respuesta parcial - Estabilización de la enfermedad después de seis meses del tratamiento - Tiempo de respuesta objetiva - Duración de la respuesta - Supervivencia libre de progresión SLP - Supervivencia global - Seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta completa: 13% - Tasa de respuesta parcial: 46% - Estabilización de la enfermedad después de seis meses del tratamiento: 65% (IC 95%, 51%-76%). - Tiempo de respuesta objetiva: Mediana 1.89 meses (rango 1-14.6 meses) - Duración de la respuesta: Mediana 8.1 meses (rango 2-29.3 meses) - Supervivencia libre de progresión SLP: Mediana 8.4 meses (rango < 1 - 30.5 meses) - Supervivencia global: Mediana 21.6 meses (rango 2.5-30.5 meses) - Seguridad: Los eventos adversos grado 3-4 presentados son: <i>Hematológicos:</i> Neutropenia 13%; Anemia 2% <i>No hematológicos:</i> Síndrome mano-pie 20%; fatiga 7%; diarrea 4%; Náusea/vómito 4%; dolor 2%.
<p><i>Low dose capecitabina plus weekly Paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study KBCSG-0609. T. Taguchi, et al. 2013.</i></p>				
<p>Inclusión Los pacientes elegibles fueron mujeres, de edades</p>	<p>44 pacientes fueron reclutados en 13 centros en Japón. Un paciente se retiró del estudio antes del</p>	<p>La Capecitabina (Xeloda®) tableta de 300 mg) se administró por vía oral con una dosis dos veces al día de</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta objetiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta objetiva: 46.5 % (IC 95% 31.2-62.4)

<p>comprendidas entre 20 y 75 años, con CMM histológica o citológicamente confirmado que se podía medir de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), con una esperanza de vida de al menos 3 meses, EF (ECOG) de 0-2, función orgánica suficiente para permitir la evaluación de seguridad, y capaces de recibir la terapia oral. Los pacientes no habían recibido más de un régimen de quimioterapia para CMM, sin tratamiento previo con Capecitabina o Paclitaxel (con excepción de Paclitaxel adyuvante completado por lo menos 12 meses antes del ingreso al estudio) y no tenía efectos secundarios remanentes de los tratamientos anteriores.</p>	<p>tratamiento. Por lo tanto, 43 pacientes fueron evaluables para la seguridad y la eficacia. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 21 meses (rango 3-46 meses) en el momento de análisis. El estado de respuesta hormonal -RH- de los tumores primarios fue positiva en 33 pacientes (77%). Dieciséis pacientes (37%) fueron a la quimioterapia Naive al entrar al estudio.</p>	<p>828 mg/m² el día 1-21, seguido por un intervalo de una semana. Paclitaxel Taxol® (inyección 100 mg/16.7 ml o 30 mg 5 ml) se administró por vía intravenosa con una infusión de 60 minutos a una dosis de 80 mg/m² en los días 1, 8 y 15, seguido por un intervalo de una semana. Los ciclos se repiten cada 4 semanas y continuaron durante al menos seis ciclos. Se continuó el tratamiento más allá de seis ciclos a menos que se presentara progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de progresión SLP - Supervivencia global - Tiempo de falla al tratamiento (tiempo al cual ambos tratamientos fueron suspendidos) - Estabilización de la enfermedad a largo plazo - Beneficio clínico (definido como la tasa de respuesta completa + la tasa de respuesta parcial + estabilización de la enfermedad a largo plazo) - Seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de progresión SLP: Mediana 8.3 meses (IC 95% 7.1–11.0 meses) - Supervivencia global: Mediana 22.9 meses (IC 95% 16.7–36.7 meses) - Tiempo de falla al tratamiento (tiempo al cual ambos tratamientos fueron suspendidos): Mediana 5.5 meses (IC 95% 4.3–6.0 meses) - Estabilización de la enfermedad a largo plazo: 11.6% - Beneficio clínico (definido como la tasa de respuesta completa + la tasa de respuesta parcial + estabilización de la enfermedad a largo plazo): 58.1% (IC 95% 42.1–73.0) - Seguridad: Los eventos adversos grado 3-4 presentados son: <i>Hematológicos:</i> Leucopenia 11.6%; Neutropenia 27.9% <i>No hematológicos:</i> Disgeusia 2.3%; Síndrome mano-pie 9.3%; fatiga 7%; Neuropatía sensorial 2.3%; dolor 2.3%.
<p><i>Low-dose capecitabina plus Docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: phase II results. Michalaki, V., et al. 2008.</i></p>				
<p>Inclusión: Cáncer de mama avanzado histológicamente confirmado, presencia de al menos una lesión</p>	<p>Cuarenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio entre mayo de 2004 y febrero de 2008. La mediana de edad fue de</p>	<p>Los pacientes recibieron 75mg/m² de Docetaxel en el día 1, con la premedicación y postmedication rutinaria de esteroides, y</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de progresión de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de progresión de la enfermedad: Mediana 8 meses (rango 3–18; IC 95% 6.07–9.93)

<p>medible, la terapia adyuvante previa con antraciclinas, ningún tratamiento previo para la enfermedad avanzada, puntaje de rendimiento de Karnofsky (KPS) ≥ 70, la esperanza de vida de más de 3 meses, los parámetros hematológicos adecuados, función y renal hepática adecuada; estado de HER2 negativo o desconocido.</p> <p>Exclusión:</p> <p>Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente Docetaxel o Capecitabina.</p>	<p>56 años con un rango entre 35–75 años. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Capecitabina y Docetaxel y fueron incluidos en los análisis de eficacia y seguridad por intención de tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 28 meses con un rango de 3–42 meses.</p>	<p>Capecitabina oral de 950 mg/m² dos veces al día, en los días 1–14, cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global - Tasa de respuesta completa - Tasa de respuesta parcial - Estabilización de la enfermedad después de seis meses del tratamiento - Beneficio clínico - Duración de la respuesta - Seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global: Mediana 23 meses (rango 3–40; IC 95% 20.23–27.77) - Tasa de respuesta completa: 4% - Tasa de respuesta parcial: 38% - Estabilización de la enfermedad después de seis meses del tratamiento: 20% - Beneficio clínico: 62% - Duración de la respuesta: Mediana 3.2 meses - Seguridad: Los eventos adversos grado 3-4 presentados son: <i>Hematológicos:</i> Neutropenia 11% <i>No hematológicos:</i> Síndrome mano-pie 7%; diarrea 2%; estomatitis 2%.
<p><i>Capecitabina Plus Paclitaxel As Front-Line Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Phase II Study. W. Gradishar, L., et al. 2004.</i></p>				

<p>Inclusión:</p> <p>Mujeres entre las edades de 18 y 75 años, con CMM histológica o citológicamente confirmado. Estado KPS de 70% o más y al menos una lesión bidimensionalmente medible según los criterios de la OMS que no hubieran sido irradiados, con al menos un diámetro igual o mayor que 10 mm. La ascitis, derrame pleural y metástasis óseas no se consideraron medibles. Consentimiento informado por escrito.</p> <p>Exclusión:</p> <p>Los pacientes con recaída tras el tratamiento con taxanos en menos de 12 meses antes de entrar al estudio, con más de un régimen de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, o con algún tratamiento con fluoropirimidinas antes, a menos que hubiera sido en el escenario de adyuvancia 12 meses antes. También se excluyó a los pacientes que tenían una esperanza de vida de menos de 3 meses, el tratamiento de otros carcinomas en los últimos 5 años (excepto el cáncer de piel no melanoma y tratados de cáncer</p>	<p>Entre mayo de 1999 diciembre de 2000, 48 mujeres fueron incluidas en el estudio en 20 centros en los Estados Unidos. 47 pacientes fueron evaluables para la seguridad y la respuesta. Los pacientes tenían edades entre 35-76 años (mediana, 54 años) y pesaban 54 a 136 kg (mediana, 72,2 kg). La mediana KPS fue del 90% y el tiempo medio entre el diagnóstico inicial y la inclusión fue de 52,4 meses (rango, 0,8 a 180,5 meses). El estrógeno receptor y/o el estado del receptor de progesterona de la enfermedad fue positiva en el 49% y el 47% de los pacientes, respectivamente, y desconocida en el 38% de los pacientes. Los sitios más comunes de metástasis son pulmón, hueso, ganglios linfáticos y el hígado.</p>	<p>Capecitabina 825 mg/m² dos veces al día durante 14 días (dosis diaria total de 1.650 mg/m²), seguidos de 7 días de descanso, además de Paclitaxel 175 mg/m² administrados como una infusión intravenosa de 3 horas en el primer día de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas.</p> <p>Los pacientes fueron medicados previamente antes de la infusión de Paclitaxel de acuerdo con la práctica clínica habitual, con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas H₂.</p> <p>La duración del tratamiento depende de la respuesta individual y la tolerancia. Los pacientes que respondieron (completa o parcial), o cuya enfermedad se mantuvo estable, fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, o la retirada del paciente del estudio.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta objetiva del tumor - Tasa de respuesta completa - Tasa de respuesta parcial - Estabilización de la enfermedad a largo plazo - Beneficio clínico - Tiempo de respuesta - Duración de la respuesta - Tiempo de progresión de la enfermedad - Seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta objetiva del tumor: 51%; (IC90%, 38.2-63.8) - Tasa de respuesta completa: 15% - Tasa de respuesta parcial: 36% - Estabilización de la enfermedad a largo plazo: 30% - Beneficio clínico: 70% - Tiempo de respuesta (entre 24 pacientes que respondieron): Mediana 3.9 meses (IC 95%, 2.6- 17.0 meses). - Duración de la respuesta: Mediana 12.6 meses (IC 95%, 10.3-17.2 meses) - Tiempo de progresión de la enfermedad: Mediana 10.6 meses (IC 95%, 6.7-15.2 meses) - Seguridad: Los eventos adversos grado 3-4 presentados son: <i>Hematológicos:</i> Neutropenia 15% <i>No hematológicos:</i> Alopecia 13%; Síndrome mano-pie 11%; fatiga 9%; disnea 9%; parestesia 6%; Neuropatía periférica 6%.
--	---	--	--	---

<p>de cuello uterino in situ), reacción grave imprevista antes de la terapia con fluoropirimidinas o sensibilidad conocida a FU, enfermedad cardíaca clínicamente significativo, evidencia de metástasis en el SNC, antecedentes de convulsiones incontroladas, trastornos del SNC o discapacidad psiquiátrica, entre otros.</p>				
<p><i>Weekly Paclitaxel plus Capecitabina versus Docetaxel Every 3 Weeks plus Capecitabina in Metastatic Breast Cancer. E. A. Wist, et al. 2011</i></p>				
<p>Inclusión: Las pacientes mujeres de edad 18 años o más, con diagnóstico histológico de cáncer de mama avanzado o metastásico, HER2 negativo, con lesiones medibles o evaluables. Se permitió la quimioterapia adyuvante previa. Se permitió el tratamiento concomitante con bifosfonatos. Se permitió metástasis óseas líticas como único sitio de recidiva. Estado funcional ECOG 0-2 y una esperanza de vida de al menos tres meses fueron necesarios. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito</p>	<p>Treinta y siete pacientes de 4 hospitales noruegos fueron aleatorizados a los tratamientos. En el grupo Paclitaxel + Capecitabina 11/18 pacientes tenían un régimen de quimioterapia para la enfermedad metastásica antes de su inclusión en comparación con 12/19 pacientes en el grupo Docetaxel + Capecitabina. En el grupo de Docetaxel + Capecitabina la mediana de edad fue de 52 años (35–65) y en el de Paclitaxel + Capecitabina de 53 años (41–73).</p>	<p>Paclitaxel semanal 80 mg/m² (Weetax) o 75mg/m² Docetaxel cada tres semanas (Threetax) ambos en combinación con Capecitabina oral de 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días, seguido de una 1 semanas de descanso. La quimioterapia se administra en primera o segunda línea de quimioterapia. No fue dado el G-CSF. Loperamida se utilizó para la diarrea relacionada con el tratamiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento - Tiempo de falla al tratamiento - Tasas de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) - Estabilización de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento Weetax: 33 meses (IC 95%, 16–50) Threetax: 55meses (IC 95%, 20–89) - Tiempo de falla al tratamiento Weetax: 174 días Threetax: 147 días P = 0.472 - Tasas de respuesta global: Weetax: 72% Threetax: 26% P = 0.01

			<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad - Supervivencia global - Seguridad 	<p>- Estabilización de la enfermedad</p> <p>Weetax: 16.7%</p> <p>Threetax: 47.4%</p> <p>- Progresión de la enfermedad</p> <p>Weetax: 5.6%</p> <p>Threetax: 21.1%</p> <p>P = 0.052</p> <p>- Supervivencia global:</p> <p>Weetax: mediana de 933 días</p> <p>Threetax: mediana de 464 días</p> <p>P = 0,191</p> <p>- Seguridad: Los eventos adversos grado 3-4 presentados son:</p> <p>Weetax:</p> <p>Threetax:</p> <p>P = 0,191</p> <p><i>Hematológicos:</i> Neutropenia W = 16.7% y T = 63.2%, P = 0.0005</p>
--	--	--	--	---

				<p>Leucopenia W = 0% y T = 47.4%, P = 0.001</p> <p>Neutropenia febril W = 5.6% y T = 5.3%</p> <p><i>No hematológicos:</i> Infecciones W = 11.1% y T = 5.3%</p> <p>Dolor W = 5.6% y T = 0%</p> <p>Fatiga W = 5.6% y T = 5.3%</p> <p>Síndrome mano-pie W = 22.2% y T = 5.3%</p> <p>Cambios en las uñas W = 5.6% y T = 5.3%</p>
--	--	--	--	--