

# CAPECITABINA

## Carcinoma de còlon estadi III

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia  
Data 13/10/2010

*Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat per a la sol.licitud d'inclusió en la ICOPraxi de tractament mèdic i amb irradiació del càncer colorectal. Fàrmac ja inclòs en GFT per al tractament del càncer colorectal, avaluat i analitzat per la CFT.*

### 1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

**Fàrmac:** Capecitabina/Oxaliplatí.

**Indicació clínica sol·licitada:** Adjuvència en carcinoma de còlon estadi III.

**Declaració Conflicte d' Interessos dels autors:** No existeixen conflictes d'interessos.

### 2.- SOL-LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Justificació de la sol.licitud:** Indicació valorada en la ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer colorectal

### 3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Capecitabina.

**Nom comercial:** Xeloda®.

**Laboratoris:** Roche farma

**Grups terapèutics:**Antimetabòlits anàlegs de pirimidina: L01BC.

**Via d' administració:** oral.

**Tipus de dispensació:** diagnòstic hospitalari.

**Via de registre:** Centralitzat (primera indicació 02/02/2001, indicació avaluada 23/03/2010))

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL + IVA)
Xeloda® 150 mg comprimits.	60 comprimits	6867747	80,94 €
Xeloda® 500 mg comprimits.	120 comprimits	6867822	405,55 €

### 4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

#### 4.1 Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA (1,2):

##### AEMyPS i EMEA:

- **Tractament adjuvant en combinació amb Oxaliplatí (CAPOX) en pacients amb càncer de còlon estadi III (estadi C de Dukes) (indicació avaluada)**
- Tractament adjuvant (en monoteràpia) després de cirurgia en pacients amb càncer de còlon estadi III (estadi C de Dukes).
- Tractament del càncer colorectal metastàtic.
- Tractament de primera línia del càncer gàstric avançat en combinació amb un règim que inclogui platí.
- En combinació amb docetaxel, per al tractament de pacients amb càncer de mama localment avançat o metastàtic quan ha fracassat a una quimioteràpia citotòxica en què s'incloqués una antraciclina.
- En monoteràpia, per al tractament de pacients amb càncer de mama localment avançat o metastàtic, quan ha fracassat el tractament amb taxans i amb un règim quimioteràpic que

inclogui una antraciclina; o bé per a aquells pacients en els no estigui indicada una teràpia posterior amb antraciclines.

**FDA:** Les mateixes indicacions que a l'EMEA, excepte en el tractament del càncer gàstric avançat i en la combinació avaluada en aquest informe, que no són contemplades per la FDA.

#### 4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració de CAPOX en la indicació clínica avaluada (1):

- El primer dia del cicle s'administrarà Oxaliplatí 130mg/m<sup>2</sup> en infusió de 2h i Capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> cada 12h via oral durant 14 dies en cicles de cada 3 setmanes. El tractament s'haurà de continuar fins a un total de 8 cicles (24 setmanes). En presència de reaccions adverses es podria interrompre temporalment el tractament i/o reduir la dosi d'oxaliplatí a 100mg/m<sup>2</sup> o continuar amb capecitabina en monoteràpia.
- Pre-medicació: es recomana administrar profilaxi antiemètica d'acord amb la fitxa tècnica d'oxaliplatí, en aquells pacients tractats amb CAPOX.
- Població d'edat avançada: s'aconsella monitoritzar estretament els pacients d'edat ≥ 60 anys. Cal tenir en compte que es tracta d'una població amb més probabilitat de patir efectes adversos (EAs) greus (grau 3/4) incloent aquells que conduïxen a la suspensió del tractament.
- Pacients amb insuficiència renal: capecitabina està contraindicada en pacients amb ClCr <30mL/min (Cockcroft Gault). La incidència de reaccions adverses grau 3/4 està augmentada en pacients amb insuficiència renal (IR) moderada (ClCr basal = 30–50 mL/min), tot i que no es recomana ajustar-ne la dosi. En cas de ClCr <30mL/min caldrà suspendre el tractament amb capecitabina.
- Pacients amb insuficiència hepàtica: no es disposa de prou dades per fer una recomanació sobre l'ajustament de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica, cirrosi o hepatitis.
- Pacients pediàtrics: no es recomana el seu ús per l'experiència limitada i la manca de dades de seguretat i eficàcia en aquest grup de pacients.

#### Administració:

- Els comprimits de capecitabina s'han d'ingerir sencers, amb aigua, durant els 30 minuts posteriors a un àpat.

#### 4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles en l' Hospital.

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars		
Nom	CAPOX	FOLFOX-4
Posologia	Oxaliplatí 130mg/m <sup>2</sup> en 2h IV d1 Capecitabina 1000mg/m <sup>2</sup> c/12h OR x 14d	Oxaliplatí 85mg/m <sup>2</sup> IV en 2h d1 Folinat 200mg/m <sup>2</sup> en 2h IV d1 i d2 5-FU 400mg/m <sup>2</sup> bolus IV d1 i d2 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> en 44h infusió d1
Periodicitat	Cada 21 dies	Cada 15 dies
Durada	8 cicles (24 setmanes)	12 cicles (24 setmanes)
Característiques diferencials	Capecitabina: administració oral, dispensació a oficina de farmàcia amb recepta CatSalut. Temps d'ocupació d'HOD/cicle: 2h Temps d'ocupació d'HOD/tractament: 16h Núm sessions a HOD/cicle: 1 Núm total de sessions a HOD/tractament: 8 No requereix implantació/retirada port-a-cath	Tractament d'administració IV hospitalària Temps d'ocupació d'HOD/cicle: 6h 20min Temps d'ocupació d'HOD/tractament: 76h Núm sessions a HOD/cicle: 2 Núm total de sessions a HOD/tractament: 24 Requereix implantació/retirada port-a-cath
Toxicitat	En quant a comparació dels efectes adversos grau 3-4 entre els esquemes CAPOX i FOLFOX-4 cal remarcar una diferència significativa en la neutropènia que es dona en un 41% dels pacients en FOLFOX-4 vs el 9% en CAPOX, tot i que aquesta diferència es minimitza quan es compara la incidència de febre neutropènica (<1% CAPOX vs 1,8% FOLFOX). La incidència de vòmits i de trombocitopènia és major en CAPOX que en FOLFOX-4 (19% vs 10.8% i 5% vs 1.7%) respectivament.	

**5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA**
**5.1. Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada**

Amb data 02/06/2010 es va realitzar una cerca a PubMed (paraules claus "capecitabine", "oxaliplatin" "stage III colon cancer" i amb límit "clinical trial") que junt amb l'Informe EPAR de EMA:

La nova indicació de capecitabina en combinació amb oxaliplatí en adjuvència del càncer de còlon es basa en una assaig clínic fase III (NO16968), aleatoritzat, multicèntric i controlat en pacients amb càncer de còlon estadi III (Estadi C de Dukes).

A continuació es mostra el disseny i resultats d'eficàcia de l'estudi pivotal de capecitabina per a la indicació estudiada:

<b>Assaig pivotal: NO16968 (Haller et al 2009, Haller et al 2010)(1,3,4)</b>						
<u>Disseny:</u> Assaig clínic fase III, internacional, multicèntric, aleatoritzat i de superioritat.						
<u>Núm de pacients:</u> 1886 pacients amb càncer de còlon estadi III (estadi C de Duke) adjuvant.						
<u>Tractament:</u>						
- Experimental: <b>Oxaliplatí</b> 130mg/m <sup>2</sup> IV en 2h d1 + <b>Capecitabina</b> 1000mg/m <sup>2</sup> OR c/12h durant 14 dies. Cicles de cada 3 setmanes fins a un total de 8 cicles (24 setmanes).						
- Control: 2 alternatives possibles segons decisió de cada centre:						
▪ <b>Leucovorin</b> 20 mg/m <sup>2</sup> bolus seguit de <b>5-FU</b> 425 mg/m <sup>2</sup> bolus IV d1-5. Cicles de cada 4setmanes fins un total de 6 cicles (24 setmanes)( <u>Esquema Mayo</u> ).						
▪ <b>Leucovorin</b> 500 mg/m <sup>2</sup> seguit de <b>5-FU</b> 500 mg/m <sup>2</sup> d1 setmanalment per 6 setmanes. Cicles de cada 8 setmanes fins un total de 4 cicles (32 setmanes)( <u>Esquema RoswellPark</u> ).						
<u>Criteris d'inclusió:</u>						
○ pacients adults, amb carcinoma de còlon (CC) estadi III confirmat histològicament, sotmesos a ressecció quirúrgica prèvia amb intenció curativa.						
○ PS de 0 – 1.						
<u>Objectiu primari:</u> Supervivència lliure de malaltia (SLM)						
<u>Objectius secundaris:</u> supervivència global (SG), supervivència lliure de recaiguda (SLR), seguretat.						
<u>Pèrdues:</u> 22 pacients van ser exclosos abans d'iniciar tractament. No van finalitzar l'estudi 293 pacients del grup Capox (31%) 204 dels quals per EAs (22%). En el grup de 5FU/LV no van finalitzar el tractament 154 pacients (17%) 86 dels quals (9%) per reaccions adverses.						
<u>Tipus d'anàlisi:</u> ITT						
<b>Resultats</b>						
<b>Paràmetres d'eficàcia</b>	<b>Experimental (CAPOX) (n=944)</b>	<b>Control (FU/LV) (n=942)</b>	<b>p</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT</b>	<b>HR (IC95%)</b>
Objectiu primari:						
- <b>SLM als 3 anys</b>	71%	67%	0,0045	4%	25	0,80 [0,69-0,93]
- <b>SLM als 4 anys</b>	68,4%	62,3%		6,1%		
- <b>SLM als 5 anys</b>	66,1%	59,8%		6,3%		
(mediana de seguiment: 57 mesos)					16 15,8	
Objectius secundaris:						
- <b>SG als 5 anys</b>	78%	74%	0,1486	4%	25	0,87 [0,72-1,05]
(mediana de seguiment: 59 mesos)						
- <b>SLR</b>			0,0024			0,78 [0,67-0,92]

El grup tractat amb CAPOX demostra avantatge respecte al tractament comparador (LV/FU) pel que fa a SLM (als 3 anys, 71% vs 67%) amb diferències estadísticament significatives (HR 0,80 [IC 95% 0,69-0,93]). Aquesta superioritat es demostra també en l'anàlisi de la SLR (HR 0,78 [IC 95% 0,67-0,92]). En termes de reducció del risc de mort, les dades disponibles en SG són

encara immadures, tot i que amb un seguiment de 59 mesos de mediana, CAPOX no augmenta significativament la SG, respecte FU/LV.

## 5.2. Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats

### Validesa interna

- Es tracta d'un estudi obert, encara que aleatoritzat, fet que pot ser un inconvenient per a l'avaluació de la variable principal (SLM).
- El 22% dels pacients de la branca experimental van abandonar el tractament per EAs, mentre que en la branca control foren el 9%.
- La variable principal és SLM, no SG, fet que dificulta la interpretació de les dades de SG per no ser la mostra calculada per aquesta variable. Com s'indica en l'apartat de validesa externa i en el 5.3. l'estudi que recolza l'aprovació de FOLFOX (MOSAIC) també té aquesta variable com a principal (5,6,7,8,9)

### Validesa externa

- El comparador (FU/LV) no és considerat, actualment, el tractament estàndard per a l'adjuvència en el càncer de còlon estadi III. L'estàndard de tractament és FOLFOX, després que els assajos MOSAIC i NSABP C-07 demostrassin la superioritat d'afegir oxaliplatí als esquemes amb FU/LV en aquest context clínic (5,6,7,10). D'aquesta manera, l'equivalència o la no-inferioritat de CAPOX versus FOLFOX només podrà ser extrapolada indirectament. L'estudi MOSAIC va incloure malalts amb estadiatge III però també amb II. En canvi en l'assaig NO16968 només s'inclouen malalts amb EIII. Aquest fet obliga a fer comparacions a partir de l'anàlisi de subgrups.

## 5.3. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Resultats dels principals assajos clínics duts a terme amb les alternatives terapèutiques considerades estàndard en aquest context clínic (comparació indirecta amb dades de l'assaig NO16968):

- Estudi MOSAIC (André et al 2004, De Gramont et al 2005, De Gramont et al 2007)(5,6,7,8):

Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
Estudi MOSAIC: Fase III, aleatoritzat	2246 E II - III	FOLFOX4 vs De Gramont	SLM a 3a 78,2% (IC 95% 75,6-80,7) vs 72,9% (IC 95% 70,2-75,7) HR 0,77 (p=0,002)	FOLFOX4 produeix una millora significativa en SLM a 3a comparat amb l'esquema De Gramont, amb una reducció del 23% del risc de recaiguda.
		Actualització a 4 anys	SLM 4a: E II 85,1% vs 81,3% (HR 0,80) E III 69,7% vs 61% (HR 0,75) Reducció del 24% del risc de recaiguda (p=0,0008) SG 4a: 84,3% vs 82,7%	Es manté una millora significativa de FOLFOX4 en SLM a 4 anys comparat amb l'esquema De Gramont.
		Actualització a 6 anys	SLM 5a: HR 0,80, p=0,003 SG 6a: 78,5% vs 75,8% HR 0,85 (IC 95% 0,71-1,01)	Es manté el benefici de FOLFOX4 en adjuvència, especialment en EIII.
		Resultats finals de supervivència	SLM a 5a: 73,3% vs 67,4% (HR 0,80 [IC95% 0,68-0,93]). En el subgrup E III 66,4% vs 58,9% HR 0,78 (IC95% 0,65-0,93) SG 6a: 78,5% vs 76% (HR 0,84 [IC 95% 0,71-1,00]) En el subgrup EIII 72,9% vs 68,7% HR 0,80 (IC95% 0,65-0,97)	Es manté el benefici de FOLFOX4 en adjuvència, especialment en EIII.

SLM: supervivència lliure de malaltia; a: anys; HR: hazard ratio; EII-III; estadi II-III.  
 FOLFOX4: Oxaliplatí dia 1+ De Gramont; De Gramont: LV+FU bolus+infusió FU 22h x2d c/14dies.

- Estudi NSABP C-07 (Kuebler et al 2007)(10):

Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
Estudi NSABP C-07: Fase III, randomitzat,	2407 E II - III	FLOX vs RP	SLM a 4a 73,2% vs 67% HR 0,80 (IC 95% 0,69-0,93)(p<0,004) Neurotox grau 3: 8,2% vs 0,7% (p<0,001) Diarrea grau 3-4: 38% vs 32% (p=0,003)	FLOX redueix un 20% el risc de recaiguda. L'addició d'oxaliplatí a RP setmanal millora significativament la SLM en pacients amb càncer de còlon EII-III.

SLM: supervivència lliure de malaltia; a: anys; HR: hazard ratio; EII-III; estadi II-III.

FLOX: RP+ Oxaliplatí setm 1,3,5 de cada cicle; RP: LV+FU bolus setmanals x 6 + 2 setm descans.

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

### 6.1 Seguretat. Assaigs clínics comparatius.

Les dades de seguretat de l'estudi NO16968 publicades per Schmoll et al, un 55% dels pacients tractats amb CAPOX van desenvolupar EAs grau 3/4, mentre que en el grup FU/LV van ser el 47% (11).

Els principals EAs grau 3/4 observats en el grup CAPOX i en el grup LV/FU, van ser: diarrea (19% amb CAPOX vs 20% amb FU/LV), toxicitat neurosensorial (11% vs <1% amb FU/LV), neutropènia (9% vs 16%) i vòmits (6% amb CAPOX vs 3%).

El perfil d'EAs va ser similar entre el grup experimental i el grup control, tot i que CAPOX es va associar a incidències de diarrea i alopecia de qualsevol grau menors que FU/LV, però a més toxicitat neurosensorial, vòmits i síndrome mà-peu, que aquells tractats amb FU/LV. Tot i així, el perfil de toxicitat del grup control va ser diferent segons l'esquema de tractament utilitzat.

La taula següent recull els principals EAs grau 3/4 observats amb el tractament amb CAPOX en l'assaig pivotal alhora que, per tal de poder fer una comparació indirecta de la seguretat de CAPOX respecte FOLFOX-4, també es recullen els principals EAs associats a FOLFOX-4 observats en l'assaig MOSAIC:

Assaig pivotal: NO16968 (Schmoll et al 2007)(11)				Assaig MOSAIC (André et al 2004)(5)		
Paràmetres de seguretat: Efectes adversos grau 3/4						
	Experimental CAPOX (n=938)	Control FU/LV Mayo (n=657)	Control FU/LV RP (n=269)		Experimental FOLFOX (n=1123)	Control FU/LV (n=1123)
Pacients amb com a mínim 1 EA	55%	47%*	47%*			
Diarrea	19%	16%	29%*	Diarrea	10,8%	6,6%*
Neurotoxicitat	11%	<1%*	-	Parestèsia	12,4%	0,2%*
Neutropènia	9%	20%*	4%*	Neutropènia	41,1%	4,7%*
Vòmits	6%	2%*	6%	Vòmits	5,8%	1,4%*
Nàusees	5%	3%*	9%*	Nàusees	5,1%	1,8%*
Síndrome mà-peu	5%	<1%*	<1%*			
Trombocitopènia	5%	<1%*	-	Trombocitopènia	1,7%	0,4%*
Neutropènia febril	<1%	5%*	1%	Neutropènia febril o infecció	1,8%	0,2%*

\* p comparat amb branca experimental < 0,05.

### 6.2 Precaucions d'ús

#### Precaucions

- Insuficiència hepàtica: No hi ha dades suficients de seguretat i eficàcia en pacients amb insuficiència hepàtica. S'aconsella monitoritzar estretament aquests pacients.
- Insuficiència renal: Capecitabina està contraindicada en pacients amb IR greu (CICr < 30mL/min). En IR moderada no és necessari reduir la dosi.
- Embaràs: estudis en animals han demostrat mortalitat embrionària i teratogènia. L'ús de capecitabina està contraindicat durant l'embaràs.
- Lactància: Es desconeix si capecitabina s'elimina per la llet materna, però en base als

resultats dels estudis en animals es recomana suspendre la lactància durant el tractament.

- Ancians: S'aconsella una monitorització estreta en pacients > 60anys en tractament amb capecitabina, ja que s'ha observat una major incidència de reaccions adverses grau 3/4 en aquest grup de població.

#### Contraindicacions

- Hipersensibilitat a capecitabina, els seus metabòlits (inclòs fluorouracil) o algun excipient.
- Pacients amb dèficit de dehidropirimidina deshidrogenasa.

#### Interaccions

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

## 7. AREA ECONÒMICA

### 7.1 Cost tractament/cicle i cost del tractament anual. Cost incremental

Comparació de costos del tractament avaluat respecte l'alternativa estàndard				
	CAPOX	FOLFOX-4	Mayo	De Gramont
Cost dels medicament/cicle	422€ (Cost per l'hospital: 63€)	70€	12€	29€
Cost dels medicaments/ tractament complet (24 setmanes)	3377€ (Cost per l'hospital: 501€)	837€	71€	347€

Costos de tractament calculats per un pacient de 70kg i 175 cm (SC 1,85).

Preus calculats segons: PVP+IVA per capecitabina, i preus de compra de l'ICO per la resta de fàrmacs d'ús hospitalari.

Comparació de costos del tractament avaluat respecte l'alternativa estàndard				
	CAPOX		FOLFOX-4	
Cost dels medicament/cicle	422€ (Cost directe per l'hospital: 63€)		70€	
Cost dels medicaments/ tractament complet (24 setmanes)	3377€ (Cost directe per l'hospital: 501€)		837€	
<b>Costos addicionals associats a cada tractament:</b>	Per cicle	Per tractament complet	Per cicle	Per tractament complet
Temps d'ocupació a HOD <sup>1</sup> :	2h	16h	6h 20 min	76h
Núm de sessions a HOD <sup>1</sup> :	1	8	2	24
Infusor:	No consum		26,43€	317,16€
Implantació/retirada port-a-cath:	No necessari		898,34€	
	<b>Total/tractament: 16h HOD</b>		<b>Total/tractament: 1215€ + 76h HOD</b>	
<b>Cost total/tractament complet</b>	3377€ + 16h HOD (Cost directe per l'hospital: 501€ + 16h HOD)		2053€ + 76h HOD	
<b>Cost incremental diferencial vs FOLFOX-4/tractament</b>			1324€ - 60h HOD (Cost directe per l'hospital: -1552€ - 60h HOD)	

<sup>1</sup>Costos d'infermeria i estructurals d'HOD no valorats directament, però representats en forma d'hores d'ocupació a HOD.

Facturació a CatSalut del tractament avaluat respecte l'alternativa estàndard		
	CAPOX	FOLFOX-4
Medicament facturat/cicle	592€	385€
Medicament facturat/ tractament complet	4.736€	4.620€
Facturació de l'activitat a HOD/ tractament complet <sup>1</sup>	8 sessions: 1.647€	24 sessions: 4.942€
<b>Total facturat per tractament complet</b>	<b>6.383€</b>	<b>9.562€</b>

<sup>1</sup>Segons preus públics de l'ICS, activitat a HOD en centres del grup 4: 205,9€ / sessió

## 7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Realitzat només amb els costos directes de medicament

- *Haller et al.(assaig NO16968 Capox vs Mayo)*

Paràmetre d'eficàcia (OP)	Increment de supervivència lliure de malaltia	NNT	Cost Incremental diferència	CEI
SLM a 5 anys (%)	6,3%	15,8	3.306	52.235

- *André et al (Assaig MOSAIC)*

Paràmetre d'eficàcia (OP)	Increment de supervivència lliure de malaltia	NNT	Cost Incremental diferència	CEI
SLM a 5 anys en malalts amb estadiatge III(%)	7,5%	13	490	6.370

- Comparació indirecte FOLFOX vs CAPOX

Paràmetre d'eficàcia (OP)	Increment de supervivència lliure de malaltia	NNT	Cost Incremental diferència	CEI
SLM a 5 anys en malalts amb estadiatge III(%)	7,2%*	13,9	-2.540€	--35.306€

\*Dades originals: SLM 5 anys FOLFOX 73,3% i CAPOX 66,1%

## 9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica de Xeloda®/European Public Assesment Report, EMEA 2010: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xeloda/xeloda.htm>
2. Informe d'avaluació de Xeloda®, FDA última modificació 2005: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory>
3. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). Eur J Cancer 2009; 7: (suppl; abstr 5LBA).
4. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease-free survival (DFS). J Clin Oncol 2010; 28:(suppl; abstr 3521).
5. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350:2343-51.
6. De Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23:16s(suppl). Abstract 3501.
7. De Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant colon cancer: Updates efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of 6 years. Proc Am Soc Clin Oncol 2007;25:18s(suppl). Abstract 4007.
8. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27:3109-16.
9. Oxaliplatí. Informe Comissió Farmacoterapèutica Institut Català d'Oncologia (1/03/2005). <http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes.htm>
10. Kuebler JP, Wieand H, O'Connell M, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204.
11. Schmol HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-9.
12. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)

Con formato: Fuente: Sin Negrita