

BEVACIZUMAB

Càncer de pulmó no microcític

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 9/01/2009

Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat. Fàrmac ja inclòs en GFT per al tractament del càncer colorectal, avaluat i analitzat per la CFT el 22/09/2005 (acta 2005_04) i avaluat i analitzat però no aprovat per la CFT el 31/01/2008 i 17/4/2008 (actes 2008_01 i 2008_02).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Bevacizumab

Nom comercial: Avastin®

Laboratori: Roche

Grup terapèutic: Agents antineoplàsics. Anticòs monoclonal

Codi ATC: L01XC07

Via d'administració: Perfusió intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari. Facturable al CatSalut.

Via registre: centralitzada, EMEA

Presentacions i preu

AVASTIN® vial 100mg/4mL	1 unitat	CN:650602	PVP + IVA : 402,07€	PVL + IVA: 355,38 €
AVASTIN® vial 400mg/16mL	1 unitat	CN:650603	PVP + IVA : 1370,5€	PVL + IVA: 1323,80€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Bevacizumab s'uneix al factor de creixement endotelial vascular (VEGF), inhibint així la unió d'aquest als seus receptors F1t-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2), situats a la superfície de les cèl·lules endotel·lials. Al neutralitzar l'activitat biològica del VEGF es redueix la vascularització dels tumors i per tant s'inhibeix el seu creixement.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMEA/AEMPS

Indicació objecte de l'informe:

- **Tractament en primera línia de malalts amb càncer de pulmó no microcític avançat no ressecable, metastàtic o recidivant, llevat del de tipus histològic amb predomini escamós, associat a quimioteràpia basada en platí (Agost 2007).**

Altres indicacions

- En combinació amb fluorouracil (5-FU)/àcid folínic per via intravenosa o amb 5-FU/àcid folínic/irinotecà intravenosos per al tractament en primera línia de pacients amb carcinoma metastàtic de colon o recte.(Gener 2005, modificat gener 2008).
- Tractament de primera línia, en combinació amb paclitaxel, del càncer de mama metastàtic. (Març 2007)

- Tractament de primera línia del càncer renal avançat i/o metastàtic en combinació amb interferó α -2a.(Desembre 2007).

FDA:

Indicació objecte de l'informe:

- **Tractament en primera línia, en combinació amb carboplatí (CBDCA) i paclitaxel, del carcinoma de pulmó no microcític de tipus no escamós, localment avançat o metastàtic (Juliol 2007).**

Altres indicacions

- En combinació en QT basada en 5-FU en primera o segona línia en carcinoma metastàtic de colon o recte. (Febrer 2004 i juliol 2006)
- Tractament de primera línia de càncer de mama metastàtic en combinació amb paclitaxel (Febrer 2008).

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Càncer de pulmó no microcític: Perfusió intravenosa de 7,5 mg/kg o 15mg/kg un cop cada 3 setmanes.

Amb les dues dosis s'ha observat benefici clínic, i no està clar quina de les dos aporta més benefici.

La dosis inicial s'ha d'administrar durant 90 minuts. Si es tolera bé, la segona pot administrar-se en 60 minuts i si es tolera bé, totes les perfusions següents en 30 minuts.

4.4 Farmacocinètica.

La cinètica de bevacizumab és lineal en el rang de dosi entre 1 i 10mg/kg. El volum de distribució és similar al volum vascular, 2,92 L. Després d'una dosi única, el perfil metabòlic del bevacizumab és similar al d'una IgG nativa no unida al VEGF. La vida mitja és d'uns 20 dies, similar a una IgG (18 a 23 dies).

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

Característiques comparades amb altres esquemes de tractament similars						
Nom	CBDCA +Paclitaxel+ Bevacizumab	CBDCA +Paclitaxel	Cisplatí (CDDP) +Gemcitabina	CDDP +Docetaxel	CDDP +Vinorelbina	CDDP +Pemetrexed
Posologia	CBDCA AUC=6 D1 Paclitaxel 200mg/m ² D1 Bevacizumab 15mg/kg D1	CBDCA AUC=6 D1 Paclitaxel 200mg/m ² D1	CDDP 75mg/m ² D1 Gemcitabina 1250mg/m ² D1 i 8	CDDP 75mg/m ² D1 Docetaxel 75mg/m ² D1	CDDP 75mg/m ² D1 Vinorelbina 25mg/m ² D1 i 8	CDDP 75mg/m ² D1 Pemetrexed 500mg/m ² D1
Periodicitat	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies
Toxicitat	Hemorràgies, trombosi, HTA, proteinúria	Neutropènia, trombopènia,	Basques, vòmits, neutropènia, trombocitopènia,	Basques, vòmits, neutropènia	Basques, vòmits, neutropènia, neuropatia	Toxicitat hepàtica, trombocitopènia, basques, vòmits

5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

L'aprovació es basa en la Discussió científica de la EMEA:

- Scientific Discussion EMEA/H/C/582/II/09

On es descriuen els assaigs clínics següents:

- Estudi Pivotal: E4599, publicat com a *Sandler A.* "Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer". *NEJM* 2006;355:2542-50.
- Estudis de support:
 - o Fase II AVF0757g, publicat com *Johnson DA.* "Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated advanced or metastatic non-small-cell lung cancer". *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
 - o BO17704, presentat a ASCO com *Manegold J.* "Randomised, double-blind multicenter phase III study of Bevacizumab in combination with Cisplatin and Gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous Non-small-cell Lung Cancer". *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting proceedings Part I, 25 (18S): LBA7514.

La cerca bibliogràfica a Medline (data 9/1/2009) (Criteris: bevacizumab non-small cell lung cancer, humans, clinical trial, English) troba els mateixos articles d'interès junt amb altres articles que es poden considerar aportacions laterals:

- Herbst et al. *J Clin Oncol* 2005. Fase I/II I que avalua bevacizumab+erlotinib en CPNCP no escamós recurrent (>1 QT previa)
- Herbst et al. *J Clin Oncol* 2007. Fase II que avalua bevacizumab+erlotinib o QT (docetaxel o pemetrexed) en CPNCP no escamós recurrent (>1 QT prèvia que inclou platí)
- Lilenbaum et al. Fase II que avalua bevacizumab+oxalipaltí+gemcitabina en CPNCP no escamós estadiatge IIIB o IV "naïve".

5.1 Assaigs clínics disponibles

5.1.1 Sandler A. "Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer". *NEJM* 2006;355:2542-50.

Assaig pivotal: Assaig 4599 (Sandler A)

Assaig clínic pivotal en la sol·licitud a la FDA i EMEA

-Núm. de pacients: 878

-Diseny: Fase III, al·leatoritzat, obert, amb un comparador actiu.

-Tractament:

Grup experimental: CBDCA AUC=6 + Paclitaxel 200mg/m² + Bevacizumab **15mg/kg** cada 21 dies. Màxim: 6 cicles. Continuar amb Bevacizumab en monoteràpia fins a progressió.

Grup control: CBDCA AUC=6 + Paclitaxel 200mg/m². Cicles cada 21 dies. Màxim: 6 cicles.

-Criteris de inclusió:

- CPNM confirmada, excepte carcinoma escamós,
- estadi IIIB (vessament pleural maligne), IV (metastàtic) o recurrent.
- PS: 0 ó 1.

-Criteris d'exclusió: Histologia predominant escamosa. Hemoptisi prèvia. Diàtesi hemorràgica o coagulopatia. Quimioteràpia prèvia o Radioteràpia en las darreres 3 setmanes. Cirurgia major en el darrer mes. Malaltia vascular. Ús d'antiagregants o anticoagulants. Malaltia vascular perifèrica. Hipertensió no controlada. Metàstasis a SNC.

-Tipus d'anàlisi: ITT

Paràmetres d'eficàcia	Experimental (N=434)	Control (N=444)	P	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
Objectiu primari:						
Supervivència global (SG) (mesos)	12,3	10,3	0,003	2 (-0,4 a 7,3)	0,8 (0,69-0,93)	-
Subgrup >70 anys (n=224) SG (mesos)	11,3	12,1	0,4 (ns)			
Objectius secundaris:						
1)Supervivència lliure de progressió (SLP) (mesos)	6,4	4,8	<0,0001		0,65 (0,56-0,76)	
2)Índex de resposta global (%)	29	12,9	<0,0001		--	

Validesa interna

- La al·leatorització es va estratificar per el estadi (IIIB vs. IV), magnitud de la pèrdua de pes (menor o major del 5%), presència o no de lesió mesurable i radioteràpia prèvia o no. No es va estratificar en funció del ECOG PS, edat o sexe. En la branca de Bevacizumab es tracten més dones (50% vs. 42%).
- Una limitació del disseny és que és un estudi obert, encara que randomitzat. Per la variable principal (SG) és menys rellevant, però si és per la resta, RR i SLP.
- Les respostes observades en el grup control són més baixes de les esperades i les publicades en els estudis de referència per l'esquema paclitaxel+CBDCA, i en les considerades com a plateau de respostes en CPNCP (25-35%).

Validesa externa

-El comparador no és la millor alternativa disponible i que s'utilitza en aquests moments. A més, en un assaig clínic que evaluà l'eficàcia i seguretat de Paclitaxel associat a CDDP o CBDCA demostrà una major SG en el grup tractat amb CDDP (9,8 vs. 8,5 mesos). (*Ann Oncol* 2002;13: 1539-1549).

- En dos meta-anàlisis s'evidencia que les combinacions de quimioteràpia amb CDDP són superiors a les combinacions amb CBDCA. (*J Clin Oncol* 2004;22:3852-3859 i *J NTTL*

Cancer Inst 2007;99:847-57).

- Una limitació de l'aplicabilitat de bevacizumab és la incertesa de la pròpia posologia, 15mg/kg, que no seria concordant amb la que també s'analitza en l'estudi de Manegold et al.

Altres resultats d'interès

- Hi ha tres subgrups de pacients en els què els resultats no són significatius: dones majors de 65 anys, malalts amb pèrdua de pes igual o major a un 5% i malalts sense histologia coneguda.
- En un anàlisi posterior en pacients majors de 70 anys (224 pacients), les dades de SG, RR y TPP no demostraren diferències significatives entre el grup control i el grup experimental. (*J Clin Oncol* 2008;26:60-5).
- No s'ha mesurat qualitat de vida, paràmetre d'interès en aquesta població i per les altes toxicitats de l'esquema avaluat.

5.1.2 Manegold J. "Randomised, double-blind multicenter phase III study of Bevacizumab in combination with Cisplatin and Gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous Non-small-cell Lung Cancer". *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting proceedings Part I, 25 (18S): LBA7514.

Estudi AVAIL (BO17704)

-Assaig clínic no publicat, disponible com a *abstract*.

-Núm. de pacients: 1043

-Diseny: Fase III, doble-cec, al·leatoritzat davant a comparador actiu.

-Tractament:

Grup experimental: CDDP 80 mg/m² D1 + Gemcitabina 1250 mg/m² D1 i 8 (màxim 6 cicles) en combinació amb Bevacizumab 7,5 o 15 mg/kg cada 21 dies (fins a progressió).

Grup control: CDDP 80 mg/m² D1 + Gemcitabina 1250 mg/m² D1 i 8 cada 21 dies (màxim 6 cicles).

-Criteris de inclusió: CPNM avançat o recurrent histològicament o citològicament documentat, ECOG PS: 0 ó 1.

-Criteris d'exclusió: Tractament previ, metàstasi a SNC.

-Tipus d'anàlisi: ITT

Paràmetres d'eficàcia	Experimental B 7,5 mg/kg (N=345)	Experimental B 15 mg/kg (N=351)	Control (N=347)	p	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)
Objectiu primari: SLP (mesos)	6,7	6,5	6,1	B15 (0,03) B7,5(0,0026)	B15 (0,4) B7,5 (0,6)	B15(0,82) B7,5(0,75)
Objectius secundaris: Índex de resposta global (%)	34	30	20	B15 (0,0023)	B15 (10,4)	
Duració de la resposta (mesos)	6,1	6,1	4,7	B7,5 (<0,0001)	B7,5 (0,6)	
Supervivència global						B7,5 0,88 (0,68-1,14) B15 1,02 (0,79-1,31)

Validesa interna:

Els resultats no estan publicats, amb lo que no es coneixen els detalls de l'assignació dels malalts. No obstant, al tenir un disseny doble-cec, cal esperar una més alta validesa interna que l'estudi de Sandler et al.

Validesa externa:

El esquema comparador escollit (CDDP+gemcitabina) és un dels estàndars de tractament en el nostre medi.

Altres resultats rellevants:

La SLP pot considerar-se una variable vàlida en el cas del càncer de pulmó no microcític, ja que ha demostrat tenir relació amb la SG. Per a un assaig clínic amb més de 750 pacients, un meta-anàlisi ha estimat que la diferència mínima ha de ser de 1,9 mesos en la supervivència lliure de progressió per tal de que hi hagi un augment en la SG. En l'estudi de *Manegold J*, l'augment de la supervivència lliure de progressió és de només 0,5 mesos. Les dades notificades al informe EPAR de la EMEA indiquen que no es troben diferències en supervivència global.

La poca diferència en SLP i la no diferència en SG, fan que les dades es puguin considerar clínicament no rellevants.

Respecte a les dosis, no hi ha diferències entre la de 7,5 mg/kg i la de 15 mg/kg per lo que seria desitjable que és publicuessin més estudis amb la dosis de 7,5 mg/kg.

S'ha fet l'estudi de qualitat de vida, que era objectiu secundari, però no han estat trobades les dades publicades., d'igual manera que l'estudi farmacoeconòmic.

5.2. Resultats d'assajos clínics d'altres alternatives terapèutiques

Resultats dels principals assajos clínics duts a terme en poblacions simil·lars a les dels assajos amb Bevacizumab: Càncer de pulmó no microcític estadí IIIIB (vessament pleural maligne), IV (metastàtic) o recurrent on els malalts no havien rebut tractament previ.

1. CBDCA+Paclitaxel

	CBDCA+Paclitaxel (CP)							CP+B15	
	<i>Kelly K</i>	<i>Chen YM</i>	<i>Schiller JH</i>	<i>Rosell R</i>	<i>Belani CP</i>	<i>Schuetz W</i>	<i>Ohe Y</i>	Sandler A	
Taxa de resposta (%)	25	40	17	25	23	33	32,4	13	34,9
SG (mesos)	8,6	14,1	8,1	8,5	7,7	9,5	12,3	10,3	12,3
SLP (mesos)	-	6,2	3,1	-	4,03	7,5	4,5	4,5	6,2

Segons la taula, els malalts del grup control de l'estudi de *Sandler A*, tenen una taxa de resposta baixa en comparació amb la resta, a més de ser el malalts que podrien tenir millor pronòstic ja que s'exclouen els que tenen un ECOG PS \geq 2 i amb metàstasis a SNC.

L'estudi de *Schiller JH* també té una taxa de resposta baixa, però inclouen malalts amb ECOG PS=2 i malaltia a SNC; a més, inclou també un percentatge major de malalts amb estadi IV i un percentatge major de pacients amb pèrdua de pes >5%.

2. Gemcitabina + CDDP

	Gemcitabina + CDDP (GP)				GP+B7,5	
	<i>Sandler AB</i>	<i>Smit EF</i>	<i>Gridelli C</i>	<i>Ohe Y</i>	Manegold J	
Taxa de resposta (%)	30,4	36,8	30	30	20	34
SG (mesos)	9,1	8,9	9,5	14	-	-
SLP (mesos)	5,6	5,1	5,75	4	6,1	6,7

5.3 Revisions sistemàtiques publicades

Meta-anàlisis:

- Els esquemes de primera línia en el tractament del càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic es basen en la combinació de platins amb un segon agent. Aquests esquemes són superiors en termes d'augment de la supervivència. (Rajeswaran A *et al.*).
- El platí d'elecció és el CDDP, especialment en histologia no-escamosa, ja que aconsegueix una major taxa de resposta i una millor supervivència davant dels esquemes amb CBDCA (Ardizzoni A. *et al.*).

5.4 Avaluació de fonts secundàries

5.4.1 Guies de Pràctica Clínica

- **NICE:**

No recomana la utilització de Bevacizumab i ha demanat més informació a Roche.

- **NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2009**

La definició del tractament sistèmic en malaltia avançada en Primera Línia indica:

- Les variables pronostiques basals de supervivència inclouen: estadiatge, pèrdua de pes, PS i sexe.
- Les quimioteràpies (QT) que inclouen platí milloren la supervivència i assoleixen una qualitat de vida superior comparades amb el millor dels suports
- Cap combinació específica de platí amb altres fàrmacs és clarament superior
- Els malalts amb PS 3-4, indistintament de la seva edat, no es beneficien del tractament QT
- Les QT de primera línia considerades són:
 - o Bevacizumab-QT o QT sola és indicada en PS 0-1
Els criteris que es defineixen pel tractament amb bevacizumab+QT són:
 1. CPNCP no escamós
 2. No història de hemoptisis
 3. No presència de metàstasis en SNC no tractades
 - o Cetuximab+vinorelbina-CDDP està indicada en malalts amb PS 0-2 i que compleixen criteris de cetuximab
 - o CDDP-pemetrexed presenta una superioritat en eficàcia i menors toxicitat en histologia no escamosa en comparació amb CDDP-gemcitabina
 - o Els règims amb 2 fàrmacs són els preferits, un 3er fàrmac no incrementa supervivència, amb la excepció de bevacizumab i cetuximab en PS 0-1 i malalts "naïve"
 - o CDDP o Carboplatí han porvta ser efectius en combinació amb : paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, irinotecà, etopòsid, vinblastina i pemetrexed

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per la freqüència o gravetat)

Els efectes adversos més freqüents varen ser les basques, vòmits i fatiga/cansament y presenten una incidència similar en els diferents grups de tractament.

Els efectes adversos associats a Bevacizumab varen ser: hipertensió arterial, proteïnúria, esdeveniments tromboembòlics, hemorràgies, insuficiència cardíaca congestiva, perforació gastrointestinal, problemes de cicatrització de feridas i neuropatia perifèrica.

Assaig pivotal: Sandler A. 2006 (E4599)

Paràmetre de seguretat	Experimental N (434)	Control N (444)	p	RAR (IC 95%)	NNH (IC95%)
Efectes adversos grau 3 a 5					
Neutropènia	25,5	16,8	0,002		
Trombocitopènia	1,6	0,2	0,04		
Hipertensió (%)	7	0,7	<0,05	6,3 (3,8 – 8,9)	16 (12 –27)
Proteïnúria (%)	3,1	0	<0,05	3,0 (1,4 – 4,7)	33 (22 –72)
Neutropènia febril (%)	5,2	2	<0,05	3,1 (0,6 – 5,6)	33 (18-167)
Hemoptisis (%)	1,9	0,2	<0,05	1,6 (0,3 – 3,0)	61 (34-334)
Hemorragies (%)	4,4	0,7	<0,05	3,8 (1,7 – 5,9)	27(17-59)

Les dades de seguretat d'aquest estudi del subgrup de malalts >70 anys (Ramalingam et al, J Clin Oncol 2008; 26: 60-5) mostren que els pacients ancians tenen una més alta incidència de toxicitats grau 3-4, com neutropènia, sagnats i proteïnúria, que la població jove.

6.2 Fonts secundàries sobre seguretat

- Alerta FDA (gener 2005): increments del risc de esdeveniments tromboembòlics arterials.
- Alerta FDA (setembre 2006): incidència de perforació gastrointestinal (2,4%) en diferents assajos clínics i de l'1% en comunicacions postcomercialització, amb una mortalitat del 30%. La majoria dels casos se produeixen en pacients amb càncer colorectal metastàtic.
- Alerta FDA (setembre 2006): casos de leucoencefalopatia posterior reversible que inclouen mal de cap, convulsions, desordres visuals i alteració de la consciència. També s'informa dels casos de perforació de l'envà nasal.
- Complicacions en la cicatrització de las ferides (15%), en pacients amb càncer colorectal metastàtic.
- Hemorràgia pulmonar (31%) en pacients amb càncer de pulmó no microcític de histologia escamosa, i 4% en adenocarcinoma.
- Alerta FDA (abril 2007): possible risc de formació de fístula traqueo-esofàgica. Es detectà en un assaig clínic en pacients amb càncer de pulmó microcític en estadi limitat.

6.3 Precaucions d'ús en situacions especials

Precaucions: els pacients tractats tenen un risc més elevat de perforacions gastrointestinals, fistules, complicacions en la cicatrització, hipertensió (es recomana control a l'inici del tractament), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible, proteïnúria (es recomana monitoritzar durant el tractament), tromboembolisme arterial i venós, hemorràgies, ICC, neutropènia (en comparació amb pacients tractats només amb quimioteràpia).

El risc d'hemorràgia en el SNC en pacients amb metàstasis a SNC no s'ha avaluat, ja que aquests malalts varen ser exclosos dels assajos clínics.

Se recomana monitoritzar la proteïnúria e interrompre de forma permanent el tractament en pacients que desenvolupin proteïnúria grau 4.

S'ha d'interrompre de forma permanent el tractament en pacients que facin una perforació gastrointestinal, una fístula traqueo-esofàgica o altres tipus de fistules.

Cal controlar adequadament la hipertensió abans de iniciar el tractament, i cal parar-lo de forma permanent si no s'aconsegueix controlar adequadament amb un tractament antihipertensiu, o si el pacient desenvolupa crisis hipertensives o encefalopatia hipertensiva.

Contraindicacions: hipersensibilitat al principi actiu o algun excipient, hipersensibilitat a les cèl·lules d'ovari de hámster xinès (CHO) o a altres anticossos recombinants humans o humanitzats, embaràs, en pacients amb metàstasis no tractades localitzades a SNC.

Interaccions: Les dades existents suggereixen que el bevacizumab no té un efecte clínicament rellevant en la farmacocinètica del 5-FU, carboplatí, paclitaxel i doxorubicina. No s'ha

establert la seguretat i l'eficàcia de l'administració concomitant amb radioteràpia.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives*							
	CP+B15mg/ kg/d	GP+B 7,5mg/kg/d	CBDC +Paclitaxel (CP)	CDDP +Gemcitabina (GP)	CDDP +Docetaxel	CDDP +Vinorelbina	CDDP +Pemetrexed
Cost per cicle (€)	3.819€	2.199€	88€	333€	912€	91€	2.168€
Cost tractament complet (6 cicles) (€)	22.917€	13.194€	528€	1.998€	5.472€	546€	13.008€
Cost incremental diferencial vs CP+B 15 (€)		9.723€	22.389€	20.919€	17.445€	22.371€	9.909€
Cost incremental diferencial vs GP+B 7,5 (€)			12.666€	11.196€	7.722€	12.648€	186€

* Cost calculat per malalt de 70kg, CICr 75 i SC 1,73m², amb preus compra de l'ICO. En el cas de gemcitabina, s'aplica el PVL del genèric pròxim a sortir.

7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

- Sandler A. "Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer". *NEJM* 2006;355:2542-50.

Paràmetre d'eficàcia (OP)	Increment de supervivència	Cost Incremental diferencia	Cost per mes de supervivència
Supervivència global (mesos)	2 mesos	22.389€	11.194€

- Manegold J. "Randomised, double-blind multicenter phase III study of Bevacizumab in combination with Cisplatin and Gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous Non-small-cell Lung Cancer". *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting proceedings Part I, 25 (18S): LBA7514

Paràmetre d'eficàcia (OP)	Increment de SLP	Cost Incremental diferencia	Cost per mes de supervivència lliure de progressió
SLP (mesos)	0,6 mesos	11.196€	18.660€

Es recorda que no s'han trobat diferències en SG, que donaria un cost per mes de supervivència incalculable.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa tècnica Avastin[®]. Laboratoris Roche. Gener 2005. Revisat 2008.
2. Extension of the indication for the first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology, in addition to platinum-based chemotherapy. EMEA/H/C/582/09, 2008.
3. Sandler A. *et al.* Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.

4. Manegold J *et al.* Randomised, double-blind multicentre phase III study of Bevacizumab in combination with Cisplatin and Gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous Non-small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1,25(18S):LBA7514.
5. Kelly K *et al.* Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-8.
6. Chen YM *et al.* Paclitaxel plus carboplatin, compared with paclitaxel plus gemcitabine, shows similar efficacy while more cost-effective: a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated. *Ann Oncol* 2002;1:108-15.
7. Schiller JH *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
8. Rosell R *et al.* Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13:1539-49.
9. Belani CP *et al.* Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1069-75.
10. Schuette W *et al.* Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin Lung Cancer*. 2006;7(5):338-43
11. Ohe Y *et al.* Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-23.
12. Sandler AB *et al.* Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18: 122-30.
13. Smit EF *et al.* Three-Arm Randomized Study of Two Cisplatin-Based Regimens and Paclitaxel Plus Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 21:3909-17.
14. Gridelli C *et al.* Gemcitabine Plus Vinorelbine Compared With Cisplatin Plus Vinorelbine or Cisplatin Plus Gemcitabine for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3025-34.
15. Rajeswarana A *et al.* Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized trials. *Lung cancer* 2008; 59:1-11.
16. Ardizzoni A *et al.* Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 847 –57.
17. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, Melnyk O, Ramies D, Lin M, Sandler A. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4743-50.

18. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, Blumenschein G Jr, Lee JJ, Liu DD, Truong MT, Hong WK, Tran H, Tsao A, Xie D, Ramies DA, Mass R, Seshagiri S, Eberhard DA, Kelley SK, Sandler A. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2544-55.

19. Lilenbaum R, Raez L, Tseng J, Seigel L, Davila E Efficacy and safety of oxaliplatin and gemcitabine with bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008 3(5):511-5.

20. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, Sandler AB, Schiller JH, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008 1;26(1):60-5