

PEMETREXED

Primera línia en CPCNP no escamós

(Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia)
Data 26/03/2009

Es tracta de la sol·licitud d'una nova indicació d'un fàrmac ja avaluat per la Comissió el 21/05/2005 per a la indicació de primera línia en mesotelioma pleural maligne no ressecable en combinació amb cisplatí, i en monoteràpia en CPCNP localment avançat o metastàtic que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia. (Acta 2005_02)

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Pemetrexed

Nom comercial: Alimta®

Laboratori: Lilly

Grup terapèutic: Codi ATC: L01BA04

Via d'administració: perfusió intravenosa

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

Presentacions i preu				
ALIMTA® vial 100mg	C/ 1 unitat	CN:660437.3	PVP + IVA :285,91 €	PVL + IVA: 249,6 €
ALIMTA® vial 400mg	C/ 1 unitat	CN:650405.5	PVP + IVA :1295,75 €	PVL + IVA: 1248,00 €

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció.

Pemetrexed és un fàrmac antineoplàsic antifolat multidiana que actua en els processos metabòlics essencials dependents de folat, processos bàsics per a la replicació cel·lular. Pemetrexed inhibeix múltiples enzims dependents de folat com són la timidilat sintetasa, dihidrofolat reductasa i la glicinamida ribonucleotid formiltransferasa (GRAFT). Es transporta a l'interior de la cèl·lula per sistemes de transport de portadors de folat convertint-se a formes poliglutamats actives que queden retingudes en les cèl·lules. Aquesta transformació un procés que té lloc en les cèl·lules tumorals i en menor mida els teixits normals.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMEA/AEMPS

- **Càncer de pulmó no microcític**

- ✓ En combinació amb cisplatí, està indicat per al tractament en primera línia de pacients amb CPCNP localment avançat o metastàtic, menys aquells que tinguin una histologia predominantment de cèl·lula escamosa. (Aprovació EMEA 06/01/2009 Alimta-H-C-564-II-14)
- ✓ En monoteràpia per al tractament de segona línia de pacients amb CPCNP localment avançat o metastàtic, menys aquells que tinguin una histologia predominantment de cèl·lula escamosa. (des de la avaluació de la CFT del 2005 s'ha restringit la segona línia a només no escamós)

- **Mesotelioma pleural maligne**

- ✓ En combinació amb cisplatí, està indicat per al tractament de pacients no ressecables que no han rebut quimioteràpia prèvia.

FDA:

- **Càncer de pulmó no microcític**

- ✓ En combinació a cisplatí en el tractament inicial de pacients amb CPCNP localment avançat o metastàtic no escamós. No està indicat per als pacients amb CPCNP escamós. (Data: 09/2008)

- ✓ En monoteràpia en pacients CPCNP localment avançat o metastàtic no escamós que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia. No està indicat per als pacients amb CPCNP escamós.

- **Mesotelioma pleural maligne**

- ✓ En combinació a cisplatí en malalts amb mesotelioma pleural maligne no ressecables o no candidats a cirurgia amb intenció curativa.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

En combinació amb cisplat (posologia de la indicació avaluada): la dosi recomanada de pemetrexed és de 500mg/m² administrats amb perfusió intravenosa durant 10 minuts el primer dia de cada cicle de 21 dies. La dosi recomanada de cisplatí és de 75mg/m² administrats en perfusió durant dos hores, aproximadament 30 minuts després d'haver completat la perfusió de pemetrexed. Els pacients han de rebre un tractament antiemètic adequat i hidratació apropiada abans de rebre cisplatí, després o en ambdues situacions.

En monoteràpia: en pacients amb CPCNP que han sigut tractats prèviament amb quimioteràpia la dosi de pemetrexed recomanada és de 500mg/m² administrats amb una perfusió intravenosa durant 10 minuts el primer dia de cada cicle de 21 dies.

⇒ Administració: es reconstitueix el vial de 100mg amb 4,2mL o el de 500mg amb 20 mL de SF sense conservants, diluir en 100 mL de SF i administrar en 10 minuts

⇒ Pauta de premedicació:

- per reduir la incidència i gravetat de les reaccions cutànies s'ha d'administrar un corticoide el dia anterior, el mateix dia i el dia després de l'administració de pemetrexed. El corticoide ha de ser equivalent a 4mg de dexametasona per via oral dos cops al dia.
- per reduir la toxicitat els pacients han de rebre tractament amb suplementes vitamínics. Els pacients han de prendre un complexa vitamínic que contingui àcid fòlic (350 a 1000 mcg). S'han de prendre com a mínim 5 dosis d'àcid fòlic durant els set dies previs a la primera dosi de pemetrexed continuant durant tot el tractament i durant 21 dies després de la última dosi de pemetrexed. Els pacients també han de rebre una injecció intramuscular de vitamina B12 (1000mcg) durant la setmana anterior a la de la primera dosi de pemetrexed i a partir d'aquí un cop cada tres cicles. Després de la primera injecció de vitamina B12 les injeccions posteriors es poden administrar el mateix dia de la perfusió de pemetrexed.

Ajust de dosis segons toxicitat hematològica, toxicitat no hematològica > grau 3, segons taules de reducció de dosis de pemetrexed i cisplatí en fitxa tècnica, o no administració de pemetrexed fins resolució toxicitat no hematològica amb reinici a dosis ajustades.

4.4 Farmacocinètica.

S'ha avaluat en estudis en 426 malalts administrat en monoteràpia. Principalment s'elimina per via renal on d'un 70-90% de la dosi administrada es recupera inalterada a l'orina durant les primeres 24 hores des de la seva administració. La seva semivida d'eliminació és de 3,5h en malalts amb la funció renal normal.

Existeix linealitat entre la dosi administrada de pemetrexed i l'exposició (AUC). S'ha descrit relació entre exposició i toxicitat hematològica (disminució de leucòcits).

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

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, trombocitopènia. Neuropaties	Nàusees i vòmits, neutropènia, trombocitopènia	Nàusees i vòmits, neutropènia	Nàusees i vòmits, neutropènia, neuropatia	Neutropènia, trombocitopènia, nàusees i vòmits

5.- EVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles

5.1.1 Assaig pivotal: Phase III Study comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non small cell lung cancer. (Scagliotti et al. J Clin Oncol 26:3543-3551)

Nº Pacients 1725 (862 vs 863)						
Fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert i de no inferioritat.						
Comparatiu de supervivència global utilitzant mètode de marge fix (HR<1,176) (15% de marge fix)						
Tractament: cisplatí 75mg/m ² d1 i pemetrexed 500mg/m ² d1 c/3 setmanes – 6 cicles						
Tractament comparatiu: cisplatí 75mg/m ² d1 i gemcitabina 1250mg/m ² d1,8 C/21 dies						
<u>Criteris d'inclusió:</u> pacients naïve amb CPCNP confirmat per histologia o citologia, estadiatge IIIB no candidat a tractament curatiu o estadiatge IV, com a mínim una lesió mesurable per RECIST, PS 0-1escala ECOG, >= 18 anys. El pacients presentaven hemograma preservat i ClCr >=45mL/min. Radioteràpia prèvia era permesa si s'havia acabat mínim 4 setmanes abans de començar el tractament i el pacient s'havia recuperat dels efectes adversos.						
<u>Criteris d'exclusió:</u> pacients amb neuropatia perifèrica grau I, metàstasis cerebrals en progressió, retenció de líquids a tercers espais, pacients que no podien interrompre tractament amb AINES o que no podien prendre àcid fòlic, vitamina B12 o corticoides.						
Tipus d'anàlisi: ITT						
Paràmetres d'eficàcia	CDDP+Pe (N=862)	CDDP+G (N=863)	P	RAR (IC 95%)	HR ajustat (IC95%)	NNT (IC95%)
<i>Objectiu primari:</i>						
Supervivència global (OS)(mesos)	10,3	10,3	ns	--	0,94*(0,84-1,05)	NA
12 mesos (%)	43,5%	41,9%		1,6(-3 a 6)	--	64(-32a16)
24 mesos (%)	18,9%	14%		4,9(1,4-8,4)	--	20(12-71)
<i>Objectius secundaris:</i>						
1) Supervivència lliure progressió (PFS) (mesos)	4,8	5,1		-0,3	1,04(0,94-1,15)	NA
2) Resposta objectiva (%)	30,6%	28,2%	ns	2,4(-1,8a6,8)	--	41(-56a15)
3) Durada de la resposta(mesos)	4,5	5,1	ns	-0,6	--	NA
Paràmetres d'eficàcia (segons perfils de pacient)	CDDP+Pe (N=862)	CDDP+G (N=863)	P	RAR (IC 95%)	HR (IC95%)	NNT (IC95%)
<i>Supervivència global (OS)(mesos)</i>						
Fumadors	10	10,3	ns	--	--	--
No fumadors	15,9	15,3	ns	--	--	--
<i>Supervivència global (OS)(mesos) SEGONS HISTOLOGIA</i>						
<i>No escamosos:</i>	11,8	10,4	0,05	1,4	0,81(0,70-0,94)	NA
- Adenocarcinoma (n=847)	12,6	10,9	0,03	1,7	0,84(0,71-0,99)	NA
- cèl.lules grans (n=153)	10,4	6,7	0,03	3,7	0,67(0,48-0,96)	NA
- altres (n=252)	8,6	9,2	0,58	-0,6	1,08(0,81-1,45)	NA
<i>Escamosos (n=473)</i>	9,4	10,8	0,05	-1,4	1,23(1-1,51)	NA

*estadísticament significatiu per a no inferioritat, amb l'interval de confiança complet per al HR bastant per sota del marge de no inferioritat de 1,176 (p<0,001)

Validesa interna:

El primer de tots els punts d'anàlisi és que cal tenir en compte que és un estudi per demostrar no inferioritat en vers cisplatí-gemcitabina.

L'estudi és un estudi prospectiu dissenyat per a avaluar diferències en histologia. L'estratificació per histologia és mitjançant un anàlisi preespecificat.

Tant la supervivència global com la supervivència lliure de progressió són endpoints acceptats per la majoria d'agències reguladores com a endpoints primaris.

L'anàlisi principal d'eficàcia es va realitzar sobre la població ITT. Els anàlisis de sensibilitat dels paràmetres principals d'eficàcia foren també analitzats en la població per protocol. Els resultats dels anàlisis d'eficàcia per a la població per protocol son consistents amb els resultats obtinguts per a la població ITT.

Tant la supervivència global com la supervivència lliure de progressió són endpoints acceptats per la majoria d'agències reguladores com a endpoints primaris.

Les dades de SLP foren parcialment confirmades per una revisió independent amb la selecció aleatòria de 400/1725 pacients.

Validesa externa

L'escenari correspon a pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb PS 0-1 no tractats prèviament. L'esquema de tractament cisplatí-gemcitabina es un dels esquemes majoritàriament utilitzats en el nostre entorn i per tant adequat com a comparador. Diferents doblats de fàrmacs amb platí han demostrat eficàcia comparable (cisplatí/carboplatí amb gemcitabina, vinorelbina o taxans).

Podríem valorar l'elevada proporció d'adenocarcinomes en l'estudi però sembla que és un factor que s'observa de manera general en la població de CPCNP.

No s'avalua la qualitat de vida, d'especial interès en aquest grup de població.

Anàlisis segons histologia

Existeixen dades d'un anàlisis retrospectiu del fase III de pemetrexed vs docetaxel en pacients amb CPCNP avançats i prèviament tractats.

- *Peterson et al. Is Pemetrexed More Effective in Adenocarcinoma and Large Cell Lung Cancer than in Squamous Cell Carcinoma?. European Conference on Clinical Oncology (ECCO) September 2007.*

En aquest treball conclouen dient que s'observen diferències significatives d'OS i PFS segons histologia obtenint eficàcia diferent de pemetrexed entre els grups de CPCNP escamosos i no escamosos. Una possible explicació és l'expressió de nivells de timidilat sintetasa (TS) expressats segons histologies. Estudis preclínic sembla que vinculen una sobreexpressió de la TS en els carcinomes escamosos a una disminució de l'eficàcia del pemetrexed.

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

1. Altres estudis d'avaluació esquema Gemcitabina + CDDP

	Gemcitabina + CDDP (GP)					CDDP+Pe	
	<i>Sandler AB</i>	<i>Smit EF</i>	<i>Gridelli C</i>	<i>Ohe Y</i>	Scagliotti	Scagliotti	
Taxa de resposta (%)	30,4	36,8	30	30	28,2	30,6	
SG (mesos)	9,1	8,9	9,5	14	10,3	10,3	
SLP (mesos)	5,6	5,1	5,75	4	5,1	4,8	

2. CBDCA+Paclitaxel

	CBDCA+Paclitaxel (CP)							CDDP+Pe	
	<i>Kelly K</i>	<i>Chen YM</i>	<i>Schiller JH</i>	<i>Rosell R</i>	<i>Belani CP</i>	<i>Schuette W</i>	<i>Ohe Y</i>	Scagliotti	
Taxa de resposta (%)	25	40	17	25	23	33	32,4	30,6	
SG (mesos)	8,6	14,1	8,1	8,5	7,7	9,5	12,3	10,3	
SLP (mesos)	-	6,2	3,1	-	4,03	7,5	4,5	4,8	

L'estudi de *Schiller JH* 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%.

5.4 Avaluació de fonts secundàries

5.4.1 Guies de Pràctica Clínica

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (v2.2009)

En el perfil de pacient amb CPCNP es defineixen, entre d'altres, els següents punts:

- S'estableix que la quimioteràpia basada en platins prolonga la supervivència, millora el control de símptomes i s'obtenen millors resultats de qualitat de vida comparant amb tractament de suport.
- Tenint en compte les diferents combinacions amb platí s'obtenen respostes globals entre 25-35%, temps a la progressió entre 4-6 mesos, mediana de supervivència entre 8-10 mesos, % supervivència als 12 mesos de 30-40% i als 24 mesos al voltant del 10-15%.
- No hi ha cap combinació específica amb platí que sigui clarament superior a les altres.
- PS 3-4 no es beneficien del tractament quimioteràpic.

Dins de la teràpia sistèmica de primera línia per pacient avançat o metastàtic contempla la possibilitat d'utilitzar cisplatí-pemetrexed en pacients amb histologia no escamosa, degut als resultats d'eficàcia i seguretat obtinguts en el comparatiu amb cisplatí-gemcitabina.

5.4.2 Avaluacions prèvies per organismes independents:

- **NICE:** està en procés de definir les recomanacions específiques en l'ús de pemetrexed en primera línia en el tractament de CPCNP localment avançat o metastàtic.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

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

6.1.1 Assaig pivotal: Phase III Study comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non small cell lung cancer. (Scagliotti et al. J Clin Oncol 26:3543-3551)

Paràmetre de seguretat (%)	CDDP-Pe (N=862)	CDDP-G (N=863)	p
Neutropènia	15,1	26,7	<0,001
Anèmia	5,6	9,9	0,001
Trombocitopènia	4,1	12,7	<0,001
Leucopènia	4,8	7,6	0,019
Neutropènia febril	1,3	3,7	0,002
Al·lopècia	11,9	21,4	<0,001
Nàusees	7,2	3,9	0,004
Vòmits	6,1	6,1	1
Deshidratació	3,6	2,0	0,075
Fatiga	6,7	4,9	0,143

Les toxicitats hematològiques grau 3 i 4 van ser significativament ($p \leq 0,001$) més baixes per a la combinació cisplatí-pemetrexed comparat amb cisplatí-gemcitabina.

No hi ha haver diferències significatives ($p=0,387$) entre els dos braços pel que fa a la incidència o causes d'èxitus. Les morts atribuïbles a toxicitats van ser baixes i similars a les dos branques (1% (n=9 pacient) pel cisplatí-pemetrexed i 0,7% (n=6 pacients) en el cas de cisplatí-gemcitabina).

6.4 Precaucions d'ús en situacions especials

Precaucions:

- Durant el tractament amb pemetrexed s'ha de vigilar la mielosupressió dels pacients i

no s'ha d'administrar fins que el recompte absolut de neutròfils sigui ≥ 1500 i el recompte de plaquetes ≥ 100000 cèl/mm³.

- No es recomana administrar en pacients amb $\text{ClCr} < 45 \text{ mL/min}$.
- S'han notificat aconexaments renals greus sobretot en pacients amb factors de risc associats com deshidratació, hipertensió preexistent o diabetis.
- En pacients amb líquid a tercer espai en quantitat clínicament significativa s'ha de considerar drenar el vessament abans de l'administració de pemetrexed.

Contraindicacions: Si hipersensibilitat a pemetrexed o qualsevol dels seus components. També contraindicada l'administració concomitant amb la vacuna de la febre groga.

Interaccions:

- Es recomana precaució amb l'administració conjunta d'AINEs, principalment en malalts amb insuficiència renal. També es recomana que l'administració d'AINEs amb semivida llarga s'interrompi 5 dies abans, el mateix dia i fins a 2 dies després de l'administració del pemetrexed.
- Amb fàrmacs nefrotòxics. Pemetrexed s'elimina per via renal i l'administració de fàrmacs nefrotòxics podria conduir a una disminució de l'aclariment de pemetrexed.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives							
Esquema de tractament							
	CDDP-Pem	CDDP-Gem	CDDP-paclitaxel	CDDP-docetaxel	CDDP-VNR	CP + B 15mg/kg/d	CG + B 7,5mg/Kg/d
Cost per cycle (€)	2168 €	333 €	88 €	912 €	91 €	3819 €	2199 €
Cost tractament complet (€) (6 cicles)	13008 €	1998 €	528 €	5472 €	546 €	22917 €	13194 €
Cost incremental diferencial (€) (respecte CDDP-Gem)	11010 €	--	-1470 €	3474 €	-1452 €	20919 €	11196 €

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

7.2-Cost Eficàcia Incremental (CEI)

Paràmetre d'eficàcia	Cost Incremental diferencial	NNT	Cost-eficàcia incremental en €
Supervivència global a 1 any	11010 €	64(-32a16)	No avaluable
Supervivència global a 2 anys	11010 €	20(12-71)	220200 (132120-781710) €

Cost/mes addicional segons histologia no escamosos:

No escamosos	CDDP+Pe	CDDP+G
Mediana supervivència global (mesos)	11,8	10,4
Cost tractament	13008 €	1998 €
Cost incremental	11010 €	
Cost/mes addicional supervivència	7340 €	
Adenocarcinomes	CDDP+Pe	CDDP+G
Mediana supervivència global (mesos)	12,6	10,9
Cost tractament	13008 €	1998 €
Cost incremental	11010 €	
Cost/mes addicional supervivència	5505 €	
Cèl·lules grans		
Mediana supervivència global (mesos)	10,4	6,7

Cost tractament	13008 €	1998 €
Cost incremental	11010 €	
Cost/mes addicional supervivència	2752,5 €	

7.3-Estudis farmacoeconòmics

Només existeixen anàlisis de la utilització de medicació concomitant, transfusions i les hospitalitzacions motivades per aconyeximents adversos

Manegold et al. Resource Utilization in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: results from the European Sample of the Randomized, Phase III trial of pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin. 1st IASLC-ESMO European Lung Cancer Conference. April 2008

Estudi reportat com a pòster. Conclouen que la utilització de factors estimulants de colònies, factors estimulants de l'eritropoiesi i transfusions van ser inferiors amb cisplatí-pemetrexed.

N=1699 pacients

Transfusions:	16 vs 29%	p<0,001
FEE:	10 vs 18%	p<0,001
G-CSF:	3 vs 6%	p=0,04
Hospitalitzacions:	32 vs 35%	p=0,28

Pimentel et al. Resource utilization by non-small cell lung cancer histology: results from the randomized, phase III trial of pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin. J Clin Oncol 26: 2008 May 20 suppl;abstr 8097 (2008 ASCO Annual Meeting)

Estudi similar a l'anterior però tenint en compte les diferents histologies. Conclouen que els resultats obtinguts a nivell de toxicitat i utilització de recursos segons histologia són coherents amb els resultats obtinguts en la població global i amb un perfil millor pel braç de tractament cisplatí-pemetrexed.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Ficha técnica Alimta®. Roche Lilly. Setembre 2004. Revisat abril 2008.
2. Scagliotti et al. Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced stage non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551
3. Peterson et al. Is Pemetrexed More Effective in Adenocarcinoma and Large Cell Lung Cancer than in Squamous Cell Carcinoma?. European Conference on Clinical Oncology (ECCO) September 2007
4. Sandler A. et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for Non-small-cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
5. 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.
6. 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.
7. 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;11:108-15.
8. Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
9. 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.
10. 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.

11. 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
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Manegold *et al.* Resource Utilization in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: results from the European Sample of the Randomized, Phase III trial of pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin. 1st IASLC-ESMO European Lung Cancer Conference. April 2008
19. Pimentel *et al.* Resource utilization by non-small cell lung cancer histology: results from the randomized, phase III trial of pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin. *J Clin OnCOL* 26: 2008 May 20 suppl;abstr 8097 (2008 ASCO Annual Meeting)
20. Informe Tècnic pemetrexed. Comissió farmacoterapèutica ICO, 31/5/2005
21. Informe Tècnic bevacizumab en CPNCP. Comissió farmacoterapèutica ICO, 9/1/2009
22. 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