

SCHEMA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

| | |
|---|---|
| Principio attivo, nome commerciale e ditta | Bevacizumab (Avastin) Ditta: Roche spa |
| Forma farmaceutica | Concentrato per soluzione per infusione |
| Composizione qualitativa e quantitativa | AVASTIN 100MG 4 ml 25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE AVASTIN 400MG 16 ml 25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE Ogni ml di concentrato contiene 25 mg di bevacizumab |
| Indicazioni terapeutiche | Bevacizumab in associazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon e del retto. Bevacizumab in associazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico. Bevacizumab in associazione con capecitabina è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi |

precedenti, non devono ricevere il trattamento con Avastin in associazione con capecitabina.

Bevacizumab, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o ricorrente, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Bevacizumab in associazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

Bevacizumab, in associazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) in pazienti adulte.

Bevacizumab, in associazione con carboplatino e gemcitabina è indicato per il trattamento di pazienti adulte con prima recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio o carcinoma peritoneale primario platino- sensibili che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF) o altri agenti mirati al recettore VEGF.

Bevacizumab in associazione con paclitaxel, topotecan o doxorubicina liposomiale pegilata è indicato per il trattamento di pazienti adulte con recidiva di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio o carcinoma peritoneale primario platino- resistenti che hanno ricevuto non più di due precedenti regimi chemioterapici e che non hanno ricevuto una precedente terapia con bevacizumab o altri inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF) o altri agenti mirati al recettore VEGF.

Bevacizumab, in associazione con paclitaxel e cisplatino o, in alternativa, a paclitaxel e topotecan in donne che non possono essere sottoposte a terapia a base di platino, è indicato per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico.

Posologia

Carcinoma metastatico del colon e del retto (mCRC)

La dose raccomandata di Avastin, somministrata mediante infusione endovenosa, è di 5 mg/kg o 10 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane oppure 7,5 mg/kg o 15 mg/kg di peso corporeo una volta ogni 3 settimane.

Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o finché non compare tossicità inaccettabile.

Carcinoma mammario metastatico (mBC)

La dose raccomandata di Avastin è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 2 settimane oppure 15 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o finché non compare tossicità inaccettabile.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Avastin è somministrato in aggiunta a chemioterapia a base di platino fino a 6 cicli di trattamento, seguiti da Avastin in monoterapia fino alla progressione della malattia.

La dose raccomandata di Avastin è di 7,5 mg/kg o 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

Il beneficio clinico è stato dimostrato in pazienti con NSCLC sia alla dose di 7,5 mg/kg sia di 15 mg/kg.

Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o finché non compare tossicità inaccettabile.

Carcinoma renale avanzato e/o metastatico (mRCC)

La dose raccomandata di Avastin è di 10 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 2 settimane mediante infusione

endovenosa.

Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia o finché non compare tossicità inaccettabile.

Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di falloppio e carcinoma peritoneale primario

Trattamento in prima linea: Avastin è somministrato in aggiunta a carboplatino e paclitaxel fino a 6 cicli di trattamento, seguiti dalla somministrazione di Avastin in monoterapia da proseguire fino alla progressione della malattia o per un massimo di 15 mesi o fino a che non compare tossicità inaccettabile, qualsiasi si manifesti prima.

La dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

Trattamento della recidiva di malattia platino-sensibile: Avastin è somministrato in associazione a carboplatino e gemcitabina per 6 cicli fino ad un massimo di 10 cicli seguiti dalla somministrazione di Avastin in monoterapia da proseguire fino alla progressione della malattia. La dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

Trattamento della recidiva di malattia platino-resistente

Avastin è somministrato in associazione ad uno dei seguenti agenti: paclitaxel, topotecan (somministrato ogni settimana) o doxorubicina liposomiale pegilata. La dose raccomandata di Avastin è di 10 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 2 settimane mediante infusione endovenosa. Se Avastin è somministrato in associazione a topotecan (somministrato nei giorni 1-5, ogni 3 settimane), la dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa. Si raccomanda di continuare il trattamento fino alla progressione della malattia o sviluppo di tossicità inaccettabile.

Carcinoma della cervice

| | | |
|---|--|--------|
| | <p>Avastin è somministrato in associazione con uno dei seguenti regimi chemioterapici: paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e topotecan.</p> <p>La dose raccomandata di Avastin è di 15 mg/kg di peso corporeo, da somministrarsi una volta ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.</p> <p>Si raccomanda di proseguire il trattamento fino a progressione della malattia sottostante o comparsa di tossicità inaccettabile.</p> | |
| Prezzo unitario al pubblico (euro) | AVASTIN 100MG 4 ml 25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE | 504,62 |
| | AVASTIN 400MG 16 ml 25 MG/ML CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE | 2.021 |
| Regime di rimborsabilità | <p>Classe H</p> <p>Rispetto alle varie indicazioni cliniche, il bevacizumab non è rimborsato per il carcinoma delle tube di Falloppio, per il carcinoma peritoneale primario e per quello della cervice uterina (vedi Registro AIFA).</p> | |
| Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata) | <p><u>Trattamento del carcinoma metastatico del colon e del retto.</u> Il costo del bevacizumab per un ciclo di trattamento di due settimane per un paziente di 75 kg di peso corporeo è di 2.021 euro. La durata mediana del trattamento è stata di 5,08 mesi, 9,3 mesi e 6,03 mesi in associazione con una fluoropirimidina, con irinotecan e con oxaliplatino, rispettivamente [1-3].</p> <p><u>Trattamento del carcinoma mammario metastatico.</u> Il costo del bevacizumab per un ciclo di due settimane per un paziente di 75 kg di peso corporeo è di 4.042 euro. La durata mediana del trattamento è stata di 7,1 mese [4].</p> <p><u>Carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma alle tube di Falloppio e carcinoma peritoneale primario.</u> Il costo del bevacizumab per un ciclo di trattamento di tre settimane per un paziente di 75 kg di peso corporeo è di 6.063 euro.</p> | |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>La durata mediana del trattamento è stata di 6 mesi [5-6].</p> <p><u>Carcinoma della cervice</u> Il costo del bevacizumab per un ciclo di trattamento di tre settimane per un paziente di 75 kg di peso corporeo è di 6.063 euro. La durata mediana del trattamento è stata di 7,6 mesi [7].</p> <p><u>Carcinoma polmonare non a piccole cellule</u> Il costo del bevacizumab per un ciclo di trattamento di tre settimane per un paziente di 75 kg di peso corporeo è di 2.021 euro. La durata mediana del trattamento è stata di 6,2 mesi [8].</p> <p><u>Carcinoma renale avanzato e/o metastatico.</u> Il costo del bevacizumab per un ciclo di trattamento di due settimane per un paziente di 75 kg di peso corporeo è di 4.042 euro. La durata mediana del trattamento è stata di 8 mesi [9].</p> <p>NOTA 1. Il costo è stato calcolato usando il prezzo di cessione Estar. Il costo reale è tuttavia più basso a causa degli accordi negoziali di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica. NOTA 2. Per tutte le indicazioni, il costo è stato calcolato utilizzando il dosaggio più basso come da scheda tecnica.</p> | |
| Uso potenziale in regione Toscana | Numero di individui (anno) | - |
| | Ipotesi di spesa annua | - |
| Comparator | Numerosi a seconda dell'indicazione clinica per la quale bevacizumab è impiegato. | |
| "Place in therapy" dell'impiego del bevacizumab | Nel corso degli ultimi 5 anni, l'efficacia clinica del bevacizumab nelle sue varie indicazioni cliniche (tumore colo-rettale [1-3], tumore della mammella [4], tumore ovarico delle tube di Falloppio e peritoneale [5-6], tumore della cervice uterina [7], tumore polmonare [8] e tumore renale [9]), è stata sottoposta ad una rivisitazione critica a livello della letteratura scientifica più autorevole, i cui risultati mostrano che l'efficacia del farmaco è minore rispetto a quanto si riteneva in precedenza ed è limitata ad un beneficio che, a fronte di un aumento degli effetti avversi, si attesta su poche settimane di sopravvivenza guadagnata [1-9]. | |

| |
|---|
| In Inghilterra, il NICE d'intesa con il Cancer Drugs Fund [10], ha già operato il delisting del bevacizumab per la maggior parte delle sue indicazioni cliniche (vedi tabella 1). |
|---|

DATI DI CONSUMO DI AVASTIN NELLE TRE AREE VASTE DELLA REGIONE TOSCANA RELATIVAMENTE AL PRIMO SEMESTRE 2015.

| Prodotto | Area Vasta Centro (fiale) | Area Vasta Nord-Ovest (fiale) | Area Vasta Sud-Est (fiale) | Totale (fiale) |
|------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------|
| AVASTIN 100MG 4 ml 25 MG/ML | 1.160 | 1.235 | 1.777 | 4.172 |
| AVASTIN 400MG 16 ml 25 MG/ML | 2.238 | 3.368 | 977 | 6.583 |

DATI DI SPESA DI AVASTIN NELLE TRE AREE VASTE DELLA REGIONE TOSCANA RELATIVAMENTE AL PRIMO SEMESTRE 2015.

| Prodotto | Prezzo unitario Estar (IVA esclusa, euro) | Consumo (dosi) | Spesa totale (Euro) |
|------------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|
| AVASTIN 100MG 4 ml 25 MG/ML | 296,59 | 4.172 | 1.237.373,48 |
| AVASTIN 400MG 16 ml 25 MG/ML | 1.187,81 | 6.583 | 7.819.353,23 |
| | | | 9.056.726,71 |

La proiezione di spesa per l'anno 2015 per la regione Toscana è di circa 18 milioni di euro.

Valutazione HTA

Sintesi dei dati di efficacia clinica utilizzati per la presente valutazione HTA

Questa valutazione HTA è principalmente focalizzata sulla terapia del carcinoma metastatico del colon retto in pazienti adulti la quale rappresenta la principale indicazione clinica del farmaco e rende conto, in Italia, di oltre il 50% sia delle prescrizioni che della spesa [11]. Infatti, con l'obiettivo di sviluppare in Toscana un intervento di governance supportato dalla presente valutazione, appare preferibile e comunque più realistico concentrare l'intervento sull'indicazione principale del farmaco (approfondendo perciò le informazioni di efficacia e di costo su quest'unico aspetto terapeutico) perché in questo modo si massimizzano le prospettive di governance e si evita quell'eccessiva frammentazione del problema che deriverebbe dall'eseguire tante valutazioni separate con altrettanti interventi di governance quante sono le restanti indicazioni del farmaco.

Ad oltre 10 anni dall'introduzione in commercio del bevacizumab, i dati di efficacia di questo farmaco nel cancro metastatico colo-rettale derivano oggi da decine e decine di studi clinici, molti dei quali condotti con un disegno randomizzato. Le revisioni sistematiche e le metanalisi completate negli scorsi due anni [11-16] offrono una vasta panoramica di questi studi clinici e sono concordi nell'evidenziare un elemento di particolare rilievo: in questa indicazione terapeutica del bevacizumab, gli studi clinici più recenti hanno mostrato un beneficio incrementale meno accentuato rispetto agli studi registrativi ed a quelli condotti nei primi anni di commercializzazione del farmaco. Pertanto, si ritiene oggi che il beneficio incrementale del farmaco sia attestato attorno a 1,66 mesi guadagnati per paziente [11,12].

Rapporto costo-efficacia nel cancro colo-rettale metastatico

Secondo un approccio value-based che riconosce fino a 5mila euro di costo incrementale per ogni mese di sopravvivenza guadagnato [17,18], il bevacizumab -richiedendo attorno a 15 mila euro per paziente (e spesso assai di più) come costo incrementale- dimostra un profilo di costo-efficacia sfavorevole poiché il costo terapia (vedasi precedente sezione di questa scheda) risulta essere circa il doppio (e talora assai di più) rispetto al controvalore economico del beneficio incrementale. Negli Stati Uniti, dove il prezzo del bevacizumab è più elevato che in Italia, si è calcolato un rapporto costo-efficacia molto sfavorevole o addirittura proibitivo [12]: le stime più estreme suggeriscono addirittura un costo per anno di vita guadagnato che supera i 400mila dollari (il che corrisponde a circa 6 volte la soglia di costo-efficacia più praticata in Europa che si aggira attorno ai 60mila euro per anno guadagnato).

| | |
|--|---|
| <p>Rapporto costo-efficacia nelle altre indicazioni cliniche</p> | <p>Anche riguardo alle varie altre indicazioni, il bevacizumab presenta un profilo di costo-efficacia estremamente sfavorevole a causa dello scarso beneficio clinico e dell'alto costo. Per questo motivo, il NICE non ha approvato il bevacizumab per nessuna delle indicazioni. In particolare, dalle valutazioni redatte dal NICE (alle quali si rimanda [19-22] per la bibliografia degli studi primari) emerge che il bevacizumab determina: (a) nel cancro della mammella un costo per QALY guadagnato di 118.000 sterline e superiore a 82.000 sterline se associato a paclitaxel o capecitabina, rispettivamente; (b) nel cancro renale metastatico un costo per QALY guadagnato di 53.800 sterline; (c) nel cancro dell'ovaio un costo per QALY guadagnato di 144.000 sterline. Anche nel carcinoma della cervice, il bevacizumab mostra un costo per QALY guadagnato estremamente sfavorevole (155.000 dollari [23] o circa 300.000 dollari [24]). Per quanto riguarda invece il cancro del polmone metastatico, non sono disponibili analisi di costo-efficacia che hanno valutato il bevacizumab in associazione con una chemioterapia a base di platino.</p> <p>Poichè l'Inghilterra e la Scozia sono i due paesi nei quali è stato condotto in passato il maggior approfondimento dei dati di costo-efficacia del bevacizumab nelle varie indicazioni, si riporta in Tabella 1 una sintesi delle raccomandazioni e delle decisioni regolatorie che sono state assunte in questi due paesi come risultato delle rispettive valutazioni HTA.</p> <p>NOTA: in Inghilterra e in Scozia il valore di cut-off per il costo per QALY guadagnato si attesta intorno alle 20.000 – 30.000 sterline.</p> |
| <p>Motivazioni farmaco-economiche a sostegno di un progetto di governance</p> | <p>Il rapporto costo-efficacia del bevacizumab è sfavorevole. La necessità di intraprendere interventi di governance mirati ai farmaci oncologici con profilo farmaco-economico sfavorevole trova un crescente riconoscimento sia presso le istituzioni italiane ed estere sia presso le società scientifiche (16,25,26). La motivazione e che ispira questi interventi è data dall'insufficienza del beneficio risolutivo dai farmaci in questione a fronte del loro elevato costo. Stando così le condizioni, è etico dirottare le risorse economiche verso altri interventi che, a parità di spesa, assicurano un ritorno di salute maggiore.</p> |
| <p>Riferimenti regolatori e istituzionali a sostegno di un progetto di governance</p> | <ul style="list-style-type: none"> • In Inghilterra, il NICE (di intesa con il Cancer Drugs Fund [10]) ha già operato il delisting del bevacizumab per tutte le sue varie indicazioni cliniche (esclusa l'indicazione del tumore mammario in quanto trattasi di una indicazione mai approvata dal NICE). • In Italia, il patto della Salute ha già sottolineato la necessità di rivedere criticamente i dati di efficacia clinica dei farmaci sottoposti a monitoraggio da parte di AIFA e, qualora l'efficacia reale sia minore rispetto a quella attesa dai trial, intraprendere interventi correttivi quali la revisione del prezzo del farmaco o la modifica delle condizioni di rimborsabilità. • Appare emblematico il fatto che il Prof. Luca Pani, Direttore Generale di AIFA, sia co-firmatario di uno degli articoli pubblicati sul Journal of Clinical Oncology allo scopo di ridimensionare l'efficacia clinica del bevacizumab [11]. |

| | |
|---|---|
| Possibili modalità operative finalizzate ad eseguire il delisting del bevacizumab ovvero a migliorarne il profilo farmacoeconomico | <ul style="list-style-type: none"> • Operare un delisting regionale tout court (eventualmente lasciando spazio a richieste personalizzate da parte degli oncologi che esprimano una specifica motivazione per l'uso del farmaco). • Rinegoziare al ribasso il prezzo del farmaco a livello regionale; si tratta di un'operazione che anticiperebbe un analogo provvedimento che AIFA probabilmente assumerà nei prossimi mesi a livello nazionale. |
| Sperimentazioni in corso in ESTAR | Non pertinente |
| Data di redazione della scheda | 2 novembre 2015 |
| Commenti dell'estensore della scheda | <p>Riassumendo, nel corso degli ultimi 5 anni, l'efficacia clinica del bevacizumab (nelle sue varie indicazioni cliniche: tumore coloretale, tumore polmonare, tumore ovarico, tumore renale) è stata sottoposta ad una rivisitazione critica a livello della letteratura scientifica più autorevole, i cui risultati mostrano che l'efficacia del farmaco è minore rispetto a quanto si riteneva in precedenza ed è limitata ad un beneficio che, a fronte di un aumento degli effetti avversi, si attesta su poche settimane di sopravvivenza guadagnata; la maggiore rivista mondiale nel settore dell'oncologia (Journal of Clinical Oncology) si è fatta carico di pubblicare molti degli articoli che presentano queste posizioni.</p> <p>Sulla base della metodologia del rapporto di costo-efficacia, il costo terapia per paziente del bevacizumab non dovrebbe superare gli 8.300 euro (5.000 euro x 1,66 mesi guadagnati). Dal momento che l'attuale costo di terapia paziente è compreso, a seconda delle varie indicazioni cliniche, tra i 15.000 euro e i 42.000 euro, l'eventuale rinegoziazione dovrebbe determinare una riduzione del prezzo del farmaco fino a cinque volte il suo prezzo attuale.</p> <p>Il disinvestimento del bevacizumab per tutte le indicazioni cliniche sarebbe in linea con quanto altre agenzie regolatorie hanno fatto.</p> |

| | |
|---------------------------------|----------------|
| Richiesta Portale numero | Non pertinente |
|---------------------------------|----------------|

| Tabella 1. Aspetti regolatori del bevacizumab in Inghilterra e Scozia. | | | | |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------------------------|
| Indicazione | Raccomandazione NICE (SI/NO) | Inserimento nel CDF (SI/NO) | Delisting | Raccomandazione SMC (SI/NO) |
| Carcinoma metastatico del colon retto in prima linea in associazione con fluoro pirimidine | NO | SI | SI[1] | NO |
| Carcinoma metastatico del colon retto in prima linea in associazione con irinotecan | NO | SI | SI[2] | NO |
| Carcinoma metastatico del colon retto in prima linea in associazione con oxaliplatino | NO | SI | SI[3] | NO |
| Carcinoma della mammella metastatico in associazione con paclitaxel* | NO | SI | SI[4] | NO |
| Carcinoma della mammella metastatico in associazione con capecitabina in pazienti nei quali altri regimi chemioterapici non sono considerati appropriati* | NO | NO | - | NO |
| Carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule in aggiunta a chemioterapia a base di platino | ** | - | - | NO |
| Carcinoma renale metastatico in associazione con interferone alfa-2a | NO | NO | - | superseded |
| Carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di falloppio o peritoneale primario platino-sensibili in associazione con carboplatino e gemcitabina | NO | SI | SI[5] | NO |

| | | | | |
|--|----|----|-------|--------------------------|
| Carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di falloppio o peritoneale primario platino-sensibili in associazione con paclitaxel, topotecan o doxorubicina in pazienti che hanno ricevuto non più di due precedenti regimi chemioterapici | NO | SI | SI[6] | NO |
| Carcinoma della cervice metastatico in associazione a paclitaxel e cisplatino o in alternativa paclitaxel e topotecan | NO | SI | SI[7] | In attesa di valutazione |
| <p>Abbreviazioni: NICE; National Institute for Health and Care Excellence; FDA, Food and Drug Administration; CDF, Cancer Drugs Fund; SMC, Scottish Medicines Consortium.</p> <p>*l’FDA, a causa del mancato beneficio clinico e dell’elevata tossicità, ha ritirato l’approvazione del bevacizumab per il trattamento del carcinoma della mammella nel 2011.</p> <p>**il NICE non ha valutato il bevacizumab per il trattamento del tumore del polmone a causa della mancata richiesta di valutazione del farmaco da parte della ditta.</p> | | | | |

BIBLIOGRAFIA

1. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with 1st line single agent fluoropyrimidine–based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. January 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/ncdf-summ-bevaciz-safluor.pdf>. Ultimo accesso: 28 ottobre 2015.
2. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with 1st line irinotecan–based combination chemotherapy for metastatic colorectal cancer. January 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/ncdf-summ-bevaciz-irinote.pdf>. Ultimo accesso: 28 ottobre 2015.
3. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with 1st line oxaliplatin–based combination chemotherapy for metastatic colorectal cancer. January 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/ncdf-summ-bevaciz-oxalipl.pdf>. Ultimo accesso: 28 ottobre 2015.
4. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with paclitaxel chemotherapy for triple negative metastatic breast cancer. January 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/ncdf-summ-bevaciz-trpl-neg-mbc.pdf>
5. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with carboplatin and gemcitabine chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. January 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/ncdf-summ-bevaciz-plt-sens.pdf>. Ultimo accesso: accesso: 28 ottobre 2015.
6. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with single-agent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. January 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/01/ncdf-summ-bevaciz-plt-rsist.pdf>. Ultimo accesso: accesso: 28 ottobre 2015.
7. Cancer Drug Fund Decision Summary. Bevacizumab in combination with chemotherapy for advanced cervical cancer. September 2015. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/cdf-decision-summ-bevacizumab-cervical.pdf>. Ultimo accesso: accesso: 28 ottobre 2015.
8. Lauro S, Onesti CE, Righini R et al. The use of bevacizumab in non-small cell lung cancer: an update. *Anticancer Res.* 2014 Apr;34(4):1537-45.
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2137-43. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
10. Cancer Drug Fund decision summary. Indirizzo web: <https://www.england.nhs.uk/ourwork/pe/cdf/cdf-drug-sum/#may15>. Ultimo accesso: 27 ottobre 2015.
11. Messori A, De Rosa M, Fadda V, Pani L. Effectiveness and Cost Effectiveness of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 24. pii:JCO.2015.61.8991.

12. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, et al: First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A United States–based cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:1112-1118.
13. Saltz LB: Can money really be no object when cancer care is the subject? *J Clin Oncol* 2015;33:1093-1094.
14. Messori A, Conti M, Fadda V, et al: Meta-regression of treatments for metastatic colorectal cancer: Quantifying incremental benefit from 2000 to 2012. *World J Clin Oncol* 2014;5:191-193.
15. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, et al. Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0135599. doi: 10.1371/journal.pone.0135599. eCollection 2015.
16. Fasola G, Aprile G, Pinto C. Balancing Clinical Progress With Economic Sustainability: In Quest of a Courageous Solution. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 24. pii: JCO.2015.61.9601.
17. Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Aug 5;101(15):1044-8.
18. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmaco-economico. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003;5 (2), 53-67.
19. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance ta214. Published: 23 February 2011. Indirizzo web: www.nice.org.uk/guidance/ta214 Ultimo accesso: 30 ottobre 2015.
20. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance ta263. Published: 22 August 2012. Indirizzo web: www.nice.org.uk/guidance/ta263. Ultimo accesso: 30 ottobre 2015.
21. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (firstline) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 178. Issued: August 2009. Indirizzo web: www.guidance.nice.org.uk/ta178. Ultimo accesso: 30 ottobre 2015.
22. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer. Technology appraisal guidance 284. Published: 22 May 2013. Indirizzo web: www.nice.org.uk/guidance/ta284. Ultimo accesso: 30 ottobre 2015.
23. Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. [Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective?](#) *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):43-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.003.
24. [Minion LE](#), [Bai J](#), [Monk BJ](#) et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. [Gynecol Oncol](#). 2015 Jun;137(3):490-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.027.

25. Bordonaro R, Cordio S, Uccello Met al. Bevacizumab Plus Chemotherapy Cost Effectiveness. J Clin Oncol. 2015 Aug 24. pii: JCO.2015.62.0195.
26. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV et al. In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs. Mayo Clin Proc. 2015 Aug;90(8):996-1000. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.001.