

ELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – BEVACIZUMAB

| Medicamento | | Titular de AIM |
|----------------|---|---------------------------------|
| | Embalagem de 1 frasco contendo 4 ml de solução injectável doseada a 25 mg/ml – 5252382 | |
| Avastin | Embalagem de 1 frasco contendo 16 ml de solução injectável doseada a 25 mg/ml – 5252481 | Roche Registration, Ltd. |

Data de indeferimento da autorização de utilização – 31-03-2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM – Avastin (bevacizumab), em associação com 5-fluorouracilo/ácido folínico ou 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecano por via intravenosa, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma metastizado do cólon ou do recto. Avastin, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastático. Avastin, em associação com quimioterapia baseada em platinos, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, irressecável, avançado, metastático ou recidivante, excluindo histologia com predomínio de células escamosas.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Avastin, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastático.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Os estudos analisados não demonstram valor terapêutico acrescentado da associação Bevacizumab e Paclitaxel (B+P) na indicação terapêutica em análise (tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama metastático).

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal factor envolvido na

vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus receptores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da actividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.

A administração de bevacizumab ou do seu anticorpo murino homólogo, a modelos de xenotransplante de cancro, no ratinho nu,

resultou numa intensa actividade antitumoral contra cancros humanos, incluindo os do cólon, mama, pâncreas e próstata. A progressão das metástases foi inibida e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Relativamente à eficácia clínica no cancro da mama metastático (CMm), referem-se dois estudos: E2100 e BO17708.

O estudo E2100 foi um ensaio clínico aberto, aleatorizado, controlado por comparador activo, multicêntrico, para avaliar o Avastin em associação com paclitaxel no cancro da mama localmente avançado ou metastático em doentes não anteriormente tratados com quimioterapia para a doença metastática ou localmente avançada. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para o braço de tratamento com paclitaxel sozinho (P) (90 mg/m² IV durante 1 hora, uma vez por semana, durante três semanas em cada quatro) ou no braço em associação com Avastin (B+P) (10 mg/kg IV por perfusão, administrado de duas em duas semanas). Foi permitida terapêutica hormonal anterior, para tratamento da doença metastática. A terapêutica adjuvante com taxanos foi permitida apenas nos casos em que tivesse sido concluída, pelo menos, 12 meses antes do doente entrar para o estudo. Dos 722 doentes do estudo, a maioria (90%) apresentava doença HER-2 negativa e um número pequeno de doentes tinha status HER-2 desconhecido (8%) ou positivo confirmado (2%). Neste pequeno número de doentes, incluíam-se doentes anteriormente tratados com trastuzumab e doentes para os quais este

tratamento não foi considerado adequado. Adicionalmente, 65% dos doentes tinham sido anteriormente submetidos a quimioterapia adjuvante, incluindo taxanos (19%) e antraciclina (49%). Foram excluídos doentes com metástases do sistema nervoso central, incluindo doentes com lesões cerebrais anteriormente tratadas ou sujeitas a ressecção.

No estudo E2100, os doentes foram tratados até progressão de doença. Em situações em que a descontinuação precoce da quimioterapia era necessária, o tratamento com Avastin em monoterapia manteve-se até progressão de doença. As características dos doentes eram semelhantes nos braços do estudo. O objectivo primário deste ensaio clínico era a sobrevivência livre de progressão (SLP), baseada na avaliação, pelo investigador, da progressão de doença. Adicionalmente, foi também efectuada uma revisão independente do objectivo primário.

Após progressão, no protocolo não estava previsto que as doentes no braço paclitaxel + placebo fizessem bevacizumab, nem a continuação de bevacizumab no braço paclitaxel + bevacizumab; no entanto, não existe informação sobre a possibilidade de *crossover* dado o Avastin ter ficado comercialmente disponível em alguns países durante o estudo.

O estudo BO17708 foi um ensaio clínico (fase III) aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de Avastin em

associação com docetaxel, comparativamente a docetaxel com placebo, no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama HER2-negativo, metastático ou localmente avançado, não anteriormente tratados com quimioterapia para a doença metastática.

Os doentes foram aleatorizados, num rácio de 1:1:1, para tratamento com:

- placebo + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas
- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas

O tratamento com docetaxel, Avastin ou placebo continuou até progressão da doença/morte ou toxicidade inaceitável. O tratamento com docetaxel foi limitado a um máximo de 9 ciclos. As características dos doentes e da doença eram semelhantes nos três braços. 96% - 99% dos doentes tinha doença metastizada; 81% - 86% tinha doença mensurável na *baseline*, 47% - 48% tinha tumor primário bem diferenciado ou moderadamente diferenciado, 99% tinha efectuado cirurgia prévia, 53% - 55% das doentes tinha sido previamente tratada com antraciclina, 37% - 39% com inibidores da aromatase e 15% - 17% com taxanos.

Os doentes dos três braços de tratamento com progressão da doença documentada puderam entrar numa fase de tratamento pós-estudo em regime aberto durante a qual receberam Avastin em associação com diversas linhas de terapêutica subsequente. (A percentagem de doentes em cada braço que recebeu Avastin foi:

placebo + doc: 42%, Avastin 7,5 + doc: 37% e Avastin 15 + doc: 26%).

O objectivo primário foi a SLP, avaliada pelos investigadores. Para os objectivos de eficácia realizaram-se duas comparações:

- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas versus placebo + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas vs placebo + docetaxel 100 mg/m² de 3 em 3 semanas.

Os dados farmacocinéticos do bevacizumab foram obtidos em dez ensaios clínicos realizados em doentes com tumores sólidos. Em todos os ensaios clínicos, o bevacizumab foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa. A velocidade de perfusão foi determinada pela tolerabilidade tendo a perfusão inicial durado 90 minutos. A farmacocinética do bevacizumab revelou ser linear para doses entre 1 e 10 mg/kg.

Absorção: não aplicável.

Distribuição: o valor usual de volume central (Vc) foi de 2,73 L e 3,28 L para doentes do sexo feminino e masculino respectivamente, o qual se situa dentro do intervalo descrito para IgGs e outros anticorpos monoclonais. O valor usual de volume periférico (Vp) foi de 1,69 L e 2,35 L para doentes do sexo feminino e masculino respectivamente, quando bevacizumab é co-administrado com agentes anti-neoplásicos. Após correcção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram um maior Vc (+ 20%) que os doentes do sexo feminino.

Metabolismo: a avaliação do metabolismo do bevacizumab em coelhos, após administração de uma dose única intravenosa de 125I-bevacizumab, indicou que o perfil metabólico era similar ao esperado para uma molécula de IgG nativa que não se ligue ao VEGF. O metabolismo e a eliminação do bevacizumab é semelhante ao da IgG endógena, isto é, primariamente catabolismo via proteolítica em todo o organismo, incluindo células endoteliais, e não assenta primariamente na eliminação através dos rins ou do fígado. A ligação da IgG ao receptor FcRN resulta na protecção do metabolismo celular e na semi-vida terminal longa.

Eliminação: o valor de depuração é, em média, igual a 0,188 e 0,220 L/dia para doentes do sexo feminino e masculino respectivamente. Após correcção para o peso corporal, os doentes do sexo masculino apresentaram uma maior depuração (+ 17%) que os doentes do sexo feminino. De acordo com o modelo bi-compartimental, a semi-vida de eliminação é de 18 dias para um doente típico do sexo feminino e de 20 dias para um doente típico do sexo masculino.

A baixa albumina e a elevada carga tumoral são geralmente indicativas da gravidade da doença. A depuração do bevacizumab foi aproximadamente 30% maior em doentes com baixos níveis de albumina sérica e 7% maior em indivíduos com maior carga tumoral, quando comparado com um doente típico com valores medianos de albumina e carga tumoral.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582pt.pdf>

3. VALOR TERAPÉUTICO ACRESCENTADO¹⁻¹³

Foram avaliados os resultados de estudos de fase III com bevacizumab no tratamento de primeira linha do CMm:

Estudo E2100, os dados principais do ensaio foram¹⁻⁵:

- SLP (objectivo primário): mediana de 11.8 meses no braço bevacizumab + paclitaxel vs 5.9 meses no braço paclitaxel (HR 0.60; $p < 0.001$);

(Nota: O ensaio terminou prematuramente por recomendação do comité independente de controlo de dados: na primeira análise intercalar demonstrou-se que o objectivo primário do estudo – aumento no mínimo de 2 meses de SLP – fora atingido)

Objectivos secundários:

- Sobrevivência global (SG) aos 2 anos: (26.7 meses no braço bevacizumab + paclitaxel vs 25.2 meses no braço paclitaxel (HR, 0.88; $p = 0.16$);

- Taxa de resposta: (36.9% no braço bevacizumab + paclitaxel vs 21.2% no braço paclitaxel ($p < 0.001$);

- Duração da resposta: 11.3 meses no braço paclitaxel + bevacizumab v 9 meses no braço paclitaxel ($p = 0.5197$);

- Qualidade de vida: não foram encontradas diferenças significativas entre os dois braços;
- Segurança: foram mais frequentes em doentes que receberam bevacizumab + paclitaxel os seguintes eventos: hipertensão de grau 3 ou 4 (14.8% vs. 0.0%, $P < 0.001$), proteinúria (3.6% vs. 0.0%, $P < 0.001$), cefaleias (2.2% vs. 0.0%, $P = 0.008$), acidentes vasculares cerebrais (1.9% vs. 0.0%, $P = 0.02$) e infeção (9.3% vs. 2.9%, $P < 0.001$).
- Embora a distribuição dos doentes pelos dois braços fosse relativamente semelhante constata-se: i) no grupo paclitaxel havia mais doentes com doença visceral (87.1% v 79.5% no grupo paclitaxel + bevacizumab, $p = 0.009$); ii) havia mais doentes com doença mensurável v não mensurável no grupo paclitaxel (doença mensurável: 77.9% no grupo paclitaxel v 68.6% no grupo paclitaxel + bevacizumab, $p = 0.007$; e doença não mensurável: 22.1% no grupo paclitaxel v 31.4% no grupo paclitaxel + bevacizumab). A relativa assimetria nestes dois pode ter condicionado uma diferente valoração da SLP, pese a confirmação posterior dos dados do ensaio⁴.
- A diferença na SLP foi observada em todos os subgrupos testados pré-especificados, mas foi inferior (como aliás expectável) para o grupo de 233 doentes com receptores hormonais negativos (8.8 meses no braço paclitaxel + bevacizumab vs 4.6 meses no braço paclitaxel + placebo, $HR = 0.53$). A diferença em valor absoluto na SLP deste subgrupo, para o qual a firma pede especificamente a avaliação em

meio hospitalar, é inferior ao valor global da SLP (4.2 meses vs 5.9 meses).

- A diferença foi também mais reduzida nas doentes com idade ≥ 65 anos ($HR 0.91$)

Foi enfatizado pela firma que a SLP encontrada (5.9 meses) constituía a maior em ensaios clínicos no CMm.

Em conclusão, no estudo 2100, a adição de bevacizumab aumentou a mediana da SLP em 5.9 meses, mas não se constatou um aumento da SG. Houve aumento da taxa de resposta, mas não da duração da resposta. Não se demonstraram diferenças significativas na qualidade de vida. Houve um aumento do risco de reacções adversas.

Estudo BO17708^{1,6,7}

Este ensaio assumia-se como ensaio confirmatório no CMm, dadas algumas dúvidas metodológicas no ensaio 2100, a utilização extensiva do docetaxel como primeira linha do CMm, e do potencial de sinergismo observado entre docetaxel e bevacizumab⁶. Ao contrário do estudo 2100, decorreu também em países europeus. Os dados principais do ensaio BO17708 foram:

- SLP: mediana de 8.2 meses no braço docetaxel + placebo v 10.1 meses no braço docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg [$HR 0.67$ (0.54-0.84), $p = 0.002$], v 9.0 meses no braço docetaxel + bevacizumab 7.5 mg/kg [$HR 0.80$ (0.65-1.00), $p = 0.045$]

- SG: com uma mediana de 25 meses, no braço docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg observou-se um HR 1.03 (0.79-1.33) $p=0.85$, e no braço docetaxel + bevacizumab 7.5 mg/kg um HR 1.05 (0.81-1.36) $p=0.7198$. As linhas de sobrevivência são similares, mas após este período observa-se *cross-over* das linhas de sobrevivência, não se podendo excluir uma aparente maior mortalidade nos braços que fizeram bevacizumab.

- Taxa de resposta: (45.9%) (55.2%) (64.1%), para os braços docetaxel + placebo, docetaxel + bevacizumab 7.5 mg/kg, docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg; (n.s) (as respostas foram quase exclusivamente parciais)

- Duração da resposta: mediana de 6.9 meses no braço docetaxel + placebo v 8.5 meses no braço docetaxel + bevacizumab 7.5 mg/kg HR 0.88 (0.63; 1.24) v 8.5 meses no braço docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg, HR 0.80 (0.58;1.11).

- Qualidade de vida: sem diferenças significativas

Em conclusão, no estudo BO17708, i) a magnitude da diferença na mediana da SLP (objectivo primário) encontrada foi de 1.9 meses no braço docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg, e de 0.8 meses no braço docetaxel + bevacizumab 7.5 mg/kg, ii) não foi demonstrado um efeito favorável do bevacizumab na SG (objectivo secundário); iii) a taxa de resposta e a duração da resposta foram muito modestas; iv) sem diferenças na qualidade de vida. A diferença na SLP encontrada no ensaio 2100

não foi confirmada pelos resultados do ensaio BO17708. Este resultado (SLP de 1.9 meses para o braço docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg) apesar de estatisticamente significativo é sugestivo de VTA irrelevante.

Estudo RIBBON-1⁸

Neste estudo foi testada a associação de bevacizumab 15 mg/kg de 3/3 semanas a diversas terapêuticas standard de 1^a linha (capecitabina, taxanos/antraciclina), num regime 2:1. Os dados conhecidos do ensaio RIBBON-1 (com seguimento de 15.6 meses nos braços com capecitabina e 19.2 meses nos braços taxanos + antraciclina; eventos de SG de 33%) são:

- SLP: 5.7 meses no braço capecitabina + placebo v 8.6 meses no braço capecitabina + bevacizumab, HR 0.688 (0.564, 0.840) $p=0.0002$; 8.0 meses no braço taxanos + antraciclina + placebo v 9.2 meses no braço taxanos + antraciclina + bevacizumab, HR 0.644 (0.522, 0.795), $p<0.0001$

- SG: mediana de 21.2 meses braço capecitabina + placebo v 29 meses no braço capecitabina + bevacizumab, HR 0.847 (0.631, 1.138), $p=0.2706$; mediana de 23.8 meses no braço taxanos + antraciclina + placebo v 25.2 meses no braço taxanos + antraciclina + bevacizumab HR, HR 1.032 (0.774, 1.376), $p=0.8298$

Em conclusão, os dados do RIBBON-1 sugerem uma diferença na SLP de 2.9 meses nos braços com capecitabina e de 1.2 meses nos braços com taxanos/antraciclina. Com os

dados disponíveis na SG constata-se não haver diferenças significativas.

Apontam-se, de forma complementar, os resultados conhecidos de dois estudos de bevacizumab no tratamento de segunda linha do CMm:

*Estudo AVF2119*⁹

- SLP: mediana de 4.86 meses no braço capecitabina + bevacizumab v 4.17 meses no braço capecitabina, HR 0.98
- SG: mediana de 15.1 meses no braço capecitabina + bevacizumab v 14.5 meses no braço capecitabina (n.s.)
- Qualidade de vida: sem diferenças entre os 2 braços

Neste estudo a associação de bevacizumab (15mg/Kg 3/3sem) à capecitabina não demonstrou aumentar a SLP, nem a SG.

*Estudo RIBBON-2*¹⁰

- SLP: mediana de 5.1 meses no braço terapêutica standard + placebo v 7.2 meses no braço terapêutica standard + bevacizumab (15mg/kg ou 10 mg/kg), HR 0.78 p=0.0072
- SG (dados intermédios): mediana de 16.4 meses no braço terapêutica standard + placebo v 18 meses no braço terapêutica standard + bevacizumab (15mg/kg ou 10 mg/kg), HR 0.90 (0.71-1.14), p=0.3741

Neste estudo em que o bevacizumab (15mg/kg ou 10 mg/kg) foi testado em adição a esquemas terapêuticos standards correntes utilizados nos diversos centros (ex. taxanos, gemcitabina, vinorelbina, capecitabina), a diferença na SLP foi de 2.1 meses, e apesar de serem dados

intermédios, não há evidência de vantagem significativa na SG.

Comentários e dados adicionais:

- Haverá quem afirme que a SG foi sempre em todos os ensaios uma variável secundária, que os estudos não tinham o poder estatístico suficiente para determinar diferença e que os tratamentos posteriores anulam esse eventual efeito na SG². Relativamente a estas posições pode argumentar-se que os estudos poderiam ter sido delineados tendo como variável primária a SG, que a SG é seguramente do ponto de vista clínico a variável mais importante na doença oncológica metastizada, e que o efeito dos tratamentos posteriores pode diminuir mas não elimina esse efeito na SG.¹¹

- Os objectivos do tratamento do CMm devem naturalmente incluir o prolongamento da vida e o controlo sintomático com minimização da toxicidade^{12,13}

- A inexistência de vantagem na SG, apesar de alguma vantagem, relativa, na SLP, e o cruzamento das linhas de sobrevivência no estudo BO17708, não podem deixar de merecer reflexão e preocupação.

- Apesar de opiniões contrárias, não existe demonstração que no CMm a SLP seja uma variável surrogada válida da SG^{2,11}

- Posteriormente à submissão do dossiê, com base nos resultados do estudo BO17708 é obtida uma extensão de indicação: “Avastin, em associação com paclitaxel ou docetaxel, está indicado no tratamento de primeira linha

de doentes com cancro da mama metastático” (2). Os dados finais deste estudo – AVADO – foram só conhecidos recentemente.⁷

- Regime terapêutico em avaliação: a firma submeteu para avaliação dois regimes: o regime bevacizumab 15 mg/Kg, de 3 em 3 semanas + paclitaxel de 3 em 3 semanas (sem referência explícita à dose de paclitaxel) (Relatório Farmaco-Terapêutico e Económico)², e o regime bevacizumab 15 mg/Kg, de 3 em 3 semanas + paclitaxel 90 mg/m², semanal (três semanas em cada quatro) (Relatório do Estudo de Avaliação Económica).² Estas posologias do bevacizumab teoricamente possíveis pelo seu RCM, na realidade não são suportadas por dados clínicos de ensaios de fase III (refira-se que no RIBBON-1 foi utilizado nab-paclitaxel, 260 mg/m², de 3/3 semanas).

Conclusões:

1. Com os dados existentes não existe evidência de aumento significativo da SG em todos os ensaios com bevacizumab no tratamento de primeira linha de doentes com CMm. Apesar de ser uma variável secundária de todos os estudos efectuados, é clinicamente a mais relevante.
2. Na SLP, a magnitude da diferença do estudo 2100 não foi confirmada pelos dois estudos posteriores com taxanos. (5.9 meses v 1.9 meses v 1.2 meses). A inconsistência da magnitude da diferença menoriza qualquer eventual valoração clínica que poderia

transparecer da SLP no estudo 2100. Do ponto de vista de robustez metodológica o estudo BO17708 é superior ao estudo 2100.

3. Qualidade de vida: não foram encontradas diferenças significativas entre os braços com bevacizumab e comparadores.
4. Segurança: a adição de bevacizumab à terapêutica standard acarreta alguns riscos acrescidos, não desprezáveis.
5. Em conclusão, consideramos que não foi demonstrado VTA do regime bevacizumab 15 mg/Kg, de 3 em 3 semanas + paclitaxel de 3 em 3 semanas, ou do regime bevacizumab 15 mg/Kg, de 3 em 3 semanas + paclitaxel 90 mg/m², semanal (três semanas em cada quatro) na terapêutica de 1^a linha do cancro da CMm. Não existe presentemente demonstração de inequívoco VTA do bevacizumab na terapêutica de primeira linha do CMm.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Não aplicável.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do



Ministério da Saúde



infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde I.P.

D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² Documentação de suporte fornecida pelo titular de AIM

³ Miller et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer; *NEJM*, 2007, 357; 26:2666-76

⁴ Gray et al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27:4966-4972

⁵ Scientific discussion Extension of the indication to include Avastin in combination with paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. EMEA 2007

⁶ Assessment Report for Avastin. Procedure No. EMEA/H/C/582/III/0024. EMEA 2009

⁷ AVADO: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first line treatment of locally recurrent or metastatic breast cancer. Miles DW et al. on behalf of the BO17708 study group. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2009

⁸ Robert et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1005)

⁹ Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS; Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in

Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*, 2005; 23; 4; 792-9

¹⁰ RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER-2 negative metastatic breast cancer. Brufsky et al. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2009

¹¹ Tomasz Burzykowski, Marc Buyse J Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1987-1992

¹² Albain et al. Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment. *J Clin Oncol*, 2008; 26:3950-3957

¹³ Recomendações nacionais para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama. ACS, 2009