

## INFORME TÉCNICO INS/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

### I. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Pemetrexed 500mg polvo liofilizado para solución inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	150 casos anuales estimados <sup>1</sup>

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Pemetrexed
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Pemetrexed 500mg polvo liofilizado para solución inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>2</sup>:</b>	Cuenta con 09 Registros Sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>3</sup>:</b>	Paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### **a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, el tratamiento de primera línea con pemetrexed + quimioterapia basada en platino es más eficaz y seguro que otras combinaciones basadas en platino (carboplatino/cisplatino)?

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (adenocarcinoma) sin tratamiento previo para enfermedad avanzada/metastásica
<b>I</b>	Tratamiento de primera línea con pemetrexed + quimioterapia basada en platino
<b>C</b>	Tratamiento de primera línea con medicamentos antineoplásicos (paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina u otros) + quimioterapia basada en platino
<b>O</b>	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

<sup>1</sup> Información proporcionada por el Seguro Social de Salud del Perú

<sup>2</sup> DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso abril 2017.

<sup>3</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016.

**b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**
***Estudios primarios y revisiones sistemáticas***

Teniendo en consideración la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed usando términos libres y descriptores en salud. Se incluyó como población a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, pemetrexed como intervención; paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina u otros antineoplásicos combinados con quimioterapia como comparadores; así como análisis de supervivencia, efectos adversos y calidad de vida como desenlaces principales. La búsqueda fue limitada a revisiones sistemáticas y meta-análisis desarrollados en humanos y publicadas en los últimos cinco años. Finalmente, consideramos como filtro el idioma inglés y español. Se encontraron 24 referencias, de las cuales tras la lectura de títulos y resúmenes fueron seleccionadas 04 revisiones sistemáticas (Pilkington, 2015<sup>4</sup>; Pérez-Moreno, 2014<sup>5</sup>; Zhang, 2013<sup>6</sup>; Li, 2012<sup>7</sup>), de las cuales se empleó la más reciente, al comprobar que incluía los ensayos clínicos de las otras 03 revisiones. Los detalles de la búsqueda se presentan en la sección **Anexo**.

Igualmente, realizamos una búsqueda de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias en diversos repositorios, como se detalla a continuación:

***Guías de Práctica Clínica***

<b>Repositorio</b>	<b>Estrategia/Término predeterminado</b>	<b>Resultado</b>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Metastatic non-small-cell lung cancer Clinical practice guidelines	1
American Society of Clinical Oncology (ASCO), Estados Unidos	Lung cancer AND pemetrexed AND guideline	2
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Cáncer de pulmón	2
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú	Cáncer de pulmón	1
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Lung cancer AND pemetrexed Filtro: guidance, NICE guidelines	1
Ministerio de Salud, Argentina	Tratamiento de alto costo Cáncer de pulmón	1

Identificamos ocho guías de práctica clínica. Excluimos una guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) por ser la versión previa a la guía actualizada incluida y dos guías del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México por no considerar pemetrexed como parte de sus preguntas de investigación.

<sup>4</sup> Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67

<sup>5</sup> Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):476-87

<sup>6</sup> Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, Ma P, Wei L, He J. Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirol Carlton Vic*. 2013;18(1):131-9.

<sup>7</sup> Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(5):e37229.

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria**

Repositorio	Estrategia/Término predeterminado	Resultado
Agencia de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), España	pemetrexed	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	pemetrexed	15
Institut National d' Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESS), Canadá	pemetrexed	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	pemetrexed	0
Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), Colombia	pemetrexed	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	pemetrexed	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	pemetrexed Filtro: Technology appraisal guidance	20
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	pemetrexed	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Redets)	pemetrexed	0

Identificamos 35 evaluaciones de tecnologías sanitarias. Excluimos cinco guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido por no considerar pemetrexed como tratamiento de primera línea y 14 por no ser pertinentes para responder nuestra pregunta de investigación. De la búsqueda en Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) excluimos 14 resultados por no ser pertinentes para nuestra pregunta de investigación.

#### **IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el mundo, con una mortalidad aproximada de 7,55 muertes por cada 100 000 habitantes<sup>8,9</sup> lo cual lo convierte en el cáncer con mayor mortalidad<sup>10</sup>. En nuestro país su prevalencia ha ido aumentando progresivamente, reportándose un incremento del 10% de los casos diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2010 y 2014<sup>11</sup>.

<sup>8</sup> Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet Lond Engl.* 2006;367(9524):1747–57.

<sup>9</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado el 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>

<sup>10</sup> International Agency for Research on Cancer. Fact Sheets by Cancer. Lung Cancer [Internet]. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012 [citado el 23 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

<sup>11</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2014 (ambos sexos) [Internet]. Lima, Perú: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2015 [citado el 4 de noviembre de 2017] p. 3. Disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos\\_estadisticos/02062016\\_DATOS\\_EPIDEMIOLOGICOS%20INEN\(2000-2014\).pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS%20INEN(2000-2014).pdf)

El cáncer de células no pequeñas (CPNM) representa de 85% a 90% de todos los cánceres de pulmón<sup>12</sup>, siendo el tipo histológico más frecuente el adenocarcinoma y los estadios clínicos encontrados con mayor frecuencia son el III y IV. El tratamiento quirúrgico ha demostrado ser efectivo en los estadios clínicos tempranos y dar una buena sobrevida a cinco años. Mientras que la quimioterapia y radioterapia son las modalidades más útiles para el control de la enfermedad en los estadios avanzados<sup>13</sup>.

Ante estas estadísticas es importante el diagnóstico y tratamiento oportunos en los pacientes y así poder contribuir en el mejor pronóstico y calidad de vida de los pacientes. Entre las diversas medicaciones disponibles para el tratamiento de CPNM se ha propuesto el uso de pemetrexed, un inhibidor metabólico análogo del folato que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular<sup>14</sup>.

## V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

### a. **FARMACOLOGIA**<sup>15</sup>

#### Mecanismo de acción

Pemetrexed, es un inhibidor metabólico análogo del folato que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos dependientes del folato esenciales para la replicación celular. Los estudios *in vitro* han demostrado que pemetrexed inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleotido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato implicadas en la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos timidina y purina. El pemetrexed es transportado hacia las células por los transportadores de membrana, como el transportador de folato reducido y los sistemas de transporte de la proteína de unión a folato asociada a la membrana. Una vez en la célula, la enzima folilpoliglutamato sintasa convierte al pemetrexed en formas de poliglutamato. Las formas de poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales, y se cree que en menor medida en los tejidos normales. Se cree que los metabolitos poliglutamados tienen una mayor vida media intracelular, lo que da como resultado una acción prolongada del medicamento en las células malignas.

#### Farmacodinámica

Los estudios preclínicos han demostrado que pemetrexed inhibe el crecimiento *in vitro* de las líneas celulares del mesotelioma (MSTO-211H, NCI-H2052). Los estudios con línea celular de mesotelioma MSTO-211H mostraron efectos sinérgicos cuando pemetrexed se administró simultáneamente con cisplatino. El recuento absoluto de neutrófilos después de la administración como agente único a pacientes que no recibieron la suplementación con ácido fólico y vitamina B12 fue descrito mediante análisis farmacodinámicos de población. La gravedad de la toxicidad hematológica, medida por la profundidad de la cifra mínima del recuento absoluto de neutrófilos, se correlaciona con la exposición sistémica o el área bajo la curva (AUC) de pemetrexed. También se observó que se produjeron cifras mínimas del recuento absoluto de

<sup>12</sup> Union for International Cancer Control. Non-small cell lung cancer. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2014 p. 18. Disponible en: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/NonSmallCellLungCancer.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/NonSmallCellLungCancer.pdf)

<sup>13</sup> Amorin Kajatt, E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):85-92.

<sup>14</sup> Hazarika M, White RM, Johnson JR, Pazdur R. FDA drug approval summaries: pemetrexed (Alimta). The Oncologist. 2004;9(5):482-8.

<sup>15</sup> Food and Drug Administration (FDA). Alimta (Pemetrexed) [En línea]. [Fecha de consulta: Abril de 2017]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021462s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021462s021lbl.pdf)

neutrófilos inferiores en pacientes con concentraciones basales elevadas de cistationina u homocisteína. Los niveles de estas sustancias pueden verse reducidos por la suplementación con ácido fólico y vitamina B12. No se observa ningún efecto acumulativo de la exposición de pemetrexed en la cifra mínima del recuento absoluto de neutrófilos a lo largo de los múltiples ciclos de tratamiento.

El tiempo hasta la cifra mínima del recuento absoluto de neutrófilos con la exposición sistémica de pemetrexed (AUC) osciló entre 8 y 9.6 días en un rango de exposiciones de 38.3 a 316.8 mcg•hr/mL. El recuento absoluto de neutrófilos volvió a los niveles basales entre 4.2 y 7.5 días después de la cifra mínima en el mismo rango de exposiciones.

## **b. FARMACOCINÉTICA<sup>16</sup>**

### Absorción

El pemetrexed administrado como agente único en dosis que varían desde 0.2 hasta 838 mg/m<sup>2</sup> infundidas durante un periodo de 10 minutos en 426 pacientes con cáncer con una variedad de tumores sólidos. La exposición sistémica total de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma (C<sub>max</sub>) aumentan proporcionalmente con la dosis. La farmacocinética de pemetrexed no cambia a lo largo de los múltiples ciclos de tratamiento.

### Distribución

El pemetrexed tiene un volumen de distribución constante de 16.1 litros. Los estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 81%. La unión no se ve afectada por el grado de insuficiencia renal.

### Metabolismo y excreción

El pemetrexed no se metaboliza en una medida considerable y se elimina principalmente en la orina, con un 70% a 90% de la dosis recuperada sin cambios dentro de las primeras 24 horas posteriores a la administración. La depuración disminuye y la exposición (AUC) aumenta, a medida que la función renal disminuye. La depuración sistémica total de pemetrexed es de 91.8 mL/min y la vida media de la eliminación de pemetrexed es de 3.5 horas en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina 90 mL/min).

## **VI. TRATAMIENTO**

### **a. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

#### ***Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), Europa (2016)<sup>17</sup>***

La actualización de la guía de ESMO para el cáncer de pulmón de células pequeñas recomienda el uso de pemetrexed preferiblemente a gemcitabina o docetaxel en pacientes con carcinoma de células no escamosas, restringiendo su uso en cualquier línea de tratamiento solo para este grupo de pacientes (*Recomendación fuerte basada en evidencia de baja calidad*).

<sup>16</sup> Food and Drug Administration (FDA). Alimta (Pemetrexed) [En línea]. [Fecha de consulta: Abril de 2017]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021462s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021462s021lbl.pdf)

<sup>17</sup> Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1–27.

**Ministerio de Salud, Argentina (2015)<sup>18</sup>**

La guía argentina para el tratamiento de alto costo del cáncer de pulmón, recomienda para el tratamiento de primera línea el uso de combinaciones de platino más pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de histología no escamosa con ausencia de mutación de EGFR. (*Recomendación fuerte, basado en evidencia de alta calidad*).

**Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), Estados Unidos (2015)<sup>19</sup>**

La actualización de la guía de ASCO del tratamiento sistémico de CPNM en estadio IV, recomienda en pacientes con carcinoma de células no escamosas el tratamiento de primera línea con los siguientes dobletes basados en platino: cisplatino más docetaxel, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina; y carboplatino más paclitaxel, pemetrexed o docetaxel. (*Recomendación fuerte, basado en evidencia de alta calidad*).

**Ministerio de Salud, Colombia (2014)<sup>20</sup>**

La guía recomienda en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio clínico IIIb a IV, con adenocarcinoma y mutación negativa de EGFR el uso de combinaciones de platino más un taxano o pemetrexed. (*Recomendación débil a favor, basada en evidencia de baja calidad*).

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido (2011)<sup>21</sup>**

En relación al uso de pemetrexed menciona revisar las recomendaciones de la Evaluación de Tecnología Sanitaria NICE del 2009 (ver detalle en la sección Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

**Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú (2011)<sup>22</sup>**

El INEN adoptó la guía de práctica clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en la que se recomienda el uso de pemetrexed en combinación de cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes que no presenten histología escamosa.

<sup>18</sup> Ismael J, Gabay C, Cesaroni S, Díaz C. Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado [Internet]. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud; 2015 p. 92. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000829cnt-68-cancer-de-pulmon.pdf>

<sup>19</sup> Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015;33(30):3488–515.

<sup>20</sup> Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. [Internet]. 2014 [citado el 5 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_c\\_pulmon/GPC\\_VERSION\\_LARGA\\_CANCER\\_PULMON\\_V4.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_c_pulmon/GPC_VERSION_LARGA_CANCER_PULMON_V4.pdf)

<sup>21</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management [Internet]. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2011 abr p. 45. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>

<sup>22</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas [Internet]. Lima, Perú: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2011 abr [citado el 11 de abril de 2017] p. 98. Disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas\\_tecnicas/2011/20102011\\_CANCER\\_PULMON\\_CEL\\_NO\\_PEQ.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/20102011_CANCER_PULMON_CEL_NO_PEQ.pdf)

## b. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### ***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadá (2013)***<sup>23</sup>

En relación a pemetrexed para el cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, realizaron una revisión a través del Pan Canadian Oncology Drug Review (PCODR), con la finalidad de evaluar la evidencia clínica, económica y preferencias de los pacientes en relación al uso de pemetrexed, concluyendo que existe un buen rendimiento del doblete cisplatino más pemetrexed como tratamiento de primera línea. Sin embargo, refieren que su utilidad dependerá de su disponibilidad, ya que no está financiado en muchas zonas canadienses. Finalmente, recomiendan pemetrexed más cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamosas, condicionado a que sus costos mejoren en un nivel aceptable.

### ***National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido (2009)***<sup>24</sup>

El comité elaborador consideró el tratamiento con cuatro ciclos de cisplatino + pemetrexed más efectivo clínicamente que cisplatino + gemcitabina, en pacientes con CPNM no escamoso. Además, indican que los pacientes prefieren pemetrexed debido a su mejor perfil de seguridad, especialmente menor riesgo de neutropenia febril y alopecia, y por su menor tiempo de infusión con menor número de visitas al hospital en comparación con gemcitabina. Sin embargo, el comité indica que cisplatino + pemetrexed no ha demostrado ser más efectivo que cisplatino + gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso de histología no específica. Teniendo en consideración el umbral de disponibilidad de pago de Reino Unido (30 000 libras esterlinas [£] por año de vida ajustado por calidad [AVAC]), el comité concluye que el tratamiento con cisplatino + pemetrexed es costo-efectivo para CPNM no escamoso (£20 000 – 30 000 por AVAC). Sin embargo, el comité hace la acotación que variaciones en el precio de gemcitabina (por la aparición de genéricos) es una variable importante en el modelo económico que se debe considerar en un futuro.

## **VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD**

### **a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS**

Se encontraron 24 publicaciones, de las cuales tras la lectura de títulos y resúmenes fueron seleccionadas cuatro revisiones sistemáticas (Pilkington, 2015<sup>25</sup>; Pérez-Moreno, 2014<sup>26</sup>; Zhang, 2013<sup>27</sup>; Li, 2012<sup>28</sup>), de las cuales se empleó la más reciente

<sup>23</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pemetrexed Alimta for Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NS-NSCLC) – Details | CADTH.ca [Internet] 2013 [citado el 23 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/pemetrexed-alimta-advanced-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer-ns-nsclc-details>

<sup>24</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [Internet]. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2009 sep [citado el 8 de mayo de 2017]. Report No.: Technology appraisal guidance [TA181]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181>

<sup>25</sup> Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67

<sup>26</sup> Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):476-87

<sup>27</sup> Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, Ma P, Wei L, He J. Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirol Carlton Vic*. 2013;18(1):131-9.

<sup>28</sup> Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(5):e37229.

(Pilkington, 2015<sup>29</sup>), al comprobar que incluía los ensayos clínicos de las otras tres revisiones.

Pilkington et al.<sup>30</sup>, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la efectividad clínica de tratamientos de primera línea con quimioterapia en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico. Esta revisión fue encargada por el National Institute Health Research (NIHR) del Reino Unido. Los desenlaces evaluados fueron: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, eventos adversos y calidad de vida. La estimación de efectos globales fue realizada a través de comparaciones directas usando meta-análisis convencional e indirectas usando meta-análisis en red. Los resultados fueron presentados en subgrupos de pacientes con células escamosas, células no escamosas y células no escamosas con mutación positiva del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se encontraron dos ensayos que compararon la combinación de cisplatino más pemetrexed o gemcitabina, y carboplatino más pemetrexed o gemcitabina, respectivamente en pacientes con células no escamosas. A continuación describimos los resultados según desenlace evaluado.

#### Sobrevida global

Un ensayo encontró una muy modesta diferencia en la sobrevida global de 1.4 meses entre los grupos, la cual llegó a ser estadísticamente significativa en los pacientes con cáncer de células no escamosas que recibieron pemetrexed más cisplatino, comparado con aquellos que recibieron gemcitabina más cisplatino (11.8 meses vs 10.4 meses, respectivamente; *hazzard ratio* [HR]=0.81; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,70 a 0,94; p=0,005). Otro ensayo no mostró diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global cuando compararon pemetrexed más carboplatino con gemcitabina más carboplatino (7,8 meses vs 7,5 meses, respectivamente; p=0,77). En el meta-análisis de estos dos estudios, la combinación de pemetrexed con platino produjo un aumento no significativo de la sobrevida global (HR: 0,85, IC95% 0,73 a 1,00). Asimismo, la evidencia indirecta utilizando meta-análisis en red no otorga mejoría significativa en la sobrevida global del uso de pemetrexed más platino, en comparación con vinorelbina más platino (HR=0,92; IC95%: 0,82 a 1,03), paclitaxel más platino (HR=0,85; IC95%: 0,63 a 1,16) o docetaxel más platino (HR=0,94; IC95%: 0,81 a 1,09).

#### Sobrevida libre de progresión

Solo un ensayo presentó resultados de sobrevida libre de progresión en pacientes con células no escamosas. La administración de pemetrexed más cisplatino mostró una mediana de sobrevida libre de progresión de 5,3 meses (IC95%: 4,8 a 5,7 meses), en comparación con 4,7 meses (IC95%: 4,4 a 5,4 meses) para la administración de gemcitabina más cisplatino (HR=0,90; IC95%: 0,79 a 1,02). Asimismo, la evidencia indirecta utilizando meta-análisis en red no otorga mejoría significativa en la sobrevida libre de progresión del uso de pemetrexed más platino, en comparación con vinorelbina más platino (HR=0,85; IC95%: 0,42 a 1,51), paclitaxel más platino (HR=0,73; IC95%: 0,42 a 1,53) o docetaxel más platino (HR=0,83; IC95%: 0,43 a 1,65).

#### Calidad de vida

Solo un ensayo incluyó la medición de la calidad de vida utilizando el módulo para cáncer de pulmón del cuestionario elaborado por la Organización Europea para la

<sup>29</sup> Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer.

<sup>30</sup> Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67

Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) aplicado durante 20 semanas. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la puntuación media entre los grupos de tratamiento para cualquiera de los criterios de valoración primarios. La diferencia en la puntuación media entre los grupos y la diferencia en la puntuación media desde la línea de base hasta el período de tratamiento no superó 10 puntos en ninguna de las escalas en ningún momento. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el score global del cuestionario ( $p=0,72$ ), náuseas/vómitos ( $p=0,55$ ), fatiga ( $p=0,55$ ) o disnea ( $p=0,48$ ). No hubo diferencias clínicamente relevantes o estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en las otras escalas del cuestionario, aunque hubo una tendencia a mejorar el funcionamiento físico y menos alopecia en el brazo de pemetrexed.

## **b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS**

Todos los ensayos clínicos relevantes que respondieron a la pregunta de investigación fueron incluidos en la revisión sistemática del año 2015 realizada por Pilkington et al., no se encontraron estudios relevantes posteriores a la fecha de publicación de esta revisión.

## **VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD**

### **a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMATICAS**

La revisión sistemática de Pilkington<sup>31</sup> se centró en los efectos adversos de grado tres y cuatro. Los ensayos informaron los eventos adversos de una manera diferente que no era susceptible de comparación. Los diez principales eventos adversos reportados para pemetrexed fueron: granulocitopenia (37,9%), transfusión de sangre (26,9%), infección (16,4%), neutropenia (15,1%), alopecia (11,9%), leucopenia (8,2%), trombocitopenia (8,1%), anemia (7%), fatiga (6,7%) y náusea (6,2%).

La revisión sistemática no presentó las comparaciones de efectos adversos, por lo cual se indagó en los dos estudios primarios (Scagliotti *et al* (2008) y Grønberg *et al* (2009)) incluidos en la presente revisión.

Scagliotti *et al* (2008)<sup>32</sup> reportaron efectos adversos hematológicos de grado 3 y 4 significativamente menores de la combinación cisplatino/pemetrexed, en comparación con cisplatino/gemcitabina ( $p<0,001$ ) (neutropenia 15% vs 27%; anemia 6% vs 10%, y trombocitopenia 4% vs 13%, respectivamente). Para cisplatino/pemetrexed versus cisplatino/gemcitabina se observó neutropenia febril de grado 3 o 4 relacionada con el fármaco (1% vs 4%, respectivamente,  $p=0,002$ ) y alopecia (12% vs 21%, respectivamente,  $p<0,001$ ) significativamente más bajos, mientras que las náuseas de grado 3 o 4 relacionadas con el fármaco fueron más altas (7% vs 4%, respectivamente,  $p=0,004$ ). No encuentran diferencias en muertes atribuidos a tratamiento. El estudio no describe información sobre eventos adversos serios.

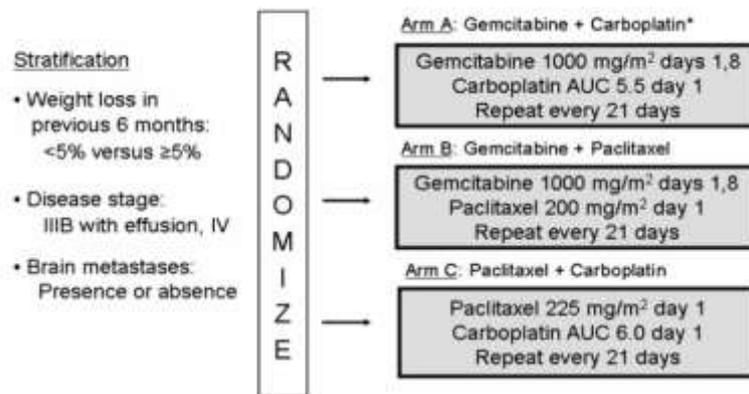
<sup>31</sup> Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67

<sup>32</sup> Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. 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*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375. Epub 2008 May 27.

Grønberg *et al* (2009)<sup>33</sup> reportaron que los pacientes en el grupo de carboplatino/pemetrexed, en comparación con los pacientes en el grupo carboplatino/gemcitabina, tuvieron significativamente menos leucopenia grado 3 o 4 (23% vs 46%, respectivamente,  $p < 0,001$ ), neutropenia (40% vs 51%,  $p < 0,024$ ), trombocitopenia (24% vs 56%,  $p < 0,001$ ), necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (29% vs 43%, respectivamente,  $p = 0,003$ ) y plaquetas (3% vs 9%, respectivamente,  $p = 0,007$ ). El estudio no describe información sobre eventos adversos serios.

Debido a que en el análisis de seguridad del estudio de Grønberg *et al* (2009) se reportó mayores eventos adversos hematológicos con la terapia carboplatino más gemcitabina comparado con la terapia carboplatino más pemetrexed y considerando que la terapia estándar en nuestra práctica habitual es carboplatino más paclitaxel se realizó la búsqueda de estudios que comparen estos dos regímenes:

Treat *et al* (2010)<sup>34</sup> realizaron un ensayo, controlado, aleatorizado, multicéntrico de fase III en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o avanzado. 1135 pacientes fueron aleatorizados de acuerdo a la figura:



**Figure 1.** Treatment schema. \*Carboplatin dose decreased to AUC 5.0 in all patients with  $\geq 20\%$  of bone marrow previously irradiated (arm A only). AUC, under the concentration–time curve.

La frecuencia de los grados 3 y 4 hematológicos fue mayor para el grupo Gemcitabina/Carboplatino (GC) en comparación con los otros dos brazos de tratamiento. La neutropenia grado 3 o 4 fue de 39,0% para GC y 34,7% para Paclitaxel/Carboplatino (PC), en comparación con 20,0% para el Gemcitabina/Paclitaxel (GP). La tasa de trombocitopenia grado 3 fue del 49,7% para GC comparado con el 4,8% para el GP y el 10,9% para el PC. La tasa de trombocitopenia grado 4 fue de 14,9% para GC, comparada con 0% para GP y 1,9% para PC. La anemia de grado 3 ó 4 fue de 23,3% para GC, en comparación con 4,2% para GP y 6,0% para PC. El régimen con GC se asoció con menos alopecia grado 2 en comparación con los otros dos grupos de tratamiento (13,5% con GC en comparación con 52,7% en el otro). La incidencia de neuropatía de grado 3 ó 4 fue de 2,0% para GC, en comparación con 6,5% para GP y 10,9% para PC.

<sup>33</sup> Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, Kaasa S, von Plessen C, Stornes F, Tollåli T, Wammer F, Aasebø U, Sundstrøm S. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3217-24. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9114. Epub 2009 May 11.

<sup>34</sup> A. Treat, R. Gonin, M. A. Socinski, M. J. Edelman, R. B. Catalano, D. M. Marinucci, R. Ansari, H. H. Gillenwater, K. M. Rowland, R. L. Comis, C. K. Obasaju & C. P. Belani for the Alpha Oncology Research Network. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced metastatic non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 21: 540–547, 2010

**Table 3.** Toxicity according to treatment group (safety population)

Type of toxicity	GC (N = 356)		GP (N = 355)		PC (N = 366)		P value for overall comparison
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
<b>Hematologic events, n (%)</b>							
Neutropenia	89 (25.0)	50 (14.0)	40 (11.3)	31 (8.7)	49 (13.4)	78 (21.3)	<0.001
Febrile neutropenia	8 (2.2)	2 (0.6)	11 (3.1)	3 (0.8)	9 (2.5)	2 (0.5)	0.697
Thrombocytopenia	177 (49.7)	53 (14.9)	17 (4.8)	0 (0.0)	40 (10.9)	7 (1.9)	<0.001
Platelet transfusion	27 (7.6)		1 (0.3)		1 (0.3)		<0.001
Anemia	80 (22.5)	3 (0.8)	15 (4.2)	0 (0.0)	22 (6.0)	0 (0.0)	<0.001
Red blood cell transfusion	3 (0.8)		2 (0.6)		0 (0.0)		0.213
Transfusion	31 (8.7)		5 (1.4)		9 (2.5)		<0.001
<b>Non-hematologic events, n (%)</b>							
Hemorrhage	8 (2.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Infection	8 (2.2)	1 (0.3)	8 (2.3)	2 (0.6)	6 (1.6)	2 (0.5)	0.831
Nausea	23 (6.5)	0 (0.0)	19 (5.4)	0 (0.0)	23 (6.3)	1 (0.3)	0.737
Vomiting	14 (3.9)	0 (0.0)	15 (4.2)	0 (0.0)	13 (3.6)	1 (0.3)	0.961
Diarrhea	5 (1.4)	1 (0.3)	10 (2.8)	0 (0.0)	9 (2.5)	0 (0.0)	0.609
Sensory neuropathy	6 (1.7)	1 (0.3)	22 (6.2)	1 (0.3)	38 (10.4)	2 (0.5)	<0.001
Arthralgia (grade 3 or 4)	1 (0.3)		15 (4.2)		7 (1.9)		0.001
Alopecia (grade 2)	48 (13.5)		187 (52.7)		193 (52.7)		<0.001
Any nervous system disorder (grade 1–4)	153 (43.0)		239 (67.3)		252 (68.9)		<0.001

GC, gemcitabine + carboplatin; N, number of patients; GP, gemcitabine + paclitaxel; PC, paclitaxel + carboplatin; n, number in group.

## b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Todos los ensayos clínicos relevantes que respondieron a nuestra pregunta de investigación en lo concerniente a la evaluación de seguridad de pemetrexed fueron incluidos en la revisión sistemática del año 2015 realizada por Pilkington et al. No se encontraron estudios relevantes posteriores a la fecha de publicación de esta revisión.

## c. VIGIACCES<sup>35</sup>

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que desde 2000 hasta el 2017 se reportaron 13 335 tipos de sospechas de reacciones adversas divididas de la siguiente forma:

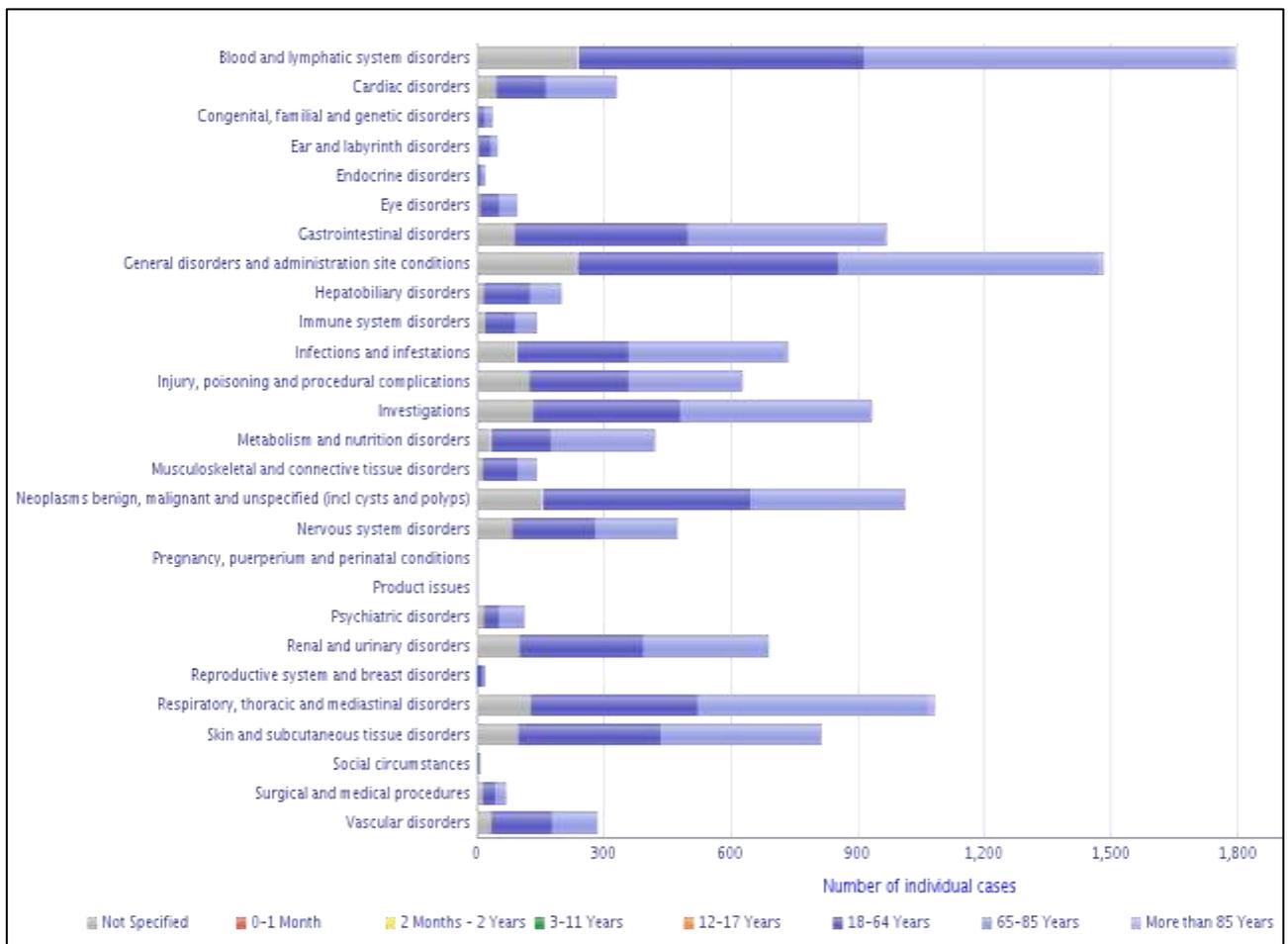
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	3508
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3329
Trastornos gastrointestinales	2917
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2193
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	1718
Investigaciones	1675
Infecciones e infestaciones	1573
Desórdenes del metabolismo y nutrición	1324
Trastornos del sistema nervioso	1198
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (quistes y pólipos)	1057
Trastorno renal y urinario	879
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	745
Trastornos vasculares	689
Trastornos cardíacos	658
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	552

<sup>35</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

Trastornos psiquiátricos	357
Trastornos hepatobiliares	320
Trastornos oculares	284
Trastornos del sistema inmune	184
Procedimientos quirúrgicos y médicos	102
Trastornos del oído y del laberinto	97
Trastornos del Sistema reproductor y trastorno mamario	70
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	47
Circunstancia social	35
Trastorno endocrino	29
Problemas con el producto	10
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	5

#### d. EUDRAVIGILANCIA<sup>36</sup>

En la base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta abril de 2017 se reportaron las siguientes sospechas de reacciones adversas divididas de la siguiente forma:



<sup>36</sup> Alimta (Pemetrexed). Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/es/search.html#>

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

### a. COSTOS

Dado que no se encuentra información que demuestre el beneficio en el tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico no se consideró pertinente realizar el estudio comparativo de costos.

## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) <sup>37</sup>	European Medicines Agency (EMA) <sup>38</sup>
Pemetrexed 500mg polvo liofilizado para solución inyectable	Indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) de tipo no escamoso, localmente avanzado o metastásico como (1) tratamiento inicial en combinación con cisplatino, (2) tratamiento de mantenimiento en pacientes cuya enfermedad no ha progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino o (3) después de una quimioterapia previa con un solo agente.  No está indicado en tratamiento de NSCLC de tipo escamoso	Indicado en cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas, de tipo no escamoso. En combinación con cisplatino en pacientes no tratados previamente o solo en pacientes que han recibido previamente tratamiento anticancerígeno.  También puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han recibido una quimioterapia basada en platino.

### b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>39</sup>

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento pemetrexed 500mg polvo liofilizado para solución inyectable.

### c. PNUME<sup>40</sup>

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) no se encuentra incluido el medicamento pemetrexed 500mg polvo liofilizado para solución inyectable.

<sup>37</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2017]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021462s045lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021462s045lbl.pdf)

<sup>38</sup> European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2017]. URL disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human\\_med\\_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>39</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)

<sup>40</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso: Abril 2017

## **XI. CONCLUSIONES**

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento Pemetrexed inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluir en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, debido a que muestra similar eficacia y seguridad sobre las alternativas ya existentes.

**ANEXO**  
**Estrategia de búsqueda (Fecha de búsqueda: 04 de mayo de 2017)**

Búsqueda	Consulta	Ítems encontrados
#100	Search (#95 AND #96 AND #97 AND #98) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Humans; published in the last 5 years	24
#99	Search (#95 AND #96 AND #97 AND #98)	572
#98	Search (#62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94)	2941723
#97	Search (#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61)	165719
#96	Search (#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)	8375
#95	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	66043
#94	Search Toxicities, Drug	125937
#93	Search Drug Toxicities	125937
#92	Search Toxicity, Drug	488919
#91	Search Drug Toxicity	488919
#90	Search Reactions, Adverse Drug	131381
#89	Search Drug Reactions, Adverse	131381
#88	Search Drug Reaction, Adverse	129387
#87	Search Adverse Drug Reactions	131381
#86	Search Adverse Drug Reaction	129387
#85	Search Side Effects, Drug	262125
#84	Search Side Effect, Drug	157939
#83	Search Effects, Drug Side	262125
#82	Search Drug Side Effect	157939
#81	Search Drug Side Effects	262125
#80	Search Side Effects of Drugs	142143
#79	Search Drug Events, Adverse	180802
#78	Search Drug Event, Adverse	121726
#77	Search Adverse Drug Events	180802
#76	Search Adverse Drug Event	121726
#75	Search (Drug Related Side Effects and Adverse Reactions)	101706
#74	Search (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[MeSH Terms])	100841
#73	Search injurious effects	2045738
#72	Search undesirable effects	2049526

Búsqueda	Consulta	Ítems encontrados
#71	Search side effects	2194008
#70	Search adverse effects[MeSH Subheading]	1917431
#69	Search Health Related Quality Of Life	297289
#68	Search Health-Related Quality Of Life	297289
#67	Search Life Quality	297289
#66	Search Quality of Life[MeSH Terms]	146898
#65	Search Survival Analyses	459509
#64	Search Analyses, Survival	459509
#63	Search Analysis, Survival	442466
#62	Search Survival Analysis[MeSH Terms]	229709
#61	Search Induction Chemotherapy	31810
#60	Search Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MeSH Terms]	120210
#59	Search KW-2307	3684
#58	Search KW 2307	3684
#57	Search vinorelbine tartrate	3684
#56	Search Navelbine	3771
#55	Search 5'-nor-anhydrovinblastine	3684
#54	Search vinorelbine[Supplementary Concept]	2486
#53	Search gemcitabine, (alpha-D-threo-pentofuranosyl)-isomer	0
#52	Search 2'-deoxy-2',2''-difluorocytidine-5'-O-monophosphate	13577
#51	Search Gemzar	13594
#50	Search gemcitabine, (D-threo-pentafuranosyl)-isomer	0
#49	Search gemcitabine, (beta-D-threo-pentafuranosyl)-isomer	0
#48	Search LY-188011	13577
#47	Search LY 188011	13577
#46	Search gemcitabine hydrochloride	13577
#45	Search 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine	13580
#44	Search 2',2'-DFDC	13577
#43	Search 2'-deoxy-2'-difluorocytidine	13577
#42	Search 2',2'-difluorodeoxycytidine	13590
#41	Search dFdCyd	13579
#40	Search gemcitabine[Supplementary Concept]	9027
#39	Search Onxol	30605
#38	Search 7 epi Taxol	30605
#37	Search 7-epi-Taxol	30605
#36	Search Praxel	30606
#35	Search Paxene	30604
#34	Search Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer	0
#33	Search Taxol, Bris	30604
#32	Search Bris Taxol	30604

Búsqueda	Consulta	Ítems encontrados
#31	Search Taxol A	30617
#30	Search Taxol	32545
#29	Search NSC125973	30604
#28	Search NSC 125973	30604
#27	Search NSC-125973	30604
#26	Search Anzatax	30604
#25	Search Paclitaxel[MeSH Terms]	22514
#24	Search Alimta	2593
#23	Search LY-231514	2585
#22	Search 231,514, LY	2582
#21	Search LY 231,514	2582
#20	Search LY231514	2609
#19	Search LY-231,514	2582
#18	Search 231514, LY	2582
#17	Search LY 231514	2585
#16	Search Disodium, Pemetrexed	2582
#15	Search Pemetrexed Disodium	2582
#14	Search MTA	5850
#13	Search Pemetrexed[MeSH Terms]	1575
#12	Search NSCLC	51368
#11	Search Non-Small Cell Lung Cancer	63099
#10	Search Carcinoma, Non-Small Cell Lung	51027
#9	Search Non Small Cell Lung Carcinoma	51027
#8	Search Non-Small-Cell Lung Carcinoma	51027
#7	Search Nonsmall Cell Lung Cancer	45421
#6	Search Non-Small-Cell Lung Carcinomas	46226
#5	Search Lung Carcinomas, Non-Small-Cell	46226
#4	Search Lung Carcinoma, Non-Small-Cell	51027
#3	Search Carcinomas, Non-Small-Cell Lung	46226
#2	Search Carcinoma, Non Small Cell Lung	51027
#1	Search Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]	40351