



**Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu
roztworu do infuzji)** [REDACTED]

[REDACTED]

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ

[REDACTED]

Kraków, styczeń-kwiecień 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Analityk</p>	<p>Opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, ilościowa i jakościowa analiza danych, wykonanie obliczeń i przedstawienie wyników, przygotowanie opisu: badań o niższej wiarygodności, badań nieopublikowanych, opracowań (badań) wtórnych, opracowanie wniosków, Dyskusji i danych do Aneksu.</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Analityk</p>	<p>Przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, ilościowa i jakościowa analiza danych.</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Analityk</p>	<p>Korekta merytoryczna i redakcyjna.</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Eli Lilly Polska Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 18 A 02-092 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	10
STRESZCZENIE	13
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	20
2.1. SPOŚÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	20
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	21
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	22
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	24
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	25
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	26
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	26
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	28
2.9. SYNTEZA DANYCH	29
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	31
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	33
4.1. WSTĘP.....	33
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	33
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU (PRODUKT LECZNICZY ALIMTA [®] , PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI)	36
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU	37
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU	103
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	136
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	136

6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	137
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	138
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	138
7.2.	INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	148
7.3.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	161
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	162
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	162
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	162
9.	DYSKUSJA	163
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	177
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	180
12.	BIBLIOGRAFIA.....	187
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW, SCHEMATÓW	197
14.	ANEKS	201
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	201
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	209
14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	210
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	211
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY	232
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	234
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	236
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	241
14.9.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI <i>JADAD</i>	252
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (NON-RCT) W SKALI NOS.....	253
14.11.	OPIS SKAŁ/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	253
14.12.	WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ	254
14.13.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	256
14.14.	TABELE POMOCNICZE.....	259

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja zapewniająca opiekę zdrowotną
AIOT	ang. <i>Italian Association of Thoracic Oncology</i> ; Włoskie Towarzystwo Onkologii Klatki Piersiowej
AK	Analiza kliniczna
ALP	ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> ; Fosfataza zasadowa
ALT/ AIAT	ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASBI	ang. <i>Average Symptom Burden Index</i> ; Średni wskaźnik nasilenia objawów
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST/ AspAT	ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>Area Under Curve</i> ; Pole pod krzywą
Bd	Brak danych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Leczenie objawowe
CCA	ang. <i>Cancer Council Australia</i> ; Australijska Rada ds. Raka
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjska organizacja zapewniająca opiekę zdrowotną chorym na raka
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CSF	ang. <i>Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący wzrost kolonii

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
CT/ TK	ang. <i>Computer Tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTC-AE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Kryteria klasyfikacji działań niepożądanych
DCR	ang. <i>Disease Control Rate</i> ; Wskaźnik kontroli choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
ECO	ang. <i>European Cancer Observatory</i> ; Akronim projektu mającego na celu zbieranie danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
ENCR	ang. <i>European Network of Cancer Registries</i> ; Europejska Sieć Rejestrów Nowotworów
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>EuroQol 5 Dimensions questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ESF	ang. <i>Erythropoiesis Stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący erytropoezę
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-CSF	ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
GGT	ang. <i>Gamma-Glutamyl Transpeptidase</i> ; Gamma-glutamylotranspeptydaza
GM-CSF	ang. <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i> ; Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
H3E-MC-JMEN	Akronim badania uwzględnionego w analizie klinicznej
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HSB	ang. <i>High Symptom Burden</i> ; Duże nasilenie objawów choroby

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> ; Międzynarodowa Agencja ds. Badań nad Rakiem
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IS	Istotna statystycznie różnica
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCSS	ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i> ; Skala nasilenia objawów raka płuca
LDH	ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
LSB	ang. <i>Low Symptom Burden</i> ; Niewielkie nasilenie objawów choroby
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Narodowy Instytut Raka
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala oceniająca wiarygodność badań nierandomizowanych
NS	Nieistotna statystycznie różnica

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NSCLC	ang. <i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca
ORR	ang. <i>Overall Response Rate</i> ; Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
PARAMOUNT	Akronim badania uwzględnionego w analizie klinicznej
PD	ang. <i>Progressive Disease</i> ; Progresja choroby
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
PP/PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PS	ang. <i>Performance Status</i> ; Stan sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
Q-ITT	ang. <i>Qualified Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych
RR	ang. <i>Response Rate</i> ; Odsetek odpowiedzi na leczenie
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	Badanie rentgenograficzne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Stable Disease</i> ; Stabilizacja choroby
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SGOT	ang. <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa, uprzednio nazwana transferazą glutaminianowo-szczawiooctową
SGPT	ang. <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i> ; Aminotransferaza alaninowa, uprzednio nazywana transferazą glutaminopirogronianową
TA	ang. <i>Tumor Analyable population</i> ; Analiza wyników w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę, i dla których istnieją wstępne dane dotyczące pomiarów patologicznych zmian (guza)
TEAE	ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> ; Działania niepożądane występujące w trakcie terapii
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [160]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [158], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [159] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [160].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 3 randomizowane badania kliniczne [1]-[28] (opisane w 28 referencjach), 9 badań o niższej wiarygodności [29]-[38] (opisanych w 10 referencjach), 39 publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [45]-[83], 20 opracowań (badań) wtórnych [84]-[104] (opisanych w 21 referencjach), 5 badań nieopublikowanych [39]-[44] (opisanych w 6 referencjach).
- III. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników dwóch randomizowanych badań klinicznych: badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] i badania [14]-[15] wykazała, że leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* (po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano pemetreksedem) z zastosowaniem **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w badaniu [1]-[13] lub w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w badaniu [14]-[15]:
- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększa prawdopodobieństwo** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [2] i **zmniejsza prawdopodobieństwo** wystąpienia progresji choroby (PD) [5], [6] oraz **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) [2] w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana), **przedłuża** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [3] i czas przeżycia całkowitego (OS) [3], **zwiększa prawdopodobieństwo** 1-rocznego i 2-letniego przeżycia [3] oraz **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na zmiany w stanie sprawności według kryteriów ECOG [10] i jakość życia [10] w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13],
 - **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia, uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) i wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD), ryzyko zakończenia udziału w badaniu z powodu zgonu, ryzyko progresji choroby [14] w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku w badaniu [14]-[15]; należy jednak podkreślić, że w badaniu [14]-[15] brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami może wynikać z niewielkiej liczby pacjentów ($N=55$),
 - **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zmniejsza ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD) oraz **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko zgonu ogółem i z powodu raka płuca – meta-analiza [3], [14],
 - w zakresie profilu bezpieczeństwa:
 - **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększa ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [2], [4] oraz wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem: ogółem i poszczególnych (anemii) [2], [5], [6], [7] oraz **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych

prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienia: zgonu z powodu działań niepożądanych ogółem i z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (gorączki neutropeniczej) [2], w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana); **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększa ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu: działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem [3] oraz **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko zgonu: ogółem i z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [3] w okresie obserwacji 7 miesięcy; **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększa ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych ogółem i **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych: ogółem i prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem [10], w okresie obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13],

- o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia ≥ 1 działania niepożądanego w trakcie terapii: ogółem, w stopniu 3.-4. nasilenia i prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, ≥ 1 ciężkiego działania niepożądanego w trakcie terapii: ogółem i prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, zgonu z powodu działań niepożądanych, w okresie obserwacji około 1 roku [14] w badaniu [14]-[15].

IV. Dodatkowa analiza przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] wykazała, że leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* (po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksemem lub docetaksemem, podano pemetreksed) z zastosowaniem **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **przedłuża** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) [16], **zwiększa prawdopodobieństwo** uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) oraz wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16], **zmniejsza ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby, zgonu z powodu raka płuca oraz niepowodzenia leczenia (konieczność rozpoczęcia leczenia II linii) [16], **opóźnia** czas wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: ból i krwiotłucie [16], [17], **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na ryzyko zgonu (ogółem) oraz na czas wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: utrata apetytu, zmęczenie, kaszel, duszność, nasilenie objawów, wpływ objawów na aktywność oraz ogólna jakość życia [16], [17], w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
 - o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **przedłuża** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) [16] i **zwiększa prawdopodobieństwo** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16], w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym: ogółem, gruczolakorakiem, innym/ nieokreślonym rakiem niepłaskonabłonkowym,
 - o **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS), jak i na prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16] w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – wielkomórkowym (brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami może wynikać z niewielkiej liczby chorych $N=20$),
 - o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **przedłuża** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [16] i **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na czas przeżycia całkowitego (OS) oraz prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16], w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa:

- o **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **zwiększa ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu: działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych związanych z leczeniem, wystąpienia działań niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia związanych z leczeniem [16], ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem [17], konieczności redukcji dawki leków z powodu toksyczności terapii [16] oraz **nie wpływa istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) **na ryzyko** wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych [16],

w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana). Badanie o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] omówiono dodatkowo, ze względu na różnice związane z zastosowaniem w ramach chemioterapii I linii innych leków od pemetreksedu, co powoduje, że badanie nie odpowiada w pełni założeniom niniejszego opracowania.

Badania o niższej wiarygodności [29]-[38] potwierdzają skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję pemetreksedu stosowanego w ramach [REDACTED]

VI. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [45]-[83] potwierdzają, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zwykle dobrze tolerują leczenie z zastosowaniem pemetreksedu.

VII. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [84]-[104] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy, potwierdzając skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pemetreksedu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

VIII. Podsumowując, pemetreksed stosowany [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] przedłużając ich przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite. Pemetreksed jest również dobrze tolerowany przez pacjentów. Zatem, korzyści wynikające ze stosowania pemetreksedu w [REDACTED] przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w porównaniu do wybranego komparatora

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [158], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [159] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [160],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne) oraz skali *NOS* (badania nierandomizowane), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 3 randomizowane badania kliniczne, w których pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) bezpośrednio porównywano z placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub z samym leczeniem objawowym (BSC), 2 badania [1]-[13], [14]-[15] dotyczą oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*, dodatkowo uwzględniono badanie [16]-[28] dotyczące oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance*,
- 9 badań o niższej wiarygodności [29]-[38] (opisanych w 10 referencjach),
- 5 badań z nieopublikowanymi wynikami [39]-[44] (opisanych w 6 referencjach),
- 39 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [45]-[83],
- 20 opracowań (badań) wtórnych [84]-[104] (opisanych w 21 referencjach),

Wyniki:

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne [1]-[13], [14]-[15], [16]-[28] dotyczące oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub w porównaniu do leczenia objawowego (BSC), [REDACTED]

[REDACTED] W badaniach [1]-[13], [14]-[15] efektywność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*, czyli po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano z zastosowaniem pemetreksedu. [REDACTED]

[REDACTED] badaniu [16]-[28] efektywność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance*, czyli po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, zastosowano pemetreksed. [REDACTED]

Pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) vs placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub z samym leczeniem objawowym (BSC) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu continuous maintenance – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa wiarygodne, opublikowane, randomizowane badania kliniczne: badanie o akronimie PARAMOUNT opisane w referencjach [1]-[13], na podstawie którego porównano bezpośrednio zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) względem placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oraz badanie [14]-[15], w którym porównano bezpośrednio pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) względem leczenia objawowego (BSC), stosowanych w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Do badań [1]-[13], [14]-[15] włączono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, badania obejmowały dwie fazy: nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której pacjenci ukończyli 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała oraz randomizowaną fazę leczenia podtrzymującego, do której włączono pacjentów, którzy ukończyli fazę leczenia indukującego i u których nie doszło do progresji choroby. Ze względu na identyfikację dwóch badań klinicznych [1]-[13], [14]-[15] porównujących zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) względem placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub z samym leczeniem objawowym (BSC) w analizowanym wskazaniu, rozważano możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Ostatecznie przeprowadzono agregację wyników obu badań [1]-[13], [14]-[15] ze względu na podobieństwa dotyczące: charakterystyki pacjentów, schematu leczenia, czasu trwania leczenia i obserwacji, metodyki badań, analizowanych punktów końcowych.

W badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła 12,5 miesiąca (ogółem dla wszystkich pacjentów) oraz 24,3 miesiąca dla pacjentów żyjących [3]. W badaniu zastosowano dawkę pemetreksedu wynoszącą 500 mg/m² powierzchni ciała, zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta® [45]. Średnia dawka pemetreksedu przyjmowana przez pacjentów w trakcie jednego cyklu wyniosła 468,3 mg/m² powierzchni ciała [3]. Mediana liczby cykli w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej pemetreksedem wyniosła 4 (zakres: 1-44, średnia ± SD: 7,9 ± 8,3), podobnie jak w grupie placebo - 4 (zakres: 1-38, średnia ± SD: 5,0 ± 5,2) [3]. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, toksyczności terapii, decyzji pacjenta lub lekarza. Okres obserwacji trwał do wystąpienia zgonu pacjenta lub zakończenia trwania badania [2].

[REDACTED]

W badaniu [14]-[15] mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła około 1 roku ogółem [14]. W badaniu zastosowano dawkę pemetreksedu wynoszącą 500 mg/m² powierzchni ciała, zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta[®] [45]. Mediana dawki pemetreksedu przyjmowanej przez pacjentów wyniosła 95,3% dawki zaplanowanej (zakres: 75%; 102%) [14]. Mediana liczby cykli w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej pemetreksedem wyniosła 4,0. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, toksyczności, decyzji pacjenta lub lekarza, lub zakończenia badania [14].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [2],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym prawdopodobieństwem** wystąpienia progresji choroby (PD) [5], [6],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) [2],

w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [3],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia całkowitego (OS) [3],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem** 1-letniego i 2-letniego przeżycia [3],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do zmian w stanie sprawności pacjentów [10],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie jakości życia [10],

w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13].

W badaniu [14]-[15] analiza przeprowadzona w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do **leczenia objawowego (BSC) w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca** wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS),
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **prawdopodobieństwem** 1-letniego przeżycia,
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR),
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **prawdopodobieństwem** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD),
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** zakończenia udziału w badaniu z powodu zgonu,
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** progresji choroby,

w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku [14]. Należy jednak podkreślić, że w badaniu [14]-[15] uczestniczyło zaledwie 55 pacjentów, co niewątpliwie utrudniło wykazanie istotnych statystycznie różnic.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych [2], [4] oraz wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem) i poszczególnych ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem (anemii) [2], [5], [6], [7],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienia: zgonu z powodu działań niepożądanych (ogółem) i zgonu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (gorączki neutropeniczej) [2],

w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana) w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13],

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) i rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem [3],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: anemii, neutropenii, leukopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST), zmęczenia, nudności, wymiotów, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/ zapalenia jamy ustnej, jądłowstrętu, łzawienia, gorączki bez neutropenii, w 1.-2. stopniu nasilenia [3],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: anemii, neutropenii, zmęczenia w 3.-4. stopniu nasilenia [3],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia zgonu ogółem i zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [3],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: trombocytopenii (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowego poziomu kreatyniny, obrzęku kończyn, neuropatii sensorycznej, biegunki, zaburzeń filtracji kłębuszkowej, bólu, zaparc, zespołu suchego oka (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), wysypki/ łuszczenia, gorączki neutropenicznej w 1.-2. stopniu nasilenia [3],
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: leukopenii (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), trombocytopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST), nieprawidłowego poziomu kreatyniny, nudności, wymiotów, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/ zapalenia jamy ustnej, obrzęku kończyny, jądłowstrętu, bólu, gorączki bez neutropenii, biegunki, neuropatii sensorycznej, łzawienia, zaparc, zaburzeń filtracji kłębuszkowej, wysypki/ łuszczenia, gorączki neutropenicznej w 3.-4. stopniu nasilenia [3],

w okresie obserwacji 7 miesięcy w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13]

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem),
- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem) i ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem [10],

w okresie obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do **leczenia objawowego (BSC)** w grupie kontrolnej, wiąże się z:

- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: ≥ 1 działania niepożądanego w trakcie terapii, ≥ 1 działania niepożądanego w stopniu 3.-4. nasilenia w trakcie terapii, ≥ 1 działania niepożądanego w trakcie terapii prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, ≥ 1 ciężkiego działania niepożądanego w trakcie terapii, ≥ 1 ciężkiego działania niepożądanego w trakcie terapii prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, zgonu z powodu działań niepożądanych,

- **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: duszności, anemii, bólu w klatce piersiowej, neutropenii, zaburzeń w poziomie aminotransferazy alaninowej (ALT), zmęczenia, nudności, wymiotów, we wszystkich stopniach nasilenia,
 - **porównywalnym** ($p > 0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: duszności, anemii, bólu w klatce piersiowej, neutropenii, zaburzeń w poziomie aminotransferazy alaninowej (ALT), zmęczenia, nudności, wymiotów, w 3.-4. stopniu nasilenia,
- w okresie obserwacji około 1 roku [14] w badaniu [14]-[15].

Pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) vs placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu switch maintenance

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne o akronimie H3E-MC-JMEN opisane w referencjach [16]-[28], na podstawie którego porównano bezpośrednio zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) względem placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), stosowanych w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Do badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] włączono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksem lub docetaksem. Efektywność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) analizowano w populacji ogólnej (N=663) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz w subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca: z rakiem niepłaskonabłonkowym (ogółem (N=481), gruczolakorakiem (N=328), rakiem wielkomórkowym (N=20), innym lub nieokreślonym rodzajem raka niedrobnokomórkowego płuc (N=133)) oraz z rakiem płaskonabłonkowym (N=182) [16].

Mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła 41,5 miesiąca ogółem; 41,5 miesiąca w grupie badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) i 37,8 miesiąca w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [16]. W badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] zastosowano dawkę pemetreksedu wynoszącą 500 mg/m² powierzchni ciała, zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta[®] [45]. Średnia dawka pemetreksedu przyjmowana przez pacjentów wyniosła 478,8 mg/m² powierzchni ciała w trakcie 1 cyklu [16]. Mediana liczby cykli w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej pemetreksedem wyniosła 5,0 (zakres: 1-55), natomiast w grupie placebo była równa 3,5 (zakres: 1-46). Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby [16].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia całkowitego (OS) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem** uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** zgonu z powodu raka płuca [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** niepowodzenia leczenia (konieczność rozpoczęcia leczenia II linii) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym** czasem do wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: ból i krwiotłucie [16], [17],

- **porównywalnym** ($p>0,05$) **ryzykiem** zgonu (ogółem, niezależnie od przyczyny) [16],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w zakresie czasu wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: utrata apetytu, zmęczenie, kaszel, duszność, nasilenie objawów, wpływ objawów na aktywność oraz ogólna jakość życia [16], [17],

w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Analiza przeprowadzona w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia całkowitego (OS) [16],
- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większym prawdopodobieństwem** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16],

w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym: ogółem, gruczolakorakiem, innym/ nieokreślonym rakiem niepłaskonabłonkowym w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Ponadto, **w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – wielkokomórkowym** przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS), jak i prawdopodobieństwa uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana) [16]. Jednak, na brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami mogła wpłynąć niewielka liczba chorych z rakiem wielkokomórkowym (N=20).

Analiza przeprowadzona **w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym** w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **dłuższym** czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT [16] (ale nie w populacji niezależnie zrewidowanej ($p>0,05$)) [16],
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) [16],
- **porównywalnym** ($p>0,05$) **prawdopodobieństwem** uzyskania wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD) [16],

w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

W zakresie profilu bezpieczeństwa podanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca** w porównaniu do zastosowania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p<0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) i rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem, wystąpienia: działań niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia związanych z leczeniem [16], ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem [17], konieczności redukcji dawki leków z powodu toksyczności terapii [16], neutropenii, anemii, leukopenii [16], [17], gorączki, łysienia, zaburzeń klirensu kreatyniny [17], zaburzeń w poziomie ALT i AST, zmęczenia, jądłowstrętu, zakażenia, nudności, wymiotów, neuropatii sensorycznej, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej/ zapalenia jamy ustnej, wysypki lub łuszczenia, konieczności transfuzji krwi, konieczności zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę, hospitalizacji spowodowanych działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem [16], [17],
- **porównywalnym** ($p>0,05$) **ryzykiem** wystąpienia: zgonu z powodu działań niepożądanych [16], trombocytopenii (na podstawie obliczeń przedstawionych w publikacji [17]), zapań, świądu, konieczności zastosowania antybiotyków,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

konieczności zastosowania leków przeciwwymiotnych, hospitalizacji: ogółem i spowodowanych działaniami niepożądanymi [17], biegunki, konieczności zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii (G-CSF) [16], [17], wysypki [16], w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej **badań o niższej wiarygodności** [29]-[38] potwierdzają skuteczność kliniczną w zakresie opóźniania progresji choroby oraz dobrą tolerancję pemetreksedu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii niepłaskonabłonkowej. Ograniczeniem badań o niższej wiarygodności było stosowanie w ramach chemioterapii I linii u większości pacjentów karboplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, dlatego wyniki badań omówiono dodatkowo.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w **dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa** [45]-[83] potwierdzają, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zwykle dobrze tolerują leczenie z zastosowaniem pemetreksedu. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub z innymi lekami przeciwnowotworowymi to: zahamowanie czynności szpiku (niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia) i objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej) [45], [46].

Opracowania (badania) wtórne:

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [83]-[103], które dotyczyły zastosowania pemetreksedu w porównaniu do placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego (BSC) analizowanym wskazaniu. **Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, przeglądów systematycznych, meta-analizy, analizy zbiorczej)** [84]-[104] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy, potwierdzając skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pemetreksedu stosowanego w leczeniu podtrzymującym typu *continuous maintenance* [87], [90], [95], [96], [98], [100], [102], [103] (jak również typu *switch maintenance* [84]-[86], [88], [89], [91]-[104]), u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Przy czym pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej odnosili większe korzyści z leczenia pemetreksedem w porównaniu do chorych o innym typie histologicznym.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki uzyskane w trakcie randomizowanych badań klinicznych wykazały, że pemetreksed przedłużył czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czas przeżycia całkowitego (OS) oraz większy odsetek pacjentów uzyskał odpowiedź na leczenie (CR+PR) lub wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD). W zakresie profilu bezpieczeństwa pemetreksed był ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów, nie obniżając jakości ich życia. Zatem, **pemetreksed** [REDACTED] **stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii niepłaskonabłonkowej, z akceptowalnym dla chorych profilem bezpieczeństwa.**

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej (AK)



1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [REDACTED]

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [158], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [159] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [160].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [158] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz

danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 02.01.-01.03.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2014 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 02.01.-01.03.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2014 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

■ (P) populację pacjentów (ang. *population*): ■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■ (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – ■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

■ komparator (ang. *comparison*): ■■■■■

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem przeżycia całkowitego, odsetkiem odpowiedzi na leczenie: całkowitych odpowiedzi i częściowych odpowiedzi, wskaźnikiem kontroli choroby, odsetkiem pacjentów z progresją choroby, ryzykiem zgonu, rezygnacją z udziału w badaniu z powodu progresji choroby) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, w poszczególnych stopniach nasilenia), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych, koniecznością redukcji dawki leku z powodu toksyczności leczenia),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań

przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOR]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji

lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [158].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [198] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* [198] przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* [198] umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) [202], rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* [159] oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [158]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE [199]-[201] (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,

- podejście do testowanej hipotezy [badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna co wybrany komparator (ang. *non-inferiority*)].

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to Event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono

za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [197].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to Event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/ RR/ Peto OR/ MD/ HR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/ RR/ Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/ NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/ NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/ NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,

- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej [187]-[196].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego

pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [161].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*)

[Redacted text]

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)

[Redacted text]

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną

[Redacted text]

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival; PFS*),
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival; OS*),
 - odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *Response Rate; RR*), w tym: całkowitych odpowiedzi na leczenie (ang. *Complete Response; CR*) i częściowych odpowiedzi na leczenie (ang. *Partial Response; PR*),
 - wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate; DCR*), w tym: całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR), częściowych odpowiedzi na leczenie (PR) i stabilizacji choroby (ang. *Stable Disease*),
 - odsetek pacjentów z progresją choroby (ang. *Progressive Disease; PD*),
 - zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
 - zgon z powodu raka płuca,
 - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby,
 - jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:

- o poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, w poszczególnych stopniach nasilenia),
- o działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- o rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych,
- o zgonu z powodu działań niepożądanych,
- o konieczności redukcji dawki leku z powodu toksyczności leczenia.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOR].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania pemetreksedu

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem	Pemetreksed + BSC vs placebo + BSC	Bezpośrednie	-	[1]-[13]
	Pemetreksed + BSC vs BSC	Bezpośrednie	-	[14]-[15]
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem	Pemetreksed + BSC vs placebo + BSC	Bezpośrednie	-	[16]-[28]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Referencja	
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	Nierandomizowane	Pemetreksed	[32], [33]	
	Bez grupy kontrolnej – prospektywne	Pemetreksed	[29]-[30], [31]	
	Bez grupy kontrolnej – retrospektywne	Pemetreksed	[34], [35]	
	Opisy przypadków	Pemetreksed	[36], [37], [38]	
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych)				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	Protokoły badań	Pemetreksed	[39], [40], [41], [42], [43]-[44]	
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	EMA (ChPL, EPAR)	Pemetreksed	[45], [46]	
	Raporty FDA	Pemetreksed	[47], [48], [49]	
	Raport <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	Pemetreksed	[50]	

	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)		Pemetreksed	[51]
Inne dowody naukowe	Badanie retrospektywne		Pemetreksed	[52]
	Badanie kliniczno-kontrolne		Pemetreksed	[53]
	Opisy przypadków		Pemetreksed	[54]-[83]
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Health Canada</i> , URPL		Pemetreksed	Brak
Opracowania (badania) wtórne				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	Raporty HTA		Pemetreksed	[84], [85]-[86], [87], [88], [89], [90]
	Przeglądy systematyczne			[91], [92], [93], [94], [95], [96], [97]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą			[98], [99], [100], [101], [102]
	Meta-analiza			[103]
	Analiza zbiorcza			[104]

[REDACTED]



ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU (PRODUKT LECZNICZY ALIMTA®, PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU ROZTWORU DO INFUZJI) STOSOWANEGO [REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne [1]-[13], [14]-[15], [16]-[28] [REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach [1]-[13], [14]-[15] efektywność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*, czyli po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano z zastosowaniem pemetreksedu. Natomiast, w badaniu [16]-[28] efektywność kliniczną pemetreksedu oceniano w ramach leczenia podtrzymującego pemetreksedem typu *switch maintenance*, czyli po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, zastosowano pemetreksed.

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej pemetreksedu [REDACTED]

[REDACTED]

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne [1]-[13] i [14]-[15], dotyczące oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub z samym leczeniem objawowym (BSC), stosowanego w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii niepłaskonabłonkowej, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem.

W obu badaniach [1]-[13], [14]-[15] efektywność kliniczną pemetreksedu oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*, czyli po zakończeniu chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, kontynuowano podawanie samego pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego.

W badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] pemetreksed w połączeniu z terapią objawową (BSC) porównywano do placebo w połączeniu z terapią objawową (BSC) w analizowanym wskazaniu. Badanie opisano w 13 referencjach [1]-[13] (5 publikacjach pełnotekstowych [1]-[5], 1 prezentacji z konferencji naukowej ASCO [6], 6 doniesieniach konferencyjnych [7]-[12], 1 referencji stanowiącej dane z rejestru badań klinicznych [protokół i wstępne wyniki] [13]). W badaniu [14]-[15] pemetreksed w połączeniu z terapią objawową (BSC) porównywano z leczeniem objawowym (BSC) w analizowanym wskazaniu. Badanie opisano w 2 referencjach [14]-[15] (1 publikacji pełnotekstowej [14] i 1 referencji stanowiącej dane z rejestru badań klinicznych [protokół i wstępne wyniki] [15]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa (często zawierają wstępne wyniki) i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na

wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych. Jedynie w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniano dane z doniesień konferencyjnych.

Ze względu na identyfikację dwóch badań klinicznych [1]-[13], [14]-[15] porównujących zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) względem placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub z samym leczeniem objawowym (BSC) w analizowanym wskazaniu, autorzy niniejszego opracowania rozważyli możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników tych badań. Agregację wyników obu badań [1]-[13], [14]-[15] przeprowadzono ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji, schemacie leczenia, czasie trwania leczenia i obserwacji, analizowanych punktów końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdz. 14.5.).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej [1]-[13], [14]-[15].

Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach [1]-[13], [14]-[15].

Punkt końcowy	Badanie o akronimie PARAMOUNT [1]-[13]	Badanie [14]-[15]
	Definicja	
Skuteczność kliniczna		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (PD) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn, monitorowany co drugi cykl leczenia podtrzymującego główny punkt końcowy badania oraz czas od rozpoczęcia terapii I linii do wystąpienia progresji choroby (PD) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn (I linia leczenia + leczenie podtrzymujące).	
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn (leczenie podtrzymujące) oraz czas od rozpoczęcia terapii I linii do zgonu z jakichkolwiek przyczyn (I linia leczenia + leczenie podtrzymujące).	
Odsetek odpowiedzi na leczenie (RR)	Ocena odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR)) przeprowadzana w oparciu o kryteria RECIST, co najmniej 4 tygodnie po wstępnej ocenie, a następnie co drugi cykl leczenia (6 tygodni \pm 1 tydzień).	Ocena odpowiedzi na leczenie (całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR)) przeprowadzana w oparciu o kryteria RECIST, co drugi cykl leczenia (co 6 tygodni \pm 1 tydzień); wymagane było potwierdzenie wystąpienia odpowiedzi na leczenie w okresie ≥ 28 i ≤ 42 dni.
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	Ocena odpowiedzi na leczenie: całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) lub stabilizacja choroby (SD), przeprowadzana w oparciu o kryteria RECIST, co najmniej 4 tygodnie po wstępnej ocenie, a następnie co drugi cykl leczenia (6 tygodni \pm 1 tydzień).	Ocena odpowiedzi na leczenie: całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) lub stabilizacja choroby (SD), przeprowadzana w oparciu o kryteria RECIST, co drugi cykl leczenia (co 6 tygodni \pm 1 tydzień); wymagane było potwierdzenie wystąpienia odpowiedzi na leczenie w okresie ≥ 28 i ≤ 42 dni.

Punkt końcowy	Badanie o akronimie PARAMOUNT [1]-[13]	Badanie [14]-[15]
	Definicja	
Jakość życia	Ocena w oparciu o skalę EQ-5D (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions questionnaire</i>), która obejmuje również skalę VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>).	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD)	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (PD).	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu	Czas od randomizacji do zgonu.	
Odsetek 1-roczyzny/ 2-letnich przeżyć	Odsetek pacjentów żyjących i kontynuujących udział w badaniu i leczenie do wystąpienia zgonu lub zakończenia badania w okresie 1 roku lub 2 lat.	
Niepowodzenie leczenia	Rozpoczęcie innego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu.	
Profil bezpieczeństwa		
Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej	Oszacowano wykorzystanie w czasie badania preparatów stosowanych w ramach leczenia objawowego np. leków przeciwbólowych, przeciwwymiotnych, przeciwwzakaźnych, czynników stymulujących wzrost kolonii (ang. <i>Colony Stimulating Factor; CSF</i>), czynników stymulujących erytropoezę (ang. <i>Erythropoiesis Stimulating Factor; ESF</i>), transfuzji, paliatywnej radioterapii, suplementacji diety, hospitalizacji.	-
Rezygnacja z udziału w badaniu	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych ogółem i prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, ciężkich działań niepożądanych ogółem i prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.	-
Działanie niepożądane	Ogółem, poszczególne, w różnych stopniach nasilenia, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.	
Ciężkie działanie niepożądane	Ogółem, poszczególne, w różnych stopniach nasilenia, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.	Ogółem, w różnych stopniach nasilenia, prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.
Zgon	Zgon z powodu działań niepożądanych ogółem i prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.	Zgon z powodu działań niepożądanych.

- nie analizowano danego punktu końcowego.

Do badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] włączono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii nieplaskonabłonkowej w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. Badanie obejmowało dwie fazy: nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której pacjenci włączeni do badania ukończyli 4 cykle chemioterapii: cisplatyną w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała w skojarzeniu z pemetrekselem w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała, oraz randomizowaną fazę leczenia podtrzymującego, do której włączono pacjentów, którzy ukończyli fazę leczenia indukującego

i u których stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby, w stanie sprawności 0-1 według kryteriów ECOG [1]-[2].

W badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*). Populacja ITT (N=539) definiowana była jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. Oceny punktów końcowych dokonywał badacz, a następnie była ona niezależnie przeprowadzana w ośrodku centralnym (N=472). Mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła: 5,0 miesiąca ogółem (95% CI: 4,5; 5,5) w referencji [2] (oraz w referencjach [4], [6]-[7]) i 12,5 miesiąca (95% CI: 11,1; 13,7) w referencji [3] (oraz w referencjach [5], [8]-[11]). Mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła: 24,3 miesiąca (95% CI: 23,2; 25,1) dla pacjentów żyjących w referencji [3] (okres obserwacji mierzony od randomizacji pacjentów do badania wyniósł: 19,3 i 47,9 miesiąca w referencji [13]). W badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] zastosowano dawkę pemetreksedu wynoszącą 500 mg/m² powierzchni ciała, zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta[®] [45]. Średnia dawka pemetreksedu przyjmowana przez pacjentów wyniosła 94,8% dawki zaplanowanej w referencji [2] i 468,3 mg/m² powierzchni ciała w trakcie 1 cyklu według danych w referencji [3]. W czasie badania pacjenci otrzymywali leczenie objawowe (BSC) obejmujące: kwas foliowy, witaminę B₁₂ i deksametazon, zgodnie z zaleceniami [1]-[2] zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta[®] [45].

Do badania [14]-[15] włączono pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV. Badanie obejmowało dwie fazy: nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której pacjenci włączeni do badania ukończyli 4 cykle chemioterapii: cisplatyną w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała, oraz randomizowaną fazę leczenia podtrzymującego, do której włączono pacjentów, którzy ukończyli fazę leczenia indukującego i u których nie doszło do progresji choroby [14].

W badaniu [14]-[15] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (z wyjątkiem oceny odpowiedzi na leczenie) przedstawiono dla populacji Q-ITT (ang. *Qualified Intention To Treat*) zdefiniowanej jako populacja wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania (N=55). Natomiast, wyniki dotyczące oszacowania odsetka odpowiedzi na leczenie (RR) i wskaźnika kontroli choroby (DCR) przedstawiono dla populacji TA (ang. *Tumor Analyzable*) zdefiniowanej jako populacja pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę pemetreksedu, i dla których dostępne były wstępne pomiary zmian patologicznych (N=55). Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako populacja pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy przyjęli co najmniej 1

Mediana liczby cykli w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* pemetreksedem wyniosła 4 (zakres: 1-19, średnia: 4,9), podobnie jak w grupie placebo - 4 (zakres: 1-16, średnia: 4,2) w referencji [2]. W referencji [3] mediana liczby cykli w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* pemetreksedem wyniosła również 4 (zakres: 1-44, średnia \pm SD: 7,9 \pm 8,3), podobnie jak w grupie placebo - 4 (zakres: 1-38, średnia \pm SD: 5,0 \pm 5,2). W trakcie badania 84/359 pacjentów z grupy pemetreksedu (23%) oraz 25/180 z grupy placebo (14%) przyjęło co najmniej 6 cykli chemioterapii według danych z referencji [2] oraz 37,0% pacjentów z grupy pemetreksedu i 18,3% pacjentów z grupy placebo przyjęło co najmniej 6 cykli chemioterapii według danych z referencji [3]. Pacjenci kontynuowali leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* do momentu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia toksyczności, decyzji pacjenta lub lekarza. Okres obserwacji trwał do wystąpienia zgonu pacjenta lub zakończenia trwania badania [2].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [14] do badania [14]-[15].

Mediana liczby cykli w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* pemetreksedem wyniosła 4,0. W trakcie badania 18 pacjentów spośród 28 (64,3%) przyjęło co najmniej 4 cykle leczenia pemetreksedem, 7 chorych (25,0%) - co najmniej 6 cykli, 4 pacjentów (14,3%) - co najmniej 12 cykli, 3 chorych (10,7%) otrzymało 14 cykli i 1 pacjent (3,6%) otrzymał 15 cykli. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia toksyczności, decyzji pacjenta lub lekarza, zgonu lub do zakończenia badania po upływie 1 roku [14]. Stosowanie się do zaleceń leczenia w badaniu [14]-[15] oszacowano na 78,7% i 85,7% w odniesieniu do kwasu foliowego i witaminy B₁₂ [14].

Populacja ogólna pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP

Ze względu na różnice w przedstawieniu danych dotyczących czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS) nie przeprowadzono agregacji danych z badań [1]-[13] i [14]-[15]. W badaniu [14]-[15] wartości parametru HR obliczono z uwzględnieniem stratyfikacji względem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii lub najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii oraz płci, stopnia zaawansowania choroby i stanu sprawności według kryteriów ECOG, podczas gdy w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] nie uwzględniano stratyfikacji. Ponadto, w obu badaniach [1]-[13] i [14]-[15] nie podano wszystkich niezbędnych danych pozwalających na obliczenie parametru HR autorom analizy.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP oraz poszczególne subpopulacje [2], [3].

Punkt końcowy	Okres obserwacji Mediana [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetrksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT (leczenie podtrzymujące) <u>[główny punkt końcowy badania]</u>	5,0	[2]	4,1 [3,2; 4,6] [N=359]	2,8 [2,6; 3,1] [N=180]	0,62 [0,49; 0,79]	<0,0001
	12,5	[3]	4,4 [4,1; 5,7] [N=359]	2,8 [2,6; 3,0] [N=180]	0,60 [0,50; 0,73]	<0,001
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja niezależnie zrewidowana (leczenie podtrzymujące)	5,0	[2]	3,9 [3,0; 4,2] [N=316]	2,6 [2,2; 2,9] [N=156]	0,64 [0,51; 0,81]	0,0002
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – subpopulacja pacjentów, którzy uzyskali CR/ PR w terapii I linii, wyłoniona z populacji niezależnie zrewidowanej (n=242, leczenie podtrzymujące)	5,0	[2]	4,1 [3,1; 6,0] [N=166]	2,6 [1,6; 2,9] [N=76]	0,48 [0,34; 0,67]	<0,05
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – subpopulacja pacjentów, którzy uzyskali SD w terapii I linii, wyłoniona z populacji niezależnie zrewidowanej (n=280, leczenie podtrzymujące)	5,0	[2]	4,1 [3,0; 4,6] [N=186]	3,0 [2,8; 4,1] [N=94]	0,74 [0,53; 1,04]	>0,05
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT (terapia I linii + leczenie podtrzymujące)	5,0	[2]	6,9 [6,2; 7,5] [N=359]	5,6 [5,5; 6,0] [N=180]	0,59 [0,47; 0,74]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT (leczenie podtrzymujące)	12,5	[3]	13,9 [12,8; 16,0] [N=359]	11,0 [10,0; 12,5] [N=180]	0,78 [0,64; 0,96]	0,0195
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT (terapia I linii + leczenie podtrzymujące)	12,5	[3]	16,9 [15,8; 19,0] [N=359]	14,0 [12,9; 15,5] [N=180]	0,78 [0,64; 0,96]	0,0191
Czas przeżycia całkowitego (OS) – subpopulacja pacjentów, którzy uzyskali CR/ PR w terapii I linii, wyłoniona z populacji ITT (n=234, leczenie podtrzymujące)	12,5	[3]	15,5 [12,5; 18,8] [N=159]	11,2 [8,4; 15,8] [N=75]	0,81 [0,59; 1,11]	0,194
Czas przeżycia całkowitego (OS) – subpopulacja pacjentów, którzy uzyskali SD w terapii I linii, wyłoniona z populacji ITT (n=285, leczenie podtrzymujące)	12,5	[3]	13,7 [12,5; 15,8] [N=190]	11,1 [9,8; 13,8] [N=95]	0,76 [0,57; 1,01]	0,0575

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [2], [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym 5 i 12,5 miesiąca (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w populacji niezależnie zrewidowanej, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w subpopulacji pacjentów (wyłonionej z niezależnie zrewidowanej populacji), którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) w I linii leczenia, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia I linii, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia I linii, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w subpopulacji pacjentów (wyłonionej z populacji ITT), którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) w I linii leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów (wyłonionej z niezależnie zrewidowanej populacji), którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) w I linii leczenia, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów (wyłonionej z populacji ITT), którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) w I linii leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Tabela 4. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna BSC N=27 Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT (leczenie podtrzymujące) [główny punkt końcowy badania]	3,2 [2,9; 6,1]	3,2 [2,2; 4,3]	0,76 [0,42; 1,37]*	0,1815
			0,65 [0,35; 1,20]**	0,08465
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT (terapia I linii + leczenie podtrzymujące)	6,2 [6,0; 8,3]	6,0 [4,6; 6,9]	0,71 [0,40; 1,26]*	0,12325
			0,60 [0,33; 1,09]**	0,0461
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT (leczenie podtrzymujące)	12,2 [5,6; 20,6]	11,8 [6,3; 25,6]	1,13 [0,56; 2,28]*	0,36195
			0,95 [0,46; 1,97]**	0,4497
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT (terapia I linii + leczenie podtrzymujące)	15,4 [8,4; 23,7]	16,4 [9,1; 28,5]	1,18 [0,59; 2,38]*	0,3188
			1,01 [0,49; 2,08]**	0,48985

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [14]. * Stratyfikacja z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii. ** Stratyfikacja z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii oraz płci, stopnia zaawansowania choroby, stanu sprawności według kryteriów ECOG.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w populacji ITT, ze stratyfikacją z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii, płci, stopnia zaawansowania choroby i stanu sprawności według kryteriów ECOG, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia I linii, w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ITT, ze stratyfikacją z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi na leczenie w I linii, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia I linii, w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w czasie przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT, gdy PFS mierzono od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku,

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w czasie przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT, gdy OS mierzono od rozpoczęcia leczenia I linii, w okresie obserwacji około 1 roku.

Ze względu na brak wszystkich niezbędnych danych koniecznych do obliczeń autorom analizy nie przeprowadzono agregacji danych dotyczących 1-letniego przeżycia z badań [1]-[13] i [14]-[15].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 % [95% CI]	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 % [95% CI]	RB*	Wartość p [^]	NNT/ NNH [95% CI]
1-letnie przeżycie – populacja ITT	58 [53; 63]	45 [38; 53]	1,3	0,0062	-
2-letnie przeżycie – populacja ITT	32 [27; 37]	21 [15; 28]	1,5	0,0103	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [3].

Podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym 1-letnim i 2-letnim odsetkiem przeżyć pacjentów** w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Tabela 6. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 %	Grupa kontrolna BSC N=27 %	RB*	Wartość p [^]	NNT/ NNH [95% CI]
1-letnie przeżycie (leczenie podtrzymujące)	54,4	49,5	1,10	>0,05	-
1-letnie przeżycie (terapia I linii + leczenie podtrzymujące)	58,6	57,8	1,01	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [14], Autorzy publikacji [14] napisali, że prawdopodobieństwo przeżycia było podobne między pacjentami z obu porównywanych grup.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do prawdopodobieństwa 1-letniego przeżycia, zarówno gdy oszacowano je dla okresu leczenia podtrzymującego, jak i dla okresu od rozpoczęcia leczenia I linii.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemtreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP [2], [3].

Punkt końcowy		Okres obserwacji Mediana [miesiące]	Ref.	Pemtreksed + BSC vs Placebo + BSC ^{^^}		
				HR [95% CI] [^]	Wartość p [^]	
Czas wolny od progresji choroby (PFS)	Stopień zaawansowania	IIIB (n=50)	5,0	[2]	0,55 [0,24; 1,26]	>0,05
		IIIB (n=49)	12,5	[3]	0,79 [Bd]	-
		IV (n=489)	5,0	[2]	0,62 [0,49; 0,80]	<0,05
		IV (n=490)	12,5	[3]	0,82 [Bd]	-
	Odpowiedź na leczenie I linii	CR/PR (n=234)	12,5	[3]	0,81 [Bd]	-
		SD (n=285)	12,5	[3]	0,76 [Bd]	-
	Stopień sprawności wg kryteriów ECOG	0 (n=170)	5,0	[2]	0,53 [0,35; 0,79]	<0,05
		0 (n=173)	12,5	[3]	0,70 [Bd]	-
		1 (n=366)	5,0	[2]	0,67 [0,50; 0,90]	<0,05
		1 (n=363)	12,5	[3]	0,82 [Bd]	-
	Palenie tytoniu	Niepalący (n=116)	5,0	[2]	0,41 [0,24; 0,71]	<0,05
		Niepalący (n=117)	12,5	[3]	0,75 [Bd]	-
		Palący (n=419)	5,0	[2]	0,70 [0,53; 0,90]	<0,05
		Palący (n=418)	12,5	[3]	0,83 [Bd]	-
	Płeć	Mężczyźni (n=313)	5,0	[2]	0,74 [0,55; 1,00]	>0,05
			12,5	[3]	0,82 [Bd]	-
		Kobiety (n=226)	5,0	[2]	0,49 [0,34; 0,72]	<0,05
			12,5	[3]	0,73 [Bd]	-
	Wiek (lata)	<70 (n=447)	5,0	[2]	0,69 [0,54; 0,90]	<0,05
			12,5	[3]	0,75 [Bd]	-
		≥70 (n=92)	5,0	[2]	0,35 [0,20; 0,63]	<0,05
			12,5	[3]	0,89 [Bd]	-
		<65 (n=350)	5,0	[2]	0,70 [0,53; 0,94]	<0,05
			12,5	[3]	0,82 [Bd]	-
	≥65 (n=189)	5,0	[2]	0,51 [0,34; 0,75]	<0,05	
		12,5	[3]	0,71 [Bd]	-	
	Typ histologiczny	Gruczolakorak (n=471)	5,0	[2]	0,62 [0,49; 0,80]	<0,05
			12,5	[3]	0,80 [Bd]	-
Rak wielkokomórkowy (n=36)		5,0	[2]	0,39 [0,14; 1,07]	>0,05	
		12,5	[3]	0,44 [Bd]	-	
Inny typ (n=32)		5,0	[2]	0,64 [0,22; 1,89]	>0,05	
		12,5	[3]	0,81 [Bd]	-	

[^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [2], [3], w oparciu o wartości dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla parametru HR obliczonego przez Autorów publikacji [2] określono wartość p. ^{^^} Brak danych dotyczących wartości PFS w poszczególnych subpopulacjach pacjentów. Bd – brak danych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w subpopulacji pacjentów: z IV stopniem zaawansowania choroby, którzy uzyskali całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na leczenie I linii, stanem sprawności 0 lub 1 według kryteriów ECOG, palących lub niepalących tytoń, kobiet, w grupach wiekowych: < 70 lat, ≥ 70 lat, < 65 lat lub ≥ 65 lat, z gruczolakorakiem,
 - **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów: z III stopniem zaawansowania choroby, którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) w I linii leczenia, mężczyzn, z rakiem wielkokomórkowym lub innym typem histologicznym raka,
- w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana).

Dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 12,5 miesiąca, nie podano wystarczających informacji, pozwalających na określenie czy różnice pomiędzy porównywanymi grupami były istotne statystycznie w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 9. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemtreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [2], [3], [5], [6].

Punkt końcowy	Okres obserwacji Mediana [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemtreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – populacja niezależnie zrewidowana	5,0	[2]	0/316 (0)	0/156 (0)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) – populacja niezależnie zrewidowana	5,0	[2]	9/316 (3)	1/156 (0,6)	RB=4,44 [0,74; 27,04]	0,18 [^] >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie (CR+PR) – populacja niezależnie zrewidowana	5,0	[2]	9/316 (3)	1/156 (0,6)	RB=4,44 [0,74; 27,04]	0,18 [^] >0,05*	-
Stabilizacja choroby (SD) – populacja niezależnie zrewidowana	5,0	[2]	218/316 (69)	92/156 (59)	RB=1,17 [1,01; 1,37]	0,039[^] <0,05*	10 [6; 114]
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja niezależnie zrewidowana	5,0	[2]	227/316 (72)	93/156 (60)	RB=1,20 [1,05; 1,41]	0,009[^] <0,05*	9 [5; 32]
Progresja choroby (PD) – populacja niezależnie zrewidowana	5,0	[2]	88/316 (28)	61/156 (39)	RR=0,71 [0,55; 0,93]	0,015[^] <0,05*	9 [5; 44]
Progresja choroby (PD) – populacja ITT	5,0	[5], [6]	173/359 (94)	113/180 (96)	RR=0,77 [0,66; 0,90]	<0,05*	7 [5; 18]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD) – populacja ITT	5,0	[2]	162/359 (45,1*)	117/180 (65,0*)	RR=0,69 [0,59; 0,81]	<0,05*	6 [4; 10]
Zgon z powodu raka płuca – populacja ITT	5,0	[2]	4/359 (1,1*)	1/180 (0,6*)	RR=2,01 [0,30; 13,31]	>0,05*	-
Zgon (ogółem) – populacja ITT	5,0	[2]	77/359 (21,4*)	46/180 (25,6*)	RR=0,84 [0,61; 1,16]	>0,05*	-

W przypadku 3 chorych (w grupie badanej n=2 i w grupie kontrolnej n=1) brak danych pozwalających na określenie czy wystąpiła odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby lub progresja choroby [2]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [2], [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy uzyskali stabilizację choroby (SD; parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na 10 osiągnie stabilizację choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy uzyskali wskaźnik kontroli choroby (CR + PR + SD; parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na 9 uzyska wskaźnik kontroli choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym odsetkiem pacjentów**, u których doszło do progresji choroby (PD) w populacji niezależnie zrewidowanej (parametr NNT wyniósł 9, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 9 nie dojdzie do progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym odsetkiem pacjentów**, u których doszło do progresji choroby (PD) w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 7 nie dojdzie do progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym odsetkiem pacjentów**, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD; parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że: 1 pacjent na 6 nie zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu progresji choroby w okresie obserwacji 5 miesięcy (mediana)),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie (PR) lub odpowiedź na leczenie (CR + PR) w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie odsetka zgonów (ogółem) i zgonów z powodu raka płuca w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana).

Tabela 10. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 n (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n (%)	RR/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zgonu**	17 (60,7*)	15 (55,6*)	RR=1,09 [0,69; 1,75]	>0,05*	-
Zakończenie leczenia z powodu zgonu^^	4* (14,3)	2* (7,4)	RR=1,93 [0,45; 8,56]	>0,05*	-
Brak progresji choroby (PD) i ukończenie udziału w badaniu	5 (17,9)	10 (37,0)	RB=0,48 [0,19; 1,17]	>0,05*	-
Odpowiedź na leczenie (CR+PR)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Stabilizacja choroby (SD)	16 (57,1)	12 (44,4)	RB=1,29 [0,76; 2,23]	>0,05*	-
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD; leczenie podtrzymujące)	16 (57,1)	12 (44,4)	RB=1,29 [0,76; 2,23]	0,3463^ >0,05*	-
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD; terapia I linii + leczenie podtrzymujące)	27* (96,4)	26* (96,3)	RB=1,00 [0,85; 1,19]	0,9791^ >0,05*	-
Progresja choroby (PD)	9 (32,1)	10 (37,0)	RR=0,87 [0,42; 1,78]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [14]. ** ang. study discontinuation. ^^ ang. treatment discontinuation.

Podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) **różnicy** w zakresie ryzyka: zakończenia udziału w badaniu z powodu zgonu, zakończenia leczenia z powodu zgonu, progresji choroby (PD), w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku.

Ponadto, podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) **różnicy** w zakresie prawdopodobieństwa: braku progresji choroby (PD) i ukończenia udziału w badaniu, stabilizacji choroby (SD) i wskaźnika kontroli choroby (CR + PR + SD) w okresie leczenia podtrzymującego, jak i od rozpoczęcia leczenia I linii.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [2], [3], [4], [10].

Punkt końcowy	Okres obserwacji Mediana [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Ukończenie >6 cykli	5,0	[4]	84*/359 (23,4)	25*/180 (13,9)	RB=1,68 [1,13; 2,55]	0,009[^] <0,05*	11 [7; 41]
Ukończenie ≥6 cykli	12,5	[3]	133*/359 (37,0)	33*/180 (18,3)	RB=2,02 [1,46; 2,85]	<0,05*	6 [4; 10]
Ukończenie ≥10 cykli	12,5	[3]	99*/359 (27,6)	21*/180 (11,7)	RB=2,36 [1,55; 3,67]	<0,05*	7 [5; 12]
Rozpoczęcie innego leczenia po rezygnacji z udziału w badaniu	5,0	[2]	116/200 (58)	78/122 (64)	RR=0,91 [0,76; 1,09]	0,35 [^] >0,05*	-

Punkt końcowy		Okres obserwacji Mediana [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Stan sprawności według kryteriów ECOG	Poprawa	5,0	[4]	25/359 (7,5)	17/180 (10,2)	RB=0,74 [0,41; 1,32]	>0,05*	-
		12,5	[10]	28*/359 (7,8)	16*/180 (9,0)	RB=0,88 [0,49; 1,57]	>0,05*	-
	Brak zmian	5,0	[4]	279*/359 (77,8)	139*/180 (77,3)	RB=1,01 [0,92; 1,12]	>0,05*	-
		12,5	[10]	274*/359 (76,2)	141*/180 (78,6)	RB=0,97 [0,89; 1,08]	>0,05*	-
	Pogorszenie	5,0	[4]	53*/359 (14,7)	23*/180 (12,6)	RR=1,16 [0,74; 1,82]	>0,05*	-
		12,5	[10]	57*/359 (16,0)	22*/180 (12,4)	RR=1,30 [0,83; 2,06]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [2], [3], [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy ukończyli >6 cykli leczenia (parametr NNT wyniósł 11, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje że 1 pacjent na 11 ukończy >6 cykli leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy ukończyli ≥ 6 cykli leczenia (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje że 1 pacjent na 6 ukończy ≥ 6 cykli leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów**, którzy ukończyli ≥ 10 cykli leczenia (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na 7 ukończy ≥ 10 cykli leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana)),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie odsetka pacjentów, którzy rozpoczęli inne leczenie po zakończeniu udziału w badaniu okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie odsetka pacjentów, u których doszło do poprawy lub pogorszenia lub nie zaszły zmiany w stanie sprawności mierzonym według kryteriów ECOG w okresie obserwacji wynoszącym 5 i 12,5 miesięcy (mediana).

Tabela 13. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 n* (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n* (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Chemioterapia	11 (39,3)	10 (37,0)	1,06 [0,54; 2,09]	>0,05	-
Radioterapia	4 (14,3)	4 (14,8)	0,96 [0,29; 3,24]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) **różnicy** w zakresie zastosowania: ≥ 1 dodatkowej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania, chemioterapii lub radioterapii, w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 5,0 miesięcy (mediana) [4] i do 19,3 miesiąca [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC Średnia \pm SD	Grupa kontrolna Placebo + BSC Średnia \pm SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Jakość życia – ocena w skali EQ-5D	[13]	0,77 \pm 0,21 [N=303]	0,79 \pm 0,18 [N=153]	-0,02 [-0,06; 0,02]	>0,05 [^] >0,05*
Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC Średnia zmiana \pm SD	Grupa kontrolna Placebo + BSC Średnia zmiana \pm SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Jakość życia – ocena w skali EQ-5D	1. cykl	[4], [13] 0,01 \pm 0,15 [N=265]	[4], [13] -0,01 \pm 0,17 [N=132]	0,02 [-0,01; 0,05]	>0,05 [^] >0,05*
	2. cykl	[4], [13] 0,0 \pm 0,19 [N=241]	[4], [13] 0,01 \pm 0,17 [N=129]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,05 [^] >0,05*
	3. cykl	[4], [13] 0,0 \pm 0,15 [N=160]	[4], [13] 0,03 \pm 0,17 [N=83]	-0,03 [-0,07; 0,01]	>0,05 [^] >0,05*
	4. cykl	[4], [13] -0,01 \pm 0,15 [N=149]	[4], [13] 0,02 \pm 0,18 [N=66]	-0,03 [-0,08; 0,02]	>0,05 [^] >0,05*

5. cykl	[4], [13]	0,01 ± 0,16 [N=108]	0,01 ± 0,22 [N=48]	0,00 [-0,06; 0,06]	>0,05^ >0,05*
6. cykl	[4], [13]	-0,02 ± 0,18 [N=98]	0,04 ± 0,14 [N=36]	-0,06 [-0,13; 0,005]	0,05^
7. cykl	[13]	0,01 ± 0,20 [N=73]	0,01 ± 0,13 [N=21]	0,00 [-0,09; 0,09]	>0,05*
8. cykl	[13]	0,01 ± 0,18 [N=64]	0,05 ± 0,15 [N=18]	-0,04 [-0,13; 0,05]	>0,05*
9. cykl	[13]	-0,03 ± 0,20 [N=48]	0,06 ± 0,18 [N=14]	-0,09 [-0,21; 0,03]	>0,05*
10. cykl	[13]	0,0 ± 0,16 [N=39]	0,08 ± 0,15 [N=11]	-0,08 [-0,19; 0,03]	>0,05*
11. cykl	[13]	-0,02 ± 0,19 [N=33]	0,04 ± 0,17 [N=8]	-0,06 [-0,20; 0,08]	>0,05*
12. cykl	[13]	-0,06 ± 0,27 [N=28]	0,06 ± 0,16 [N=8]	-0,12 [-0,32; 0,08]	>0,05*
13. cykl	[13]	-0,01 ± 0,27 [N=15]	0,0 ± 0,0 [N=3]	-0,01	-
14. cykl	[13]	0,03 ± 0,26 [N=11]	0,03 ± 0,05 [N=4]	0,00 [-0,26; 0,26]	>0,05*
15. cykl	[13]	-0,07 ± 0,34 [N=12]	0,01 ± 0,02 [N=3]	-0,08 [-0,48; 0,32]	>0,05*
16. cykl	[13]	-0,01 ± 0,36 [N=7]	0,0 ± 0,0 [N=1]	-0,01	-
17. cykl	[13]	0,32 ± 0,43 [N=3]	0,0 ± 0,0 [N=0]	0,32	-
18. cykl	[13]	0,45 ± 0,52 [N=2]	0,0 ± 0,0 [N=0]	0,45	-
30 dni po zakończeniu udziału w badaniu	[4], [13]	-0,13 ± 0,27 [N=82]	-0,09 ± 0,26 [N=51]	-0,04 [-0,13; 0,05]	>0,05^ >0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie jakości życia ocenianej na podstawie wartości wstępnych,
- **istotnym statystycznie** ($p < 0,05$) **pogorszeniem jakości życia** względem wartości początkowych, mierzonej w skali EQ-5D, po 6. (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [4]) cyklu leczenia,

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie jakości życia względem wartości początkowych, mierzonej w skali EQ-5D po: 1., 2., 3., 4., 5., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. cyklu leczenia oraz 30 dni po zakończeniu udziału w badaniu.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 5,0 miesięcy (mediana) [4] i do 19,3 miesiąca [13].

Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Pemetrekсед + BSC Średnia \pm SD	Grupa kontrolna Placebo + BSC Średnia \pm SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Jakość życia – ocena w subskali VAS w skali EQ-5D	Wartości wstępne	[13]	71,1 \pm 16,6 [N=300]	71,0 \pm 15,8 [N=148]	0,1 [-3,12; 3,32]	>0,05 [^] >0,05*
Punkt końcowy		Ref.	Grupa badana Pemetrekсед + BSC Średnia zmiana \pm SD	Grupa kontrolna Placebo + BSC Średnia zmiana \pm SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Jakość życia – ocena w subskali VAS skali EQ-5D	1. cykl	[4], [13]	1,65 \pm 9,86 [N=266]	1,42 \pm 10,2 [N=126]	0,23 [-1,88; 2,34]	>0,05 [^] >0,05*
	2. cykl	[4], [13]	1,24 \pm 11,2 [N=239]	3,15 \pm 13,0 [N=127]	-1,91 [-4,46; 0,64]	>0,05 [^] >0,05*
	3. cykl	[4], [13]	1,82 \pm 10,9 [N=162]	4,90 \pm 16,9 [N=81]	-3,08 [-6,60; 0,44]	>0,05 [^] >0,05*
	4. cykl	[4], [13]	0,69 \pm 13,1 [N=147]	6,15 \pm 16,4 [N=65]	-5,46 [-9,60; -1,32]	0,010[^] <0,05*
	5. cykl	[4], [13]	1,55 \pm 12,4 [N=107]	5,99 \pm 13,1 [N=48]	-4,44 [-8,74; -0,14]	0,044[^] <0,05*
	6. cykl	[4], [13]	3,01 \pm 12,5 [N=98]	5,76 \pm 12,9 [N=36]	-2,75 [-7,57; 2,07]	>0,05 [^] >0,05*
	7. cykl	[13]	2,70 \pm 14,5 [N=74]	3,98 \pm 10,9 [N=21]	-1,28 [-7,97; 5,41]	>0,05*
	8. cykl	[13]	4,12 \pm 14,1 [N=64]	7,58 \pm 14,8 [N=18]	-3,46 [-10,91; 3,99]	>0,05*
	9. cykl	[13]	4,19 \pm 14,2 [N=47]	7,61 \pm 16,7 [N=14]	-3,42 [-12,24; 5,40]	>0,05*
	10. cykl	[13]	5,14 \pm 15,1 [N=37]	6,23 \pm 18,7 [N=11]	-1,09 [-11,8; 9,65]	>0,05*
	11. cykl	[13]	2,58 \pm 14,7 [N=33]	0,94 \pm 15,4 [N=8]	1,64 [-9,81; 13,09]	>0,05*
	12. cykl	[13]	2,11 \pm 16,0 [N=27]	4,63 \pm 13,1 [N=8]	-2,52 [-14,69; 9,65]	>0,05*
	13. cykl	[13]	6,29 \pm 16,4 [N=14]	10,0 \pm 3,27 [N=4]	-3,71 [-20,21; 12,79]	>0,05*
	14. cykl	[13]	3,64 \pm 18,4	14,0 \pm 4,55	-10,36	>0,05*

			[N=11]	[N=4]	[-29,00; 8,28]	
	15. cykl	[13]	8,40 ± 12,9 [N=10]	12,0 ± 3,46 [N=3]	-3,60 [-18,77; 11,57]	>0,05*
	16. cykl	[13]	5,83 ± 9,99 [N=6]	15,0 ± 0,0 [N=1]	-9,17	-
	17. cykl	[13]	15,7 ± 21,1 [N=3]	0,0 ± 0,0 [N=0]	15,7	-
	18. cykl	[13]	5,0 ± 14,1 [N=2]	0,0 ± 0,0 [N=0]	5,0	-
	30 dni po zakończeniu udziału w badaniu	[4], [13]	-4,77 ± 17,3 [N=78]	-3,92 ± 16,7 [N=49]	-0,85 [-6,95; 5,25]	>0,05^ >0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie jakości życia ocenianej na podstawie wartości wstępnych,
- **istotnym statystycznie** ($p < 0,05$) **pogorszeniem jakości życia** względem wartości początkowych, mierzonej w subskali VAS skali EQ-5D, po 4. i po 5. cyklu leczenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie jakości życia względem wartości początkowych, mierzonej w subskali VAS skali EQ-5D, po: 1., 2., 3., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18. cyklu leczenia oraz 30 dni po zakończeniu udziału w badaniu.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [10].

	Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC	Grupa kontrolna Placebo + BSC	MD [95% CI]	Wartość p [^]
Jakość życia	Zdolność do poruszania się	Bd	Bd	-	0,090
	Dbłość o siebie	Bd	Bd	-	0,003
	Codzienne czynności	Bd	Bd	-	0,051
	Ból/ dyskomfort	Bd	Bd	-	0,964
	Lęk/ depresja	Bd	Bd	-	0,851
	Wskaźnik stanu zdrowia w subskali VAS skali EQ-5D	Bd	Bd	-	0,515
	Wskaźnik stanu zdrowia w skali EQ-5D	Bd	Bd	-	0,241

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [10]. Bd – brak danych.

W odniesieniu do oceny punktów końcowych z zakresu jakości życia, **istotną statystycznie różnicę** między porównywanymi grupami odnotowano jedynie w przypadku dbałości o siebie ($p=0,003$; w referencji [10] nie podano czy na korzyść grupy badanej czy kontrolnej) w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) [10].

W przypadku pozostałych punktów końcowych ocenianych w zakresie jakości życia: zdolności do poruszania się, sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, odczuwania bólu lub dyskomfortu, odczuwania lęku lub depresji, wskaźniku stanu zdrowia w subskali VAS oraz w skali EQ-5D, **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) między grupą badaną leczoną pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) i grupą kontrolną otrzymującą placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Dodatkowo, przeanalizowano charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] w celu wyłonienia czynników predykcyjnych, które wpływają na przeżycie całkowite (OS) pacjentów [5].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC; poszczególne subpopulacje pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Analizowany parametr		Grupa badana Pemetreksed + BSC – charakterystyka wyjściowa pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) analizowana w kolejnych okresach udziału w badaniu					
		0-3 miesiące N=26	>3-6 miesięcy N=61	>6-12 miesięcy N=72	>12-18 miesięcy N=62	>18-24 miesięcy N=59	>24. miesiące N=79
Wiek (lata; mediana)		61	60	59	61	63	63
Wiek (%)	<65 lat	65	79	71	61	64	58
	≥65 lat	35	21	29	39	36	42
Płeć,(%)	Mężczyźni	58	61	58	68	44	49
	Kobiety	42	39	42	32	56	51
Rasa,(%)	Biała	85	97	93	94	97	96
	Azjatycka	12	3	4	6	3	3
	Czarna	4	0	3	0	0	1
Palenie tytoniu (%)	Palący	89	90	81	76	63	68
	Niepalący	12	10	19	24	36	30
Stopień zaawansowania choroby (%)	IIIB	8	10	11	6	5	10
	IV	92	90	89	94	95	90
Typ histologiczny (%)	Gruczolakorak	81	75	92	90	86	89
	Rak wielkomórkowy	8	12	1	7	9	6
	Inny/ nieokreślony	12	13	7	3	5	5

Wyniki wskazują, że subpopulacje pacjentów z krótszym i dłuższym przeżyciem całkowitym (ponad 24 miesiące) są porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej: wieku, odsetka pacjentów w wieku <65 lat lub ≥65 lat, płci, rasy, palenia lub nie tytoniu, odsetka pacjentów z chorobą w stopniu IIIB lub IV zaawansowania, typem histologicznym raka płuca. Zatem, nie ma cech wyjściowych, które pozwoliłyby odróżnić subpopulacje pacjentów

odnoszących długoterminowe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) z leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* pemetrekse dem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) od subpopulacji pacjentów, którzy wcześniej kończą leczenie podtrzymujące z powodu progresji choroby [5].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetrekse du w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Analizowany parametr		Grupa badana Pemetrekse d + BSC – populacja pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) analizowana w kolejnych okresach udziału w badaniu, u których wystąpiły działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia w trakcie terapii I linii					
		0-3 miesiące N (%)	>3-6 miesięcy N (%)	>6-12 miesięcy N (%)	>12-18 miesięcy N (%)	>18-24 miesięcy N (%)	>24. Miesiące N (%)
Działania niepożądane hematologiczne	Ogółem	7 (1,9)	7 (1,9)	11 (3,1)	11 (3,1)	4 (1,1)	12 (3,3)
	Anemia	4 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	4 (1,1)
	Neutropenia	3 (0,8)	6 (1,7)	9 (2,5)	8 (2,2)	2 (0,6)	7 (1,9)
	Leukocytopenia	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	2 (0,6)
	Thrombocytopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)
	Gorączka neutropeniczna	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)
Działania niepożądane niehematologiczne	Nudności	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,1)	3 (0,8)	3 (0,8)
	Zmęczenie	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,6)	0 (0)
	Wymioty	3 (0,9)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	6 (1,7)	2 (0,6)
	Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
	Niewydolność nerek	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N – liczba pacjentów w grupie.

Wyniki powyższej analizy wskazują, że subpopulacje pacjentów z krótszym i dłuższym przeżyciem całkowitym (OS) z podobną częstością doświadczali działań niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia, podobnie jak w przypadku działań niepożądanych w 1.-2. stopniu nasilenia [5].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetrekseid + BSC n*/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n*/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]	
Przeżyte całkowite (OS) w kolejnych odstępach czasu	Subpopulacja pacjentów z odpowiedzią na leczenie (CR+PR) po I linii terapii	0-1,5 miesiąca	2*/6 (33)	2*/4 (50)	0,67 [0,16; 2,93]	>0,05	-
		>1,5-3 miesiący	11*/20 (55)	5*/7 (71)	0,77 [0,43; 1,65]	>0,05	-
		>3-6 miesiący	26*/61 (43)	15*/38 (40)	1,08 [0,67; 1,79]	>0,05	-
		>6-12 miesiący	31*/72 (43)	20*/53 (38)	1,14 [0,75; 1,78]	>0,05	-
		>12-18 miesiący	23*/62 (37)	9*/29 (31)	1,20 [0,66; 2,31]	>0,05	-
		>18-24 miesiący	29*/59 (49)	12*/26 (46)	1,06 [0,68; 1,81]	>0,05	-
		>24 miesiący	37*/79 (47)	12*/23 (52)	0,90 [0,60; 1,49]	>0,05	-
	Subpopulacja pacjentów ze stabilizacją choroby (SD) po I linii terapii	0-1,5 miesiąca	4*/6 (67)	2*/4 (50)	1,33 [0,47; 4,80]	>0,05	-
		>1,5-3 miesiący	6*/20 (30)	2*/7 (29)	1,05 [0,33; 4,11]	>0,05	-
		>3-6 miesiący	31*/61 (51)	19*/38 (50)	1,02 [0,69; 1,55]	>0,05	-
		>6-12 miesiący	41*/72 (57)	30*/53 (57)	1,01 [0,74; 1,39]	>0,05	-
		>12-18 miesiący	39*/62 (63)	19*/29 (66)	0,96 [0,71; 1,38]	>0,05	-
		>18-24 miesiący	29*/59 (49)	13*/26 (50)	0,98 [0,64; 1,62]	>0,05	-
		>24 miesiący	40*/79 (51)	10*/23 (44)	1,16 [0,74; 2,05]	>0,05	-
	Subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 0 według kryteriów ECOG	0-1,5 miesiąca	1*/6 (17)	2*/4 (50)	0,33 [0,05; 1,99]	>0,05	-
		>1,5-3 miesiący	3*/20 (15)	2*/7 (29)	0,53 [0,13; 2,39]	>0,05	-
		>3-6 miesiący	16*/61 (26)	8*/38 (21)	1,25 [0,61; 2,64]	>0,05	-
		>6-12 miesiący	24*/72 (33)	19*/53 (36)	0,93 [0,58; 1,52]	>0,05	-
		>12-18 miesiący	16*/62 (26)	11*/29 (38)	0,68 [0,37; 1,29]	>0,05	-
		>18-24 miesiący	20*/59 (34)	8*/26 (31)	1,10 [0,59; 2,23]	>0,05	-
		>24 miesiący	33*/79 (42)	10*/23 (44)	0,96 [0,59; 1,72]	>0,05	-
Subpopulacja pacjentów	0-1,5 miesiąca	5*/6 (83)	2*/4 (50)	1,67 [0,68; 5,73]	>0,05	-	

ze stanem sprawności 1 według kryteriów ECOG	>1,5-3 miesiący	16*/20 (80)	5*/7 (71)	1,12 [0,73; 2,28]	>0,05	-
	>3-6 miesiący	45*/61 (74)	29*/38 (76)	0,97 [0,77; 1,25]	>0,05	-
	>6-12 miesiący	48*/72 (67)	33*/53 (62)	1,07 [0,83; 1,42]	>0,05	-
	>12-18 miesiący	46*/62 (74)	18*/29 (62)	1,20 [0,90; 1,73]	>0,05	-
	>18-24 miesiący	39*/59 (66)	18*/26 (69)	0,95 [0,71; 1,37]	>0,05	-
	>24 miesiący	46*/79 (58)	13*/23 (57)	1,03 [0,72; 1,63]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w subpopulacjach pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CR + PR) lub stabilizację choroby (SD) po ukończeniu I linii terapii oraz w subpopulacjach pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 według kryteriów ECOG w poszczególnych, analizowanych okresach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*.

Ponadto, **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** w zakresie przeżycia całkowitego (OS) między subpopulacjami pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CR + PR) po ukończeniu I linii terapii, w porównaniu do tych, którzy osiągnęli stabilizację choroby (SD) po ukończeniu I linii terapii, w grupie badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) ($p = 0,950$) i w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) ($p = 0,676$) [9].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC Średnia [mediana; zakres]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Średnia [mediana; zakres]	MD*	Wartość p
Przeżycie całkowite (OS)	Liczba przyjętych cykli w leczeniu podtrzymującym w subpopulacji pacjentów z odpowiedzią na leczenie (CR+PR) po I linii terapii	8,5 [6; 0 – 44] [N=159]	4,7 [4; 0 – 38] [N=75]	3,8	-
	Liczba przyjętych cykli w leczeniu podtrzymującym w subpopulacji pacjentów ze stabilizacją choroby (SD) po I linii terapii	7,5 [4; 0 – 37] [N=190]	5,1 [4; 0 – 36] [N=95]	2,4	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

W okresie leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* subpopulacja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CR + PR) po ukończeniu I linii terapii, przyjęła średnio nieco więcej cykli leczenia pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) od subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) po ukończeniu I linii terapii. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) średnie różnice były nieco mniejsze [5], [9] (brak możliwości obliczenia istotności statystycznej pomiędzy grupami ze względu na niewystarczające dane).

Ponadto, pacjenci z grupy badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) ukończyli nieco więcej cykli leczenia w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [9] (brak możliwości obliczenia istotności statystycznej pomiędzy grupami ze względu na niewystarczające dane).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między redukcją rozmiaru guza po ukończeniu leczenia I linii i czasem przeżycia całkowitego (OS) pacjentów (współczynnik korelacji $r = -0,019$, $p = 0,674$). Zatem, odpowiedź na leczenie I linii nie jest predykatorem czasu przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z NDRP poddanych terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [5], [9].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%*)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%*)	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)	Subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 0 wg kryteriów ECOG	74/113 (65,5)	46/60 (76,7)	0,85 [0,71; 1,05]	>0,05	-
	Subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 1 wg kryteriów ECOG	181/245 (73,9)	93/118 (78,8)	0,94 [0,84; 1,07]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS), bez względu na stan sprawności według kryteriów ECOG – 0 lub 1 w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Tabela 22. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 0 według kryteriów ECOG	17,2 [14,2; 22,7] [N=113]	12,9 [9,8; 15,8] [N=60]	0,64 [0,44; 0,92]	0,059 [^]
	Subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 1 według kryteriów ECOG	12,9 [11,8; 15,3] [N=245]	10,7 [8,7; 12,3] [N=118]	0,78 [0,60; 1,00]	0,121 [^] >0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [5].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów ze stanem sprawności 0 oraz 1 według kryteriów ECOG, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Dodatkowa analiza wykazała, że w grupie badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 0 według kryteriów ECOG uzyskała **istotnie statystycznie** ($p=0,023$) **dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS)** w porównaniu do subpopulacji pacjentów ze stanem sprawności 1 według kryteriów ECOG [5]. Natomiast, w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) subpopulacja pacjentów ze stanem sprawności 0 według kryteriów ECOG uzyskała **podobny** ($p=0,423$) **czas przeżycia całkowitego (OS)** w porównaniu do subpopulacji pacjentów ze stanem sprawności 1 według kryteriów ECOG [5].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)*	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)*	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]
Przeżycie całkowite (OS)	Subpopulacja pacjentów, która rozpoczęła leczenie podtrzymujące <7 dni od zakończenia leczenia I linii	159/230 (69,1)	104/133 (78,2)	0,88 [0,78; 1,01]	>0,05	-
	Subpopulacja pacjentów, która rozpoczęła leczenie podtrzymujące ≥7 dni (ale ≤30) od zakończenia leczenia I linii	95/127 (74,8)	36/45 (80,0)	0,94 [0,79; 1,15]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w odsetku pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS), zarówno tych rozpoczynających leczenie podtrzymujące przed upływem 7 dni od zakończenia terapii I linii, jak i tych rozpoczynających leczenie podtrzymujące w okresie 7-29 dni po zakończeniu terapii I linii w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Tabela 24. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [5].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Subpopulacja pacjentów, która rozpoczęła leczenie podtrzymujące <7 dni od zakończenia leczenia I linii	17,0 [15,61; 19,1] [N=230]	14,2 [12,9; 17,9] [N=133]	0,74 [0,58; 0,95]	<0,05
	Subpopulacja pacjentów, która rozpoczęła leczenie podtrzymujące ≥7 dni (ale ≤30) od zakończenia leczenia I linii	16,3 [15,1; 20,9] [N=127]	12,9 [10,6; 15,5] [N=45]	0,74 [0,50; 1,09]	>0,05

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie podtrzymujące przed upływem 7 dni od zakończenia terapii I linii,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie podtrzymujące w okresie 7-29 dni po zakończeniu terapii I linii,

w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Dodatkowo, mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) **nie różniła się istotnie statystycznie** w grupie badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) między subpopulacjami pacjentów rozpoczynających leczenie podtrzymujące <7 dni lub ≥7 dni (ale ≤30 dni) od zakończenia leczenia I linii ($p = 0,7685$). Podobne wyniki ($p = 0,3934$) uzyskano w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [5].

Podsumowując, jedynie stan sprawności według kryteriów ECOG oraz okres od zakończenia terapii I linii do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego okazały się czynnikami predykcyjnymi dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z NDRP stosujących pemetreksed w ramach terapii podtrzymującej. Pozostałe analizowane parametry (charakterystyka wyjściowa pacjentów, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii I linii, odpowiedź na leczenie I linii, liczba

przyjętych cykli leczenia podtrzymującego) nie wpływały istotnie na przeżycie całkowite (OS) pacjentów.

Subpopulacja pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w wieku ≥ 70 lat i < 70 lat

Subpopulacja pacjentów w wieku ≥ 70 lat objęła 92 osoby, a subpopulacja w wieku < 70 lat objęła 447 osób. Starsi pacjenci otrzymali średnio 7,4 cykli (zakres: 1 - 36) leczenia pemtreksedem i 4,5 cykli placebo, a młodsi otrzymali średnio 8,0 cykli (zakres: 1 - 44) leczenia pemtreksedem i 5,1 cykli placebo. Wysokość dawki w starszej grupie wiekowej wyniosła 91%, a w młodszej grupie wiekowej 94% dawki zaplanowanej [11].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna (ciągle punkty końcowe) pemtreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP w wieku ≥ 70 lat i < 70 lat; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [11].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemtreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas przeżycia całkowitego (OS)	≥ 70 lat (n=92)	13,7 [10,4; 19,4]	12,1 [8,4; 16,9]	0,89 [0,55; 1,40]	>0,05
	< 70 lat (n=447)	13,9 [12,5; 16,1]	10,8 [9,5; 12,9]	0,75 [0,60; 0,95]	0,015

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [11].

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemtreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w subpopulacji pacjentów w wieku < 70 lat,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 70 lat.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP w wieku ≥ 70 lat i < 70 lat [11].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC % [95% CI]	Grupa kontrolna Placebo + BSC % [95% CI]	RB*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
1-roczone przeżycie	≥ 70 lat (n=92)	60 [45; 71]	52 [36; 66]	1,2	-	-
	< 70 lat (n=447)	58 [52; 63]	43 [35; 52]	1,3	-	-
2-letnie przeżycie	≥ 70 lat (n=92)	34 [21; 47]	28 [15; 43]	1,2	-	-
	< 70 lat (n=447)	31 [26; 37]	19 [13; 27]	1,6	-	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) wiąże się z większym odsetkiem pacjentów z 1-rocznym i 2-letnim przeżyciem, w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej, w obu grupach wiekowych (≥ 70 lat i < 70 lat) [11].

ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMETREKSEDU

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych [2], [3], [4], [5] do badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13]. W przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniono dane z prezentacji [6] oraz doniesień konferencyjnych [7], [10], [12] i wyników z rejestru badań klinicznych [13].

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej [14] do badania [14]-[15].

Działania niepożądane definiowano i klasyfikowano w oparciu o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC-AE) wersja 3.0. w obu badaniach [2], [14].

Ze względu na różnice w okresie obserwacji nie przeprowadzono agregacji danych z badań [1]-[13] i [14]-[15] w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których wystąpiły: działania niepożądane (ogółem i ciężkie) oraz działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem (ogółem i ciężkie). W badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] przedstawiono dane z okresu obserwacji wynoszącego 5,0 miesiące (mediana) i 12,5 miesiąca (mediana) oraz 7 miesięcy (zebranych w okresie od 1 lipca 2010 roku do 7 lutego 2011 roku), 19,3 lub 49,7 miesięcy, a w badaniu [14]-[15] z okresu obserwacji wynoszącego około 1 roku. Ponadto, w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] przedstawiono dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych w różnych stopniach nasilenia prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, a w badaniu [14]-[15] przedstawiono dane dotyczące wystąpienia działań niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia oraz niezależnie od nasilenia.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) penietreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [2], [3], [4], [5], [6], [7], [13].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	5,0 (mediana)	[2], [4]	33 (9,2)	7 (3,9)	2,36 [1,10; 5,16]	<0,05*	18 [10; 142]
	7	[3]	65 (18)	12 (7)	2,72 [1,53; 4,89]	<0,05*	8 [5; 17]
	12,5 (mediana)	[10]	70* (19,5)	15* (8,3)	2,34 [1,40; 3,97]	<0,05*	8 [5; 19]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem	5,0 (mediana)	[2]	19 (5)	6 (3)	1,59 [0,67; 3,82]	0,39^ >0,05*	-
	7	[3]	43 (12)	8 (4)	2,69 [1,33; 5,56]	<0,05*	13 [8; 38]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych	12,5 (mediana)	[10]	24* (6,7)	5* (2,8)	2,41 [0,97; 6,04]	>0,05*	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem	12,5 (mediana)	[10]	12* (3,3)	3* (1,7)	2,01 [0,62; 6,57]	>0,05*	-
Zgon z powodu działań niepożądanych	5,0 (mediana)	[2]	2 (0,6*)	1 (0,6*)	1,00 [0,13; 7,63]	>0,05*	-
	7	[3]	4/359 (1)	1/180 (0,6)	2,01 [0,30; 13,31]	>0,05	-
Zgon z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem	5,0 (mediana)	[2]	1 (0,3*)	1 (0,6*)	0,50 [0,05; 4,79]	>0,05*	-
	7	[3]	1 (0,3)	2 (1)	0,25 [0,03; 1,90]	>0,05*	-
Ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	Ogółem	[5], [6], [7]	32* (8,9)	5* (2,8)	3,21 [1,32; 7,90]	<0,05*	16 [9; 52]
	Anemia	[2]	8 (2)	0 (0)	Peto OR=4,58 [1,04; 20,09]	<0,05*	44 [23; 836]
	Gorączka neutropeniczna	[2]	5 (1)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,70; 29,32]	>0,05*	-
Ciężkie działania niepożądane	19,3	[13]	68* (18,9)	22* (12,2)	1,55 [1,003; 2,43]	<0,05*	14 [7; 2520]
	49,7	[13]	94* (26,2)	36* (20,0)	1,57 [0,66; 3,73]	>0,05*	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane	19,3	[13]	215* (59,9)	91* (50,6)	1,18 [1,01; 1,41]	<0,05*	10 [5; 220]
	49,7	[13]	271 (75,5)	112 (62,2)	1,21 [1,07; 1,39]	<0,05*	7 [4; 19]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem) i poszczególnych ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem – anemii, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) i rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 19,3 miesiąca od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 49,7 miesiąca od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem oraz wystąpienia: zgonu z powodu działań niepożądanych i zgonu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem – gorączki neutropenicznej, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),

- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych i zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych (ogółem) i ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 49,7 miesiąca od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że 1 chory na:

- 18 pacjentów zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- 8 pacjentów zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy i 12,5 miesiąca (mediana),
- 13 pacjentów zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy,
- 16 pacjentów doświadczy ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- 44 pacjentów doświadczy ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, takich jak anemia w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- 14 pacjentów doświadczy ciężkich działań niepożądanych (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym do 19,3 miesiąca,
- 10 pacjentów doświadczy działań niepożądanych (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym do 19,3 miesiąca,
- 7 pacjentów doświadczy działań niepożądanych (ogółem) w okresie obserwacji wynoszącym do 49,7 miesiąca.

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 n (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
≥1 działanie niepożądane w trakcie terapii	12 (42,9)	9 (33,3)	1,29 [0,66; 2,57]	>0,05	-
≥1 działanie niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4. w trakcie terapii	5 (17,9)	5 (18,5)	0,96 [0,33; 2,83]	>0,05	-
≥1 ciężkie działanie niepożądane w trakcie terapii	1 (3,6)	1 (3,7)	0,96 [0,10; 8,97]	>0,05	-
≥1 działanie niepożądane w trakcie terapii prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	4 (14,3*)	1 (3,7)	3,86 [0,63; 24,92]	>0,05	-
≥1 ciężkie działanie niepożądane w trakcie terapii prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zgon z powodu działań niepożądanych	1/28 (3,6)	1/27 (3,7)	0,96 [0,10; 8,97]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: ≥1 działania niepożądanego w trakcie terapii, ≥1 działania niepożądanego w stopniu nasilenia 3.-4. w trakcie terapii, ≥1 ciężkiego działania niepożądanego w trakcie terapii, ≥1 działania niepożądanego w trakcie terapii prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, ≥1 ciężkiego działania niepożądanego w trakcie terapii prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, zgonu z powodu działań niepożądanych, w okresie obserwacji około 1 roku.

Leczenie podtrzymujące - działania niepożądane w stopniu nasilenia 1.-5.

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; działania niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 n (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Duszność	2 (7,1)	4 (14,8)	0,48 [0,11; 2,08]	>0,05	-
Anemia	3 (10,7)	1 (3,7)	2,89 [0,44; 19,61]	>0,05	-
Ból klatki piersiowej	3 (10,7)	3 (11,1)	0,96 [0,24; 3,90]	>0,05	-
Neutropenia	2 (7,1)	0 (0)	Peto OR=7,40 [0,45; 121,47]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	2 (7,1)	1 (3,7)	1,93 [0,27; 14,30]	>0,05	-
Zmęczenie	1 (3,6)	2 (7,4)	0,48 [0,07; 3,50]	>0,05	-
Nudności	2 (7,1)	0 (0)	Peto OR=7,40 [0,45; 121,47]	>0,05	-
Wymioty	2 (7,1)	0 (0)	Peto OR=7,40 [0,45; 121,47]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: duszności, anemii, bólu w klatce piersiowej, neutropenii, zaburzeń w poziomie aminotransferazy alaninowej (ALT), zmęczenia, nudności, wymiotów, definiowanych jako działania niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia, w okresie obserwacji około 1 roku.

Leczenie podtrzymujące - działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4.; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 n (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Duszność	0 (0)	1 (3,7)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,58]	>0,05	-
Anemia	2 (7,1)	1 (3,7)	1,93 [0,27; 14,30]	>0,05	-
Ból klatki piersiowej	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Neutropenia	2 (7,1)	0 (0)	Peto OR=7,40 [0,45; 121,47]	>0,05	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	0 (0)	1 (3,7)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,58]	>0,05	-
Zmęczenie	0 (0)	1 (3,7)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,58]	>0,05	-
Nudności	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Wymioty	0 (0)	0 (0)	-	-	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: duszności, anemii, bólu w klatce piersiowej, neutropenii, zaburzeń w poziomie aminotransferazy alaninowej (ALT), zmęczenia, nudności, wymiotów, definiowanych jako działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4., w okresie obserwacji około 1 roku.

Leczenie I linii + leczenie podtrzymujące - działania niepożądane w stopniu nasilenia 1.-5.

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; działania niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=28 n (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Wymioty	11 (39,3)	8 (29,6)	1,33 [0,64; 2,80]	>0,05	-
Zmęczenie	5 (17,9)	8 (29,6)	0,60 [0,23; 2,54]	>0,05	-
Utrata apetytu	8 (28,6)	5 (18,5)	1,54 [0,60; 4,06]	>0,05	-
Anemia	6 (21,4)	6 (22,2)	0,96 [0,37; 2,54]	>0,05	-
Kaszel	3 (10,7)	4 (14,8)	0,72 [0,19; 2,66]	>0,05	-
Duszność	3 (10,7)	5 (18,5)	0,58 [0,16; 1,99]	>0,05	-
Nudności	6 (21,4)	4 (14,8)	1,45 [0,49; 4,39]	>0,05	-
Ból klatki piersiowej	6 (21,4)	3 (11,1)	1,93 [0,59; 6,57]	>0,05	-
Neutropenia	4 (14,3)	5 (18,5)	0,77 [0,24; 2,41]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: wymiotów, zmęczenia, utraty apetytu, anemii, kaszlu, duszności, nudności, bólu w klatce piersiowej, neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia, w okresie obserwacji około 1 roku.

Leczenie I linii + leczenie podtrzymujące - działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4.; okres obserwacji około 1 roku [14].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetrexed + BSC N=28 n (%)	Grupa kontrolna BSC N=27 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]
Wymioty	0 (0)	1 (3,7)^	Peto OR=0,13 [0,003; 6,58]	>0,05	-
Zmęczenie	1 (3,6)^	1 (3,7)	0,96 [0,10; 8,97]	>0,05	-
Utrata apetytu	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Anemia	2 (7,1)^	3 (11,1)^	0,64 [0,14; 3,01]	>0,05	-
Kaszel	0 (0)	0 (0)	-	>0,05	-
Duszność	0 (0)	1 (3,7)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,58]	>0,05	-
Nudności	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Ból klatki piersiowej	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Neutropenia	3 (10,7)^	3 (11,1)^	0,96 [0,24; 3,90]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ działania niepożądane uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: wymiotów, zmęczenia, utraty apetytu, anemii, kaszlu, duszności, nudności, bólu w klatce piersiowej, neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4., w okresie obserwacji około 1 roku.

Działania niepożądane w stopniu nasilenia 1.-5. prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP – działania niepożądane w stopniu nasilenia 1.-5. prawdopodobnie związane z zastosowanymi leczeniem; okres obserwacji 5,0 miesiące (mediana) [2].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetrexed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
≥1 działanie niepożądane (badania laboratoryjne - ogółem)	86 (24)	12 (7)	3,59 [2,06; 6,39]	≤0,05^ <0,05*	5 [4; 8]

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Anemia	50 (14)	8 (4)	3,13 [1,56; 6,41]	≤0,05 [^] <0,05*	10 [7; 22]
Neutropenia	30 (8)	1 (<1)	15,04 [2,65; 86,97]	≤0,05 [^] <0,05*	12 [8; 21]
Leukopenia	13 (4)	0 (0)	Peto OR=4,64 [1,45; 14,90]	≤0,05 [^] <0,05*	27 [16; 66]
Trombocytopenia	11 (3)	1 (<1)	5,52 [0,93; 33,14]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	9 (3)	1 (<1)	4,51 [0,75; 27,47]	>0,05 [^] >0,05*	-
≥1 działanie niepożądane (ogółem)	146 (41)	49 (27)	1,49 [1,15; 1,97]	≤0,05 [^] <0,05*	7 [4; 20]
Zmęczenie (osłabienie, marazm, apatia)	59 (16)	19 (11)	1,56 [0,97; 2,53]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nudności	39 (11)	4 (2)	4,89 [1,87; 13,02]	≤0,05 [^] <0,05*	11 [7; 22]
Wymioty	21 (6)	3 (2)	3,51 [1,14; 10,97]	≤0,05 [^] <0,05*	23 [13; 162]
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	18 (5)	4 (2)	2,26 [0,82; 6,31]	>0,05 [^] >0,05*	-
Obrzęk	17 (5)	6 (3)	1,42 [0,59; 3,46]	>0,05 [^] >0,05*	-
Jadłowstręt	14 (4)	2 (1)	3,51 [0,91; 13,77]	>0,05 [^] >0,05*	-
Ból	13 (4)	3 (2)	2,17 [0,68; 7,06]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zakażenie	12 (3)	3 (2)	2,01 [0,62; 6,57]	>0,05 [^] >0,05*	-
Biegunka	10 (3)	3 (2)	1,67 [0,50; 5,59]	>0,05 [^] >0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	10 (3)	10 (6)	0,50 [0,22; 1,16]	>0,05 [^] >0,05*	-
Łzawienie	9 (3)	1 (<1)	4,51 [0,75; 27,47]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zaparcia	8 (2)	5 (3)	0,80 [0,28; 2,31]	>0,05 [^] >0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: ≥ 1 działania niepożądanego z zakresu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (ogółem), anemii, neutropenii, leukopenii, ≥ 1 działania niepożądanego (ogółem), nudności, wymiotów, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 1.-5.,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: trombocytopenii, zaburzeń poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), zmęczenia (osłabienia, marazmu, apatii), zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, obrzęku, jadłowstrętu, bólu, zakażenia, biegunki, neuropatii sensorycznej, łzawienia, zaparć, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 1.-5.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 5 pacjentów wystąpi ≥ 1 działanie niepożądane z zakresu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (ogółem),
 - 10 pacjentów wystąpi anemia,
 - 12 pacjentów wystąpi neutropenia,
 - 27 pacjentów wystąpi leukopenia,
 - 7 pacjentów wystąpi ≥ 1 działanie niepożądane (ogółem),
 - 11 pacjentów wystąpią nudności,
 - 23 pacjentów wystąpią wymioty,
- w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana).

Działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP – działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n* (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n* (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Zmęczenie	32 (8,9)	10 (5,6)	1,60 [0,82; 3,17]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nudności	32 (8,9)	2 (1,1)	8,02 [2,17; 30,14]	<0,05 [^] <0,05*	12 [8; 23]
Anemia	15 (4,2)	2 (1,1)	3,76 [0,98; 14,68]	>0,05 [^] >0,05*	-
Obrzęk	15 (4,2)	6 (3,3)	1,25 [0,51; 3,09]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	14 (3,9)	2 (1,1)	3,51 [0,91; 13,77]	>0,05 [^] >0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	16 (4,5)	9 (5,0)	0,89 [0,41; 1,95]	>0,05 [^] >0,05*	-
Neutropenia	7 (1,9)	0 (0)	Peto OR=4,56 [0,94; 22,15]	>0,05 [^] >0,05*	-
Leukopenia	5 (1,4)	0 (0)	Peto OR=4,54 [0,70; 29,32]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	3 (0,8)	0 (0)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,94]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zaburzenia czynności nerek	11 (3,1)	3 (1,7)	1,84 [0,56; 6,08]	>0,05 [^] >0,05*	-
Wysypka	8 (2,2)	4 (2,2)	1,00 [0,33; 3,10]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zapalenie spojówek	2 (0,6)	0 (0)	Peto OR=4,50 [0,24; 85,24]	>0,05 [^] >0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [23].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia nudności definiowanych jako działanie niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w 1. stopniu nasilenia (parametr NNH wyniósł 12, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 12 pacjentów wystąpią nudności w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesięcy (mediana)),

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zmęczenia, anemii, obrzęku, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, neuropatii sensorycznej, neutropenii, leukopenii, zaburzeń poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), zaburzeń czynności nerek, wysypki, zapalenia spojówek, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w 1. stopniu nasilenia.

Działania niepożądane w 2. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP – działania niepożądane w 2. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n* (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n* (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Zmęczenie	35 (9,7)	9 (5,0)	1,95 [0,98; 3,93]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nudności	21 (5,8)	2 (1,1)	5,26 [1,40; 20,14]	<0,05 [^] <0,05*	21 [12; 68]
Anemia	36 (10,0)	6 (3,3)	3,01 [1,34; 6,88]	<0,05 [^] <0,05*	14 [9; 45]
Obrzęk	13 (3,6)	0 (0)	Peto OR=4,64 [1,45; 14,90]	<0,05 [^] <0,05*	27 [16; 66]
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	8 (2,2)	2 (1,1)	2,01 [0,49; 8,30]	>0,05 [^] >0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	2 (0,6)	2 (1,1)	0,50 [0,09; 2,83]	>0,05 [^] >0,05*	-
Neutropenia	13 (3,6)	1 (0,6)	6,52 [1,11; 38,81]	<0,05 [^] <0,05*	32 [17; 317]
Leukopenia	6 (1,7)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,83; 25,03]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	6 (1,7)	1 (0,6)	3,01 [0,48; 18,97]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zaburzenia czynności nerek	14 (3,9)	1 (0,6)	7,02 [1,20; 41,64]	>0,05 [^]	-
Wysypka	2 (0,6)	0 (0)	Peto OR=4,50 [0,24; 85,24]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zapalenie spojówek	3 (0,8)	0 (0)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,94]	>0,05 [^] >0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [10].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia nudności, anemii, obrzęku, neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w 2. stopniu nasilenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: nudności i anemii (na podstawie obliczeń autorów niniejszego opracowania), zmęczenia, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, neuropatii sensorycznej, leukopenii, zaburzeń poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), zaburzeń czynności nerek (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [10]), wysypki, zapalenia spojówek, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w 2. stopniu nasilenia.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 21 pacjentów wystąpią nudności,
- 14 pacjentów wystąpi anemia,
- 27 pacjentów wystąpi obrzęk,
- 32 pacjentów wystąpi neutropenia,

w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Działania niepożądane w stopniu nasilenia 1.-2. prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP – działania niepożądane w stopniu nasilenia 1.-2. prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji 5 miesięcy (mediana) [4] i 7 miesięcy [3].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetrexed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Anemia	5,0 (mediana)	[4]	34 (9,5)	7 (3,9)	2,44 [1,13; 5,31]	0,024[^] <0,05*	17 [10; 103]
	7	[3]	42* (11,7)	8* (4,4)	2,63 [1,29; 5,43]	≤0,05[^] <0,05*	13 [8; 42]
Neutropenia	5,0 (mediana)	[4]	17 (4,7)	1 (0,6)	8,52 [1,47; 50,14]	0,009[^] <0,05*	23 [14; 74]
	7	[3]	18* (5,0)	1* (0,6)	9,03 [1,56; 52,97]	≤0,05[^] <0,05*	22 [13; 62]
Leukopenia	7	[3]	10* (2,8)	0* (0)	Peto OR=4,60 [1,22; 17,33]	≤0,05[^] <0,05*	35 [19; 148]
Trombocytopenia	7	[3]	8* (2,2)	0* (0)	Peto OR=4,58 [1,04; 20,09]	>0,05 [^]	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	7	[3]	9* (2,5)	1* (0,6)	4,51 [0,75; 27,47]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	7	[3]	9* (2,5)	0* (0)	Peto OR=4,59 [1,14; 18,54]	≤0,05[^] <0,05*	39 [21; 252]
Nieprawidłowy poziom kreatyniny	5,0 (mediana)	[4]	1* (0,3)	1* (0,6)	0,50 [0,05; 4,79]	>0,05*	-
	7	[3]	10* (2,8)	2* (1,1)	2,51 [0,63; 10,13]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zmęczenie (osłabienie, marazm, apatia)	5,0 (mediana)	[4]	44 (12)	18 (10)	1,23 [0,74; 2,06]	>0,05 [^] >0,05*	-
	7	[3]	63* (17,5)	19* (10,6)	1,66 [1,04; 2,69]	≤0,05[^] <0,05*	14 [7; 166]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemtreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Nudności	5,0 (mediana)	[4]	38 (10,6)	4 (2,2)	4,76 [1,82; 12,70]	<0,001 [^] <0,05*	11 [8; 23]
	7	[3]	48* (13,4)	4* (2,2)	6,02 [2,32; 15,90]	≤0,05 [^] <0,05*	8 [6; 14]
Wymioty	5,0 (mediana)	[4]	21 (5,8)	3 (1,7)	3,51 [1,14; 10,97]	0,027 [^] <0,05*	23 [13; 162]
	7	[3]	27* (7,5)	2* (1,1)	6,77 [1,82; 25,60]	≤0,05 [^] <0,05*	15 [10; 33]
Obrzęk	5,0 (mediana)	[4]	17 (5)	6 (3)	1,42 [0,59; 3,46]	>0,05 [^] >0,05*	-
Obrzęk kończyn	7	[3]	24* (6,7)	6* (3,3)	2,01 [0,86; 4,72]	>0,05 [^] >0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	5,0 (mediana)	[4]	9 (3)	9 (5)	0,50 [0,21; 1,21]	>0,05 [^] >0,05*	-
	7	[3]	19* (5,3)	11* (6,1)	0,87 [0,43; 1,76]	>0,05 [^] >0,05*	-
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	5,0 (mediana)	[4]	17 (5)	4 (2)	2,13 [0,77; 5,99]	>0,05 [^] >0,05*	-
	7	[3]	16* (4,5)	2* (1,1)	4,01 [1,05; 15,59]	≤0,05 [^] <0,05*	29 [16; 588]
Jadłowstręt	5,0 (mediana)	[4]	13 (4)	2 (1)	3,26 [0,84; 12,86]	>0,05 [^] >0,05*	-
	7	[3]	16* (4,5)	2* (1,1)	4,01 [1,05; 15,59]	≤0,05 [^] <0,05*	29 [16; 588]
Biegunka	5,0 (mediana)	[4]	10 (3)	3 (2)	1,67 [0,50; 5,59]	>0,05 [^] >0,05*	-
	7	[3]	15* (4,2)	4* (2,2)	1,88 [0,67; 5,35]	>0,05 [^]	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetrexed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
						>0,05*	
Zaburzenia filtracji kłębuszkowej	5,0 (mediana)	[4]	6* (1,7)	3* (1,7)	1,00 [0,28; 3,63]	>0,05*	-
	7	[3]	15* (4,2)	3* (1,7)	2,51 [0,79; 8,03]	>0,05^ >0,05*	-
Łzawienie	5,0 (mediana)	[4]	9 (3)	1 (0,6)	4,51 [0,75; 27,47]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	15* (4,2)	1* (0,6)	7,52 [1,29; 44,47]	≤0,05^ <0,05*	27 [15; 120]
Ból	5,0 (mediana)	[4]	11 (3)	3 (2)	1,84 [0,56; 6,08]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	15* (4,2)	4* (2,2)	1,88 [0,67; 5,35]	>0,05^ >0,05*	-
Gorączka bez neutropenii	7	[3]	10* (2,8)	0* (0)	Peto OR=4,60 [1,22; 17,33]	≤0,05^ <0,05*	35 [19; 148]
Zaparcia	5,0 (mediana)	[4]	8 (2)	5 (3)	0,80 [0,28; 2,31]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	9* (2,5)	5* (2,8)	0,90 [0,32; 2,54]	>0,05^ >0,05*	-
Zespół suchego oka	7	[3]	8* (2,2)	0* (0)	Peto OR=4,58 [1,04; 20,09]	>0,05^	-
Wysypka/ łuszczenie, łysienie, świąd	5,0 (mediana)	[4]	12* (3,3)	11* (6,1)	0,55 [0,25; 1,19]	>0,05*	-
Wysypka, łuszczenie	7	[3]	5* (1,4)	0* (0)	Peto OR=4,54 [0,70; 29,32]	>0,05^ >0,05*	-
Gorączka neutropeniczna	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [3], [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: anemii, neutropenii, nudności, wymiotów, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 1.-2., w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: anemii, neutropenii, leukopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST), zmęczenia (osłabienia, marazmu, apatii), nudności, wymiotów, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, jadłowstrętu, łzawienia, gorączki bez neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 1.-2., w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: nieprawidłowego poziomu kreatyniny, zmęczenia, obrzęku, neuropatii sensorycznej, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, jadłowstrętu, biegunki, zaburzeń filtracji kłębuszkowej, łzawienia, bólu, zaparć, wysypki/ łuszczenia/ łysienia/ świądu, gorączki neutropenicznej, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 1.-2., w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: trombocytopenii (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowego poziomu kreatyniny, obrzęku kończyn, neuropatii sensorycznej, biegunki, zaburzeń filtracji kłębuszkowej, bólu, zaparć, zespołu suchego oka (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), wysypki/ łuszczenia, gorączki neutropenicznej, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 1.-2., w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 17 pacjentów wystąpi anemia,
- 23 pacjentów wystąpi neutropenia,
- 11 pacjentów wystąpią nudności,
- 23 pacjentów wystąpią wymioty,

w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),

- 13 pacjentów wystąpi anemia,

- 22 pacjentów wystąpi neutropenia,
 - 35 pacjentów wystąpi leukopenia,
 - 39 pacjentów wystąpią zaburzenia poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST),
 - 14 pacjentów wystąpi zmęczenie (osłabienie, marazm, apatia),
 - 8 pacjentów wystąpią nudności,
 - 15 pacjentów wystąpią wymioty,
 - 29 pacjentów wystąpi zapalenie błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej,
 - 29 pacjentów wystąpi jadłowstręt,
 - 27 pacjentów wystąpi łzawienie,
 - 35 pacjentów wystąpi gorączka bez neutropenii,
- w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy.

Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-5. prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemtreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów – działania niepożądane w 3./ 4./ 5. [2], [4]/ w 3./ 4. [3] stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji 5 miesięcy (mediana) [2], [4] i 7 miesięcy [3].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemtreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
≥1 działanie niepożądane (badania laboratoryjne - ogółem)^^^	5,0 (mediana)	[2]	33 (9)	1 (<1)	16,55 [2,92; 95,47]	<0,0001^ <0,05*	11 [8; 18]
Anemia	5,0 (mediana)	[2], [4]	16 (4)	1 (<1)	8,02 [1,38; 47,31]	0,016^ <0,05*	25 [15; 91]
	7	[3]	23* (6,4)	1* (0,6)	11,53 [2,02; 67,14]	≤0,05^ <0,05*	17 [11; 34]
Neutropenia	5,0 (mediana)	[2], [4]	13 (4)	0 (0)	Peto OR=4,64 [1,45; 14,90]	<0,006^ <0,05*	27 [16; 66]
	7	[3]	21* (5,8)	0* (0)	Peto OR=4,76 [1,89; 11,98]	≤0,05^ <0,05*	17 [11; 26]
Leukopenia	5,0 (mediana)	[2]	6 (2)	0 (0)	Peto OR=4,55 [0,83; 25,03]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	8* (2,2)	0* (0)	Peto OR=4,58 [1,04; 20,09]	>0,05^	-
Trombocytopenia	5,0 (mediana)	[2]	4 (1)	0 (0)	Peto OR=4,53 [0,56; 36,36]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	7* (1,9)	0* (0)	Peto OR=4,56 [0,94; 22,15]	>0,05^ >0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	5,0 (mediana)	[2]	1 (<1)	0 (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	1* (0,3)	0* (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemtreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Nieprawidłowy poziom kreatyniny	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
≥1 działanie niepożądane (ogółem)	5,0 (mediana)	[2]	32 (9)	8 (4)	2,01 [0,97; 4,21]	0,080^ >0,05*	-
Zmęczenie (osłabienie, marazm, apatia)	5,0 (mediana)	[2], [4]	15 (4)	1 (<1)	7,52 [1,29; 44,47]	0,016^ <0,05*	27 [15; 120]
	7	[3]	17* (4,7)	2* (1,1)	4,26 [1,12; 16,50]	≤0,05^ <0,05*	27 [15; 234]
Nudności	5,0 (mediana)	[2], [4]	1 (<1)	0 (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	2* (0,6)	0* (0)	Peto OR=4,50 [0,24; 85,24]	>0,05^ >0,05*	-
Wymioty	5,0 (mediana)	[2], [4]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	7	[3]	1* (0,3)	0* (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	5,0 (mediana)	[2], [4]	1 (<1)	0 (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	2* (0,6)	0* (0)	Peto OR=4,50 [0,24; 85,24]	>0,05^ >0,05*	-
Obrzęk	5,0 (mediana)	[2], [4]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Obrzęk kończyny	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Jadłowstręt	5,0 (mediana)	[2], [4]	1 (<1)	0 (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	1* (0,3)	0* (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Ból	5,0 (mediana)	[2], [4]	3 (<1)	0 (0)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,94]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	4* (1,1)	0* (0)	Peto OR=4,53 [0,56; 36,36]	>0,05^ >0,05*	-
Zakażenie	5,0 (mediana)	[2]	4 (1)	2 (1)	1,00 [0,22; 4,66]	>0,05^ >0,05*	-
Gorączka, bez neutropenii	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Biegunka	5,0 (mediana)	[2], [4]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	7	[3]	1* (0,3)	0* (0)	Peto OR=4,49 [0,07; 286,34]	>0,05^ >0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	5,0 (mediana)	[2], [4]	1 (<1)	1 (<1)	0,50 [0,05; 4,79]	>0,05^ >0,05*	-
	7	[3]	1* (0,3)	1* (0,6)	0,50 [0,05; 4,79]	>0,05^ >0,05*	-
Łzawienie	5,0 (mediana)	[2], [4]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Zespół suchego oka	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Zaparcia	5,0 (mediana)	[2], [4]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Zaburzenia filtracji kłębuszkowej	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Wysypka, łuszczenie	7	[3]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Gorączka neutropeniczna	7	[3]	7* (1,9)	0* (0)	Peto OR=4,56 [0,94; 22,15]	>0,05^ >0,05*	-
Niewydolność nerek	5,0 (mediana)	[4]	2 (0,6)	0 (0)			

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [2], [3], [4]. ^^ nie odnotowano zgonu z powodu działań niepożądanych wynikających z zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: ≥ 1 działania niepożądanego w zakresie zmian w wynikach badań laboratoryjnych, anemii, neutropenii, zmęczenia (osłabienia, marazmu, apatii), definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 3.-5., w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: anemii, neutropenii, zmęczenia (osłabienia, marazmu, apatii), definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 3.-4., w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: leukopenii, trombocytopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), ≥ 1 działania niepożądanego (ogółem), nudności, wymiotów, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, obrzęku, jadłowstrętu, bólu, zakażenia, biegunki, neuropatii sensorycznej, łzawienia, zespołu suchego oka, zaparc, niewydolności nerek, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 3.-5., w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: leukopenii (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), trombocytopenii, nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST), nieprawidłowego poziomu kreatyniny, nudności, wymiotów, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, obrzęku kończyny, jadłowstrętu, bólu, gorączki bez neutropenii, biegunki, neuropatii sensorycznej, łzawienia, zaparc, zaburzeń filtracji kłębuszkowej, wysypki/ łuszczenia, gorączki neutropenicznej, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 3.-4., w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 11 pacjentów wystąpi ≥ 1 działanie niepożądane w zakresie zmian w wynikach badań laboratoryjnych,
- 25 pacjentów wystąpi anemia,
- 27 pacjentów wystąpi neutropenia,

[REDACTED]



-
- 27 pacjentów wystąpi zmęczenie (osłabienie, marazm, apatia), w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
 - 17 pacjentów wystąpi anemia,
 - 17 pacjentów wystąpi neutropenia,
 - 27 pacjentów wystąpi zmęczenie (osłabienie, marazm, apatia), w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy.

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) penmetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 5 miesięcy (mediana) [4], [12], do 19,3 miesiąca [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych	[4]	175* (48,7)	93* (51,7)	0,94 [0,79; 1,13]	0,524 [^] >0,05*	-
Konieczność zastosowania leków przeciwwymiotnych	[4]	122* (34,0)	65* (36,1)	0,94 [0,74; 1,20]	0,633 [^] >0,05*	-
Konieczność zastosowania leków przeciw zakażeniom	[4], [12]	91* (25,3)	30* (16,7)	1,52 [1,06; 2,22]	0,028[^] <0,05*	NNH=11 [6; 79]
Konieczność zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę	[4]	39* (10,9)	11* (6,1)	1,78 [0,95; 3,37]	0,084 [^] >0,05*	-
Konieczność transfuzji krwi	[4], [12]	48* (13,4)	9* (5,0)	2,67 [1,37; 5,29]	0,003[^] <0,05*	NNH=11 [7; 31]
Konieczność zastosowania preparatów G-CSF lub GM-CSF	[4], [12]	19* (5,3)	0* (0)	Peto OR=4,73 [1,79; 12,47]	<0,001[^] <0,05*	NNH=18 [12; 31]
Konieczność zastosowania suplementacji diety	[4]	5* (1,4)	0* (0)	Peto OR=4,54 [0,70; 29,32]	0,175 [^] >0,05*	-
Konieczność wykonania badania z użyciem tomografii komputerowej	[4]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Konieczność wykonania badania EKG	[4]	3* (0,8)	0* (0)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,94]	0,554 [^] >0,05*	-
Konieczność wykonania badań laboratoryjnych	[4]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Konieczność wykonania badania lekarskiego	[4]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Konieczność wykonania badań parametrów życiowych	[4]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Konieczność zastosowania paliatywnej radioterapii	[4]	2* (0,6)	6* (3,3)	0,17 [0,04; 0,72]	0,019[^] <0,05*	NNT=37 [16; 166]
Konieczność zrobienia zastrzyku	[4]	3* (0,8)	0* (0)	Peto OR=4,51	0,554 [^]	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
				[0,41; 49,94]	>0,05*	
Konieczność zastosowania portu dożylnego	[4]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
Konieczność dożylnego podania płynów	[4]	3* (0,8)	0* (0)	Peto OR=4,51 [0,41; 49,94]	0,554^ >0,05*	-
Konieczność nakłucia klatki piersiowej	[4]	4* (1,1)	1* (0,6)	2,01 [0,30; 13,31]	0,669^ >0,05*	-
Konieczność wykonania badania RTG klatki piersiowej	[4]	0* (0)	0* (0)	-	-	-
≥1 hospitalizacja	[4]	69 (19,2)	32 (17,8)	1,08 [0,75; 1,58]	0,727^ >0,05*	-
Hospitalizacje z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	[4], [13]	30 (8,4)	6 (3,3)	2,51 [1,10; 5,80]	0,028^ <0,05*	NNH=19 [11; 154]
Hospitalizacje z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem	[4]	48 (13,4)	26 (14,4)	0,93 [0,60; 1,44]	0,791^ >0,05*	-
Konieczność transfuzji koncentratu erytrocytów	[13]	44* (12,3)	7* (4)	3,15 [1,49; 6,77]	<0,05*	NNH=11 [7; 28]
Konieczność transfuzji pełnej krwi	[13]	5* (1,4)	1* (0,6)	2,51 [0,39; 16,14]	>0,05*	-
Konieczność transfuzji płytek krwi	[13]	5* (1,4)	1* (0,6)	2,51 [0,39; 16,14]	>0,05*	-
Konieczność transfuzji świeżo mrożonego osocza	[13]	0* (0)	1* (0,6)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,19]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** konieczności zastosowania paliatywnej radioterapii,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** konieczności zastosowania leków przeciw zakażeniom, transfuzji krwi, konieczności zastosowania preparatów G-CSF lub GM-CSF, hospitalizacji z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, konieczności transfuzji koncentratu erytrocytów,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka konieczności zastosowania: leków przeciwbólowych lub leków przeciwwymiotnych, preparatów stymulujących erytropoezę, suplementacji diety, konieczności przeprowadzenia: badania z użyciem tomografii komputerowej, badania EKG, badań laboratoryjnych, badania lekarskiego, badań parametrów życiowych, badania RTG klatki piersiowej, konieczności: zrobienia zastrzyku, zastosowania portu dożylnego, dożylnego podania płynów, nakłucia klatki piersiowej, ≥ 1 hospitalizacji, hospitalizacji z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, konieczności transfuzji: pełnej krwi, płytek krwi, świeżo mrożonego osocza.

Parametr NNT wyniósł 37, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na 37 nie wystąpi konieczność zastosowania paliatywnej radioterapii w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana).

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 11 pacjentów wystąpi konieczność zastosowania leków przeciw zakażeniom,
 - 11 pacjentów wystąpi konieczność transfuzji krwi,
 - 18 pacjentów wystąpi konieczność zastosowania preparatów G-CSF lub GM-CSF,
 - 19 pacjentów wystąpi konieczność hospitalizacji z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - 11 pacjentów wystąpi konieczność transfuzji koncentratu erytrocytów,
- w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana).

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (ciągłe punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP; okres obserwacji 5 miesięcy (mediana) [4].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC N=359 Średnia ± SD [dni]	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=180 Średnia ± SD [dni]	MD [95% CI]*	Wartość p
Czas trwania hospitalizacji	≥1 hospitalizacja	8,57 ± 7,01	8,95 ± 9,66	-0,38 [-1,81; 1,05]	0,807 [^] >0,05*
	Hospitalizacje z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	8,14 ± 7,00	10,57 ± 8,26	-2,43 [-3,76; -1,10]	0,421 [^]
	Hospitalizacje z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem	9,17 ± 7,03	9,77 ± 10,40	-0,60 [-2,09; 0,89]	0,747 [^] >0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu trwania: ≥1 hospitalizacji, hospitalizacji z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (według obliczeń Autorów referencji [4]), hospitalizacji z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana).

Subpopulacja pacjentów, która otrzymała ponad 10 cykli leczenia

Ponad 10 cykli leczenia ukończyło 23,7% pacjentów z grupy badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oraz 8,9% chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [10].

Działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 40. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z NDRP, która otrzymała ponad 10 cykli leczenia – działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanymi leczeniem; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=85 n* (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=16 n* (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
Zmęczenie	13 (15)	0 (0)	Peto OR=3,86 [0,79; 18,86]	>0,05	-
Zaburzenia czynności nerek**	3 (4)	1 (6)	0,56 [0,09; 3,88]	>0,05	-
Wysypka	3 (4)	0 (0)	Peto OR=3,36 [0,15; 76,94]	>0,05	-
Obrzęk	11 (13)	2 (13)	1,04 [0,31; 4,03]	>0,05	-
Anemia	3 (4)	1 (6)	0,56 [0,09; 3,88]	>0,05	-
Neutropenia	3 (4)	(0)	Peto OR=3,36 [0,15; 76,94]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** Zaburzenia poziomu kreatyniny, filtracji kłębuszkowej, niewydolność nerek i inne zaburzenia układu moczowo-płciowego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zmęczenia, zaburzeń czynności nerek, wysypki, obrzęku, anemii, neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w 1. stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Działania niepożądane w 2. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 41. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z NDRP, która otrzymała ponad 10 cykli leczenia – działania niepożądane w 2. stopniu nasilenia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=85 n* (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=16 n* (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]
Zmęczenie	11 (13)	2 (13)	1,04 [0,31; 4,03]	>0,05	-
Zaburzenia czynności nerek**	7 (8)	0 (0)	Peto OR=3,54 [0,44; 28,69]	>0,05	-
Wysypka	1 (1)	0 (0)	Peto OR=3,28 [0,02; 703,51]	>0,05	-
Obrzęk	7 (8)	0 (0)	Peto OR=3,54 [0,44; 28,69]	>0,05	-
Anemia	10 (12)	0 (0)	Peto OR=3,69 [0,62; 21,87]	>0,05	-
Neutropenia	6 (7)	0 (0)	Peto OR=3,49 [0,37; 33,09]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** Zaburzenia poziomu kreatyniny, filtracji kłębuszkowej, niewydolność nerek i inne zaburzenia układu moczowo-płciowego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zmęczenia, zaburzeń czynności nerek, wysypki, obrzęku, anemii, neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w 2. stopniu nasilenia, w okresie obserwacji 12,5 miesiąca (mediana).

Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4. prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 42. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP – działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.-4. prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem; okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=85 n* (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=16 n* (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Zmęczenie	7 (8)	1 (6)	0,19 [0,02; 1,78]	>0,05	-
Zaburzenia czynności nerek**	1 (1)	0 (0)	Peto OR=3,28 [0,02; 703,51]	>0,05	-
Wysypka	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Obrzęk	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Anemia	6 (7)	0 (0)	Peto OR=3,49 [0,37; 33,09]	>0,05	-
Neutropenia	9 (11)	0 (0)	Peto OR=3,64 [0,56; 23,50]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ** Zaburzenia poziomu kreatyniny, filtracji kłębuszkowej, niewydolność nerek i inne zaburzenia układu moczowo-płciowego.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zmęczenia, zaburzeń czynności nerek, wysypki, obrzęku, anemii, neutropenii, definiowanych jako działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem w stopniu nasilenia 3.-4., w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana).

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem – z uwzględnieniem liczby ukończonych cykli leczenia pemetreksesem

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP – działania niepożądane prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem [2], [3], [4], [12]; okres obserwacji 5 miesięcy (mediana) [2], [4], [12] i 7 miesięcy [3].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Ref.	Grupa II Pemetrekseid + BSC >6 cykli n (%)	Grupa I Pemetrekseid + BSC ≤6 cykli n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Neutropenia w stopniu nasilenia 3.-4.	5,0 (mediana)	[2], [4]	7/84 (8)	6/275 (2)	3,82 [1,37; 10,53]	0,015[^] <0,05*	16 [7; 75]
	7	[3]	12*/133 (9)	9*/226 (4)	2,27 [1,002; 5,11]	0,062 [^]	-
Zakażenia w stopniu nasilenia 3.-5.	5,0 (mediana)	[4], [12]	1*/84 (1,2)	8*/275 (2,9)	0,41 [0,07; 2,44]	0,691 [^] >0,05*	-
Zakażenia w stopniu nasilenia 3.-4.	7	[3]	2*/133 (1,5)	8*/226 (3,5)	0,42 [0,10; 1,73]	0,334 [^] >0,05*	-
Nudności w stopniu nasilenia 1.-2.	5,0 (mediana)	[4]	14*/84 (16,7)	24*/275 (8,7)	1,91 [1,03; 3,46]	0,044[^] <0,05*	12 [5; 274]
Neutropenia w stopniu nasilenia 1.-2.	5,0 (mediana)	[4]	10*/84 (11,9)	7*/275 (2,5)	4,68 [1,89; 11,51]	0,001[^] <0,05*	10 [5; 28]
Neuropatia sensoryczna w stopniu nasilenia 1.-2.	5,0 (mediana)	[4]	1*/84 (1,5)	17*/275 (6,0)	0,19 [0,03; 1,09]	0,036 [^]	-
Działania niepożądane oczne/ wzrokowe w stopniu nasilenia 1.-2.	5,0 (mediana)	[4]	11*/84 (13,1)	7*/275 (2,5)	5,14 [2,11; 12,45]	<0,001[^] <0,05*	9 [5; 22]
Ból głowy w stopniu nasilenia 1.-2.	5,0 (mediana)	[4]	3*/84 (3,6)	1*/275 (0,4)	9,82 [1,42; 67,94]	0,041[^] <0,05*	31 [10; 180]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [2], [3], [4], [12].

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie >6 cykli terapii pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania ≤6 cykli terapii pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem** wystąpienia neuropatii sensorycznej w stopniu nasilenia 1.-2. (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [4]), w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: neutropenii w stopniu nasilenia 3.-4., neutropenii w stopniu nasilenia 1.-2., nudności w stopniu nasilenia 1.-2., działań niepożądanych ocznych/ wzrokowych w stopniu nasilenia 1.-2., bólu głowy w stopniu nasilenia 1.-2., w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zakażeń w stopniu nasilenia 3.-5. w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: neutropenii w stopniu nasilenia 3.-4. (na podstawie obliczeń Autorów publikacji [3]), zakażeń w stopniu nasilenia 3.-4., w okresie obserwacji wynoszącym 7 miesięcy.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie >6 cykli terapii pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast zastosowania ≤6 cykli terapii pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 16 pacjentów wystąpi neutropenia w stopniu 3.-4. nasilenia,
 - 12 pacjentów wystąpią nudności w stopniu 1.-2. nasilenia,
 - 10 pacjentów wystąpi neutropenia w stopniu 1.-2. nasilenia,
 - 9 pacjentów wystąpią działania niepożądane oczne/ wzrokowe w stopniu 1.-2. nasilenia,
 - 31 pacjentów wystąpi ból głowy w stopniu 1.-2. nasilenia,
- w okresie obserwacji 5 miesięcy (mediana).

Nie wykazano statystycznie istotnych ($p > 0,05$) **różnic** w odniesieniu do innych analizowanych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem [4].

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28], dotyczące oceny efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), stosowanych w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii niepłaskonabłonkowej (481/663, 72,5%) i płaskonabłonkowej (182/663, 27,5%), u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem.

W badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] efektywność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance*, czyli po zakończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, zastosowano pemetreksed.

Badanie o akronimie H3E-MC-JMEN opisano w 13 referencjach [16]-[28] (4 publikacjach pełnotekstowych [16]-[18] i [25], 6 doniesieniach konferencyjnych [19]-[24], 1 publikacji wtórnej [26], 2 referencjach stanowiących dane z rejestru badań klinicznych [protokoły] [27]-[28]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych czy danych z rejestrów badań

klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych. Jedynie w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniano dane z doniesień konferencyjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 44. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28].

Punkt końcowy	Badanie o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28]
	Definicja
Skuteczność kliniczna	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) - <u>główny punkt końcowy badania</u>	Czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Czas przeżycia całkowitego (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	Sumaryczny odsetek pacjentów z całkowitą (CR), częściową (PR) odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby (SD). Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o kryteria RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>), odpowiedź na leczenie musiała zostać potwierdzona 28-42 dni po pierwszym udokumentowaniu wystąpienia odpowiedzi, stabilizacja choroby (SD): niespełnienie kryteriów wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej na leczenie lub wystąpienie progresji choroby (PD) udokumentowane co najmniej 1 raz, po upływie co najmniej 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia.
Odsetek odpowiedzi na leczenie (RR)	Sumaryczny odsetek pacjentów z całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią na leczenie.
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD)	Wystąpienie progresji choroby (PD), oceny dokonywano co 2 cykle.
Czas do pogorszenia objawów choroby zgłaszanych przez pacjenta	Czas od randomizacji do momentu wystąpienia pogorszenia w zakresie 6 ocenianych objawów i 3 pozycji w skali nasilenia objawów raka płuca (ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale; LCSS</i>); pogorszenie definiowano jako wzrost o ≥ 15 mm względem wartości początkowych nasilenia objawów raka płuca w skali 100 mm.
Zgon	Ogółem (niezależnie od przyczyny) oraz z powodu choroby.
Jakość życia	Oceny dokonywano w oparciu o skalę nasilenia objawów raka płuca (LCSS).
Niepowodzenie leczenia	Konieczność rozpoczęcia leczenia II linii.
Profil bezpieczeństwa	
Konieczność redukcji dawki leków	Z powodu toksyczności.
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	Ogółem oraz związane z zastosowanym leczeniem.

Punkt końcowy	Badanie o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28]
	Definicja
Ciężkie działania niepożądane	
Zgony	
Działania niepożądane	Ogółem, poszczególne, związane z zastosowanym leczeniem.

Do badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] włączono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitaksem lub docetaksem. Efektywność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), analizowano w populacji ogólnej oraz w podgrupach histologicznych niedrobnokomórkowego raka płuc:

- z rakiem niepłaskonabłonkowym:
 - gruczolakorakiem,
 - rakiem wielkokomórkowym,
 - innym lub nieokreślonym rodzajem raka niedrobnokomórkowego płuc,
- z rakiem płaskonabłonkowym [16].

W badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*). Populacja ITT (N=663) definiowana była jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. Oceny punktów końcowych dokonywał badacz, a następnie była ona niezależnie przeprowadzana w ośrodku centralnym (N=581) w populacji pacjentów, do której włączono osoby, u których wykonano ocenę początkową obrazu nowotworu oraz co najmniej jedną ocenę obrazu nowotworu w okresie obserwacji (przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego). Mediana okresu obserwacji mierzonego od randomizacji pacjentów do badania wyniosła 41,5 miesiąca ogółem; 41,5 miesiąca w grupie badanej leczonej pemetreksedem i 37,8 miesiąca w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [16]. W badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] zastosowano dawkę pemetreksedu wynoszącą 500 mg/m² powierzchni ciała, zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta® [45]. Średnia dawka pemetreksedu przyjmowana przez pacjentów wyniosła 478,8 mg/m² powierzchni ciała na cykl leczenia [16]. W trakcie badania wszyscy pacjenci otrzymali: witaminę B₁₂, kwas foliowy oraz deksametazon [16].

ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEMETREKSEDU

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[18], [25], uwzględniono również doniesienia konferencyjne [19], [23], [24] (ze względu na pewne różnice w danych zawartych w publikacji pełnotekstowej [16] i doniesieniach konferencyjnych [23], [24], w niniejszym opracowaniu oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [16]).

Stosowanie się do zaleceń leczenia w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] dla pacjentów leczonych pemetreksedem oszacowano na 87%, natomiast w grupie placebo oszacowano na 81,3% [16]. Wśród pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu oszacowanie stosowania się do zaleceń leczenia w grupie badanej leczonej pemetreksedem wyniosło 48,1%, a w grupie kontrolnej otrzymującej placebo - 54,5% [16].

Mediana liczby cykli leczenia w grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej pemetreksedem wyniosła 5,0 (zakres: 1-55), natomiast w grupie placebo była równa 3,5 (zakres: 1-46). W trakcie badania 213 pacjentów z grupy pemetreksedu (48%) oraz 61 z grupy placebo (27%) przyjęło co najmniej 6 cykli chemioterapii, natomiast 103 pacjentów z grupy pemetreksedu (23%) oraz 19 z grupy placebo (9%) kontynuowało terapię przez co najmniej 10 cykli. Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby [16].

Populacja ogólna pacjentów z NDRP

Populacja ogólna pacjentów z NDRP objęła 663 chorych [16].

Tabela 45. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT [główny punkt końcowy badania]	4,3 [4,1; 4,7] [N=441]	2,6 [1,7; 2,8] [N=222]	0,50 [0,42; 0,61]	<0,0001
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – niezależnie zrewidowana populacja	4,0 [3,1; 4,4] [N=387]	2,0 [1,5; 2,8] [N=194]	0,60 [0,49; 0,73]	<0,0001
Czas całkowitego przeżycia (OS) – populacja ITT	13,4 [11,9; 15,9] [N=441]	10,6 [8,7; 12,0] [N=222]	0,79 [0,65; 0,95]	0,012

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS)** oraz **czasem przeżycia całkowitego (OS)**.

Tabela 46. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja ITT	228/441 (51,7)	74/222 (33,3)	RB=1,55 [1,27; 1,92]	<0,0001 [^] <0,05*	6 [4; 10]
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – niezależnie zrewidowana populacja	190/387 (49,1)	56/194 (28,9)	RB=1,70 [1,34; 2,18]	<0,0001 [^] <0,05*	5 [4; 9]
Odpowiedź na leczenie (CR+PR) – populacja ITT	30/441 (6,8)	4/222 (1,8)	RB=3,78 [1,42; 10,20]	0,005 [^] <0,05*	20 [13; 58]
Odpowiedź na leczenie (CR+PR) – niezależnie zrewidowana populacja	13/387 (3,4)	1/194 (0,5)	RB=6,52 [1,11; 38,81]	0,042 [^] <0,05*	36 [20; 347]
Rezygnacja z badania z powodu progresji choroby (PD) – populacja ITT	307/441 (69,6*)	196/222 (88,3*)	RR=0,79 [0,73; 0,85]	<0,05*	6 [5; 9]
Zgon (ogółem) – populacja ITT	12/441 (3,0)	10/222 (5,0)	RR=0,60 [0,27; 1,35]	>0,05*	-
Zgon z powodu raka płuca – populacja ITT	1/441 (0,2*)	4/222 (1,8*)	RR=0,13 [0,02; 0,83]	<0,05*	64 [24; 517]
Niepowodzenie leczenia (konieczność rozpoczęcia leczenia II linii) – populacja ITT	227/441 (51)	149/222 (67)	RR=0,77 [0,68; 0,88]	0,0001 [^] <0,05*	7 [5; 13]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem osiągnięcia wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD)** w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 6 uzyska wskaźnik kontroli choroby w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)) oraz w niezależnie zrewidowanej populacji (parametr NNT wyniósł 5, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 5 uzyska wskaźnik kontroli choroby w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)),

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie** w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 20, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 20 uzyska odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)) oraz w niezależnie zrewidowanej populacji (parametr NNT wyniósł 36, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 36 uzyska odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD)** w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 6 nie zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem zgonu z powodu raka płuca** w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 64, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 64 nie dojdzie do zgonu z powodu raka płuca w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem wystąpienia niepowodzenia leczenia** i konieczności rozpoczęcia leczenia II linii w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 7 nie wystąpi niepowodzenie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana)),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu** (ogółem) w populacji ITT.

Tabela 47. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemtreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja pacjentów z NDRP, która zakończyła udział w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemtreksed + BSC N=400-403^^		Grupa kontrolna Placebo + BSC N=195-197^^		HR [95% CI]^	Wartość p^	
		Obserwacje ucięte N (%)	Mediana [95% CI; miesiące]	Obserwacje ucięte N (%)	Mediana [95% CI; miesiące]			
Czas do wystąpienia pogorszenia objawów choroby	Utrata apetytu	[17]	236 (54)	3,78 [2,86; 4,44]	140 (63)	4,40 [2,96; 15,61]	1,12 [0,87; 1,45]	0,374
	Zmęczenie	[17]	237 (54)	3,06 [2,63; 5,29]	130 (59)	3,09 [2,43; 3,98]	0,98 [0,77; 1,26]	0,886
	Kaszel	[17]	274 (62)	6,05 [4,21; 7,82]	146 (66)	4,67 [3,06; 15,61]	0,90 [0,69; 1,19]	0,470
	Duszność	[17]	271 (61)	5,36 [4,21; 10,87]	143 (64)	4,40 [2,83; 15,61]	0,93 [0,71; 1,22]	0,596
	Krwioplucie	[16], [17]	404 (92)	Bd	198 (89)	Bd	0,58 [0,34; 0,97]	0,038
	Ból	[16], [17]	271 (61)	6,11 [4,57; 9,56]	135 (61)	4,63 [3,32; 5,98]	0,76 [0,59; 0,99]	0,041
	Nasilenie objawów raka płuca	[17]	247 (56)	4,21 [3,58; 5,55]	141 (64)	3,78 [2,99; 18,53]	1,00 [0,77; 1,29]	0,972
	Wpływ objawów raka płuca na aktywność pacjenta	[17]	267 (61)	6,51 [4,34; 8,18]	141 (64)	3,98 [2,93; 15,61]	0,92 [0,70; 1,19]	0,512
	Ogólna jakość życia	[17]	262 (59)	5,75 [4,37; 8,41]	137 (62)	3,71 [2,99; 5,49]	0,86 [0,66; 1,12]	0,267

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [16], [17]. Bd – brak danych. ^^ nie podano konkretnych liczebności pacjentów (tylko zakres), dla których uzyskano dane dotyczące poszczególnych objawów raka płuca.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemtreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: ból i krwioplucie,**
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: utrata apetytu, zmęczenie, kaszel, duszność, nasilenie objawów raka płuca, wpływ objawów raka płuca na aktywność pacjenta oraz ogólna jakość życia.**

Dodatkowa analiza wykazała **istotne statystycznie korelacje** (r – współczynnik korelacji) między:

- **czasem wolnym od progresji choroby (PFS)** oraz: utratą apetytu ($r=0,40$; $p=0,0004$), zmęczeniem ($r=0,27$; $p=0,020$), kaszlem ($r=0,37$; $p=0,001$), dusznością ($r=0,38$; $p=0,0003$), krwiopluciem ($r=0,80$; $p=0,023$), bólem ($r=0,51$; $p<0,0001$), nasileniem objawów raka płuca ($r=0,50$; $p<0,0001$), wpływem na aktywność pacjenta ($r=0,30$; $p=0,004$), ogólną jakością życia ($r=0,34$; $p=0,0001$),
- **czasem przeżycia całkowitego (OS)** oraz: utratą apetytu ($r=0,20$; $p<0,0001$), zmęczeniem ($r=0,17$; $p=0,0002$), kaszlem ($r=0,30$; $p=0,001$), dusznością ($r=0,24$; $p<0,0001$), krwiopluciem ($r=0,55$; $p=0,042$), bólem ($r=0,37$; $p<0,0001$), nasileniem objawów raka płuca ($r=0,29$; $p<0,0001$), wpływem na aktywność pacjenta ($r=0,30$; $p=0,0004$), ogólną jakością życia ($r=0,30$; $p<0,0001$) [17].

Natomiast, **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** między porównywanymi grupami w średniej maksymalnej poprawie względem wartości wstępnych w odniesieniu do: utraty apetytu ($p=0,136$), zmęczenia ($p=0,959$), kaszlu ($p=0,192$), duszności ($p=0,204$), krwioplucia ($p=0,831$), nasilenia objawów raka płuca ($p=0,533$), wpływu na aktywność pacjenta ($p=0,592$), ogólnej jakości życia ($p=0,897$) [17].

Istotną statystycznie ($p=0,039$) **poprawę** względem wartości wstępnych odnotowano jedynie w odniesieniu do bólu w grupie badanej leczonej pemetrekselem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) (średnia \pm SD: $5,4 \pm 20,96$ mm) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) (średnia \pm SD: $4,3 \pm 21,93$ mm) [17].

Tabela 48. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacje pacjentów z NDRP [19].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetrekсед + BSC %	Grupa kontrolna Placebo + BSC %	RR [*]	Wartość p [^]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	Subpopulacja odpowiadająca na leczenie I linii	48,1	27,4	1,76	<0,0001
	Subpopulacja nieodpowiadająca na leczenie I linii	54,9	40,0	1,37	0,0135

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [19].

W grupie badanej leczonej pemetrekselem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zarówno w subpopulacji pacjentów odpowiadających na leczenie I linii ($p<0,0001$), jak i w subpopulacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie I linii ($p=0,0135$), **istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskał wskaźnik kontroli choroby (DCR)** [19].

Odpowiedź na leczenie I linii lub jej brak **nie wpływała istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na wyniki leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby (PFS) [19].

Tabela 49. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [19].

	Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
	Czas wolny od progresji choroby (PFS)	Rodzaj chemioterapii I linii			
Karboplatyna (n=374)		8,0	5,7	0,48 [0,37; 0,62]	<0,0001
Cisplatyna (n=288)		7,1	6,1	0,60 [0,45; 0,79]	0,0004
Gemcytabina (n=385)		7,5	6,0	0,59 [0,46; 0,75]	<0,0001
Taksany (n=278)		7,8	5,4	0,45 [0,33; 0,60]	<0,0001
Gemcytabina + karboplatyna (n=155)		8,0	5,6	0,54 [0,37; 0,80]	0,0018
Gemcytabina + cisplatyna (n=230)		7,2	6,1	0,59 [0,43; 0,82]	0,0014
Taksol + karboplatyna (n=191)		7,8	5,7	0,46 [0,32; 0,66]	<0,0001
Taksol + cisplatyna (n=47)		7,1	5,3	0,72 [0,31; 1,68]	0,4480
Docetaksel + karboplatyna/ cisplatyna (n=39)		13,4	5,4	0,32 [0,12; 0,80]	0,0149

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [19].

Czas wolny od progresji choroby (PFS) był istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **dłuższy** w grupie badanej leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), niezależnie od rodzaju chemioterapii stosowanej w I linii leczenia, z wyjątkiem kombinacji taksolu z cisplatyną ($p = 0,04480$) [19].

Rodzaj zastosowanej chemioterapii I linii **nie wpływał istotnie statystycznie** ($p > 0,05$) na wyniki leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby [19].

Subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym

Subpopulacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej (ogółem) objęła 481 chorych [16].

Tabela 50. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT [główny punkt końcowy badania]	4,5 [4,2; 5,6] [N=325]	2,6 [1,6; 2,8] [N=156]	0,44 [0,36; 0,55]	<0,0001
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – niezależnie zrewidowana populacja	4,4 [4,0; 5,6] [N-Bd]	1,8 [1,5; 2,8] [N-Bd]	0,47 [0,37; 0,60]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT	15,5 [13,2; 18,1] [N=325]	10,3 [8,1; 12,0] [N=156]	0,70 [0,56; 0,88]	0,002

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. Bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS)** oraz **czasem przeżycia całkowitego (OS)**, w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym.

Tabela 51. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja ITT	188/325 (58)	51/156 (33)	1,77 [1,40; 2,28]	<0,0001^ <0,05*	4 [3; 7]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem uzyskania wskaźnika kontroli choroby** w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 4 uzyska wskaźnik kontroli choroby w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Dodatkowa analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej stosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie badanej, w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) podawanego w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużyło czas wolny od progresji choroby (PFS)** u chorych ze wszystkich analizowanych subgrup: wiek ≥ 65 lat ($n=159$; $HR=0,54$), wiek < 65 lat ($n=322$; $HR=0,49$), kobiety ($n=150$; $HR=0,51$), mężczyźni ($n=331$; $HR=0,50$), rasa biała ($n=293$; $HR=0,53$), inna rasa niż biała ($n=188$; $HR=0,46$), stan sprawności 0 według kryteriów ECOG ($n=193$; $HR=0,40$), stan sprawności 1 według kryteriów ECOG ($n=286$; $HR=0,58$), IV stopień zaawansowania raka ($n=395$; $HR=0,49$), chemioterapia I linii oparta na cisplatynie ($n=208$; $HR=0,58$), chemioterapia I linii oparta na karboplatynie ($n=272$; $HR=0,47$), uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR/PR) ($n=226$; $HR=0,49$), uzyskanie stabilizacji choroby (SD) ($n=252$; $HR=0,54$), leczone wcześniej przerzuty do mózgu ($n=438$; $HR=0,53$), nieleczone wcześniej przerzuty do mózgu ($n=43$; $HR=0,24$), palący ($n=331$; $HR=0,56$), niepalący ($n=146$; $HR=0,40$), niewielkie nasilenie objawów choroby ($n=333$; $HR=0,50$), duże nasilenie objawów choroby ($n=131$; $HR=0,54$) [18].

Jedynie w przypadku stopnia zaawansowania raka IIIB ($n=85$; $HR=0,66$) **nie stwierdzono istotnej statystycznie** ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby (PFS) [18].

W subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej stosowanie pemetreksedu w grupie badanej, w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **wydłużyło czas przeżycia całkowitego (OS)** u chorych z następujących analizowanych subgrup: wiek < 65 lat ($n=322$; $HR=0,65$), mężczyźni ($n=331$; $HR=0,61$), rasa biała ($n=293$; $HR=0,68$), stan sprawności 0 według kryteriów ECOG ($n=193$; $HR=0,57$), IV stopień zaawansowania raka ($n=395$; $HR=0,75$), stopień zaawansowania raka IIIB ($n=85$; $HR=0,52$), chemioterapia I linii oparta na karboplatynie ($n=272$; $HR=0,62$), uzyskanie stabilizacji choroby (SD) ($n=252$; $HR=0,61$), leczone wcześniej przerzuty do mózgu ($n=438$; $HR=0,72$), nieleczone wcześniej przerzuty do mózgu ($n=43$; $HR=0,48$), palący ($n=331$; $HR=0,71$), niepalący ($n=146$; $HR=0,66$), niewielkie nasilenie objawów choroby ($n=333$; $HR=0,64$) [18].

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy między porównywanymi grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS) u chorych z następujących analizowanych subgrup: wiek ≥ 65 lat ($n=159$; $HR=0,82$), kobiety ($n=150$; $HR=0,95$), inna rasa niż biała ($n=188$; $HR=0,73$), stan sprawności 1 według kryteriów ECOG ($n=286$; $HR=0,80$), chemioterapia I linii oparta na

cisplatinie (n=208; HR=0,80), uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR/PR) (n=226; HR=0,81), duże nasilenie objawów choroby (n=131; HR=0,91) [18].

Tabela 52. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem nieplaskonabłonkowym [18].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetrekсед + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS)	LSB (ASBI<25)	5,1 [4,4; 6,2] [N=222]	2,4 [1,5; 2,9] [N=111]	0,50 [0,39; 0,63]	<0,0001
	HSB (ASBI≥25)	3,7 [2,8; 5,4] [N=92]	2,8 [1,5; 3,8] [N=39]	0,54 [0,35; 0,82]	0,0036
	PS 0	5,5 [4,1; 6,9] [N=133]	1,7 [1,4; 2,9] [N=60]	0,40 [0,29; 0,56]	<0,0001
	PS 1	4,4 [4,2; 5,4] [N=190]	2,8 [1,7; 2,9] [N=96]	0,58 [0,45; 0,76]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego (OS)	LSB (ASBI<25)	17,5 [14,0; 20,6] [N=222]	11,0 [8,1; 14,3] [N=111]	0,64 [0,49; 0,85]	0,0019
	HSB (ASBI≥25)	11,8 [8,6; 14,1] [N=92]	10,6 [6,8; 13,4] [N=39]	0,91 [0,60; 1,39]	0,6729
	PS 0	17,7 [12,5; 22,4] [N=133]	10,3 [8,5; 14,4] [N=60]	0,57 [0,39; 0,82]	0,0027
	PS 1	14,1 [12,1; 17,3] [N=190]	10,6 [7,0; 13,2] [N=96]	0,80 [0,60; 1,06]	0,1200

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [18]. ASBI (ang. *Average Symptom Burden Index*) – średni wskaźnik nasilenia objawów. LSB (ang. *Low Symptom Burden*) – niewielkie nasilenie objawów choroby. HSB (ang. *High Symptom Burden*) – duże nasilenie objawów choroby. PS (ang. *Performance Status*) – stan sprawności.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem nieplaskonabłonkowym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS)** w grupie pacjentów o niewielkim nasileniu objawów choroby oraz w grupie chorych o dużym nasileniu objawów choroby, podobnie jak w grupie pacjentów w stanie sprawności 0 według kryteriów ECOG i w grupie pacjentów w stanie sprawności 1 według kryteriów ECOG,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w grupie pacjentów o niewielkim nasileniu objawów choroby oraz w grupie pacjentów w stanie sprawności 0 według kryteriów ECOG,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów o dużym nasileniu objawów choroby oraz w grupie pacjentów w stanie sprawności 1 według kryteriów ECOG [18].

W referencji [25] przedstawiono wyniki oddzielnie dla subpopulacji pacjentów ze wschodniej Azji: Chin, Korei i Tajwanu (n=129, 27%) oraz dla subpopulacji pacjentów z krajów nieazjatyckich: Australia, Stany Zjednoczone, Brazylia, Indie, Bułgaria, Austria, Chorwacja, Czechy, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Rumunia, Hiszpania, Turcja (n=352, 73%).

Pacjenci z obu analizowanych subpopulacji (kraje Azji wschodniej vs kraje nieazjatyckie) otrzymali 6 cykli pemetreksedu (mediana). Natomiast, chorzy z krajów Azji wschodniej otrzymali 2 cykle placebo, a chorzy z krajów nieazjatyckich – 3 cykle placebo (mediana) [25].

Tabela 53. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z krajów Azji wschodniej lub z krajów nieazjatyckich [25].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT	Kraje nieazjatyckie	4,5 [4,2; 5,6] [N=237]	2,8 [1,7; 2,9] [N=115]	0,45 [0,35; 0,59]	<0,001
	Kraje Azji wschodniej	4,4 [4,1; 6,4] [N=88]	1,6 [1,4; 2,9] [N=41]	0,42 [0,28; 0,65]	<0,001
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja niezależnie zrewidowana	Kraje nieazjatyckie	4,5 [4,0; 5,9] [N=237]	1,8 [1,5; 2,8] [N=115]	0,45 [0,34; 0,60]	<0,001
	Kraje Azji wschodniej	4,1 [2,9; 5,7] [N=88]	1,8 [1,5; 3,0] [N=41]	0,54 [0,35; 0,83]	0,005
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT	Kraje nieazjatyckie	13,2 [11,3; 15,9] [N=237]	8,5 [7,2; 10,8] [N=115]	0,63 [0,49; 0,82]	<0,001
	Kraje Azji wschodniej	19,7 [16,4; 22,7] [N=88]	16,4 [12,1; 26,4] [N=41]	0,91 [0,57; 1,43]	0,670

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [25].

Analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)** w subpopulacji pacjentów z krajów Azji wschodniej oraz w subpopulacji pacjentów z krajów nieazjatyckich,
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS)** w subpopulacji pacjentów z krajów nieazjatyckich,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów z krajów Azji wschodniej.

Tabela 54. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemtreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z krajów Azji wschodniej lub z krajów nieazjatyckich [25].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemtreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RR/RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Progresja choroby (PD) – populacja ITT	Kraje nieazjatyckie	162/237 (68)	96/115 (83)	RR=0,82 [0,73; 0,93]	<0,05*	NNT=7 [5; 19]
	Kraje Azji wschodniej	70/88 (80)	36/41 (88)	RR=0,91 [0,78; 1,09]	>0,05*	-
Progresja choroby (PD) – populacja niezależnie zrewidowana	Kraje nieazjatyckie	164/237 (69)	67/115 (58)	RR=1,19 [1,01; 1,43]	<0,05*	NNH=9 [4; 298]
	Kraje Azji wschodniej	68/88 (77)	29/41 (71)	RR=1,09 [0,89; 1,42]	>0,05*	-
Zgon – populacja ITT	Kraje nieazjatyckie	154/237 (65)	92/115 (80)	RR=0,81 [0,71; 0,93]	<0,05*	NNT=7 [5; 20]
	Kraje Azji wschodniej	59/88 (67)	27/41 (66)	RR=1,02 [0,80; 1,37]	>0,05*	-
Rozpoczęcie innej terapii przeciw nowotworom (ogółem)	Kraje nieazjatyckie	104/237 (44)	72/115 (63)	RR=0,70 [0,57; 0,86]	<0,05^ <0,05*	NNT=6 [4; 14]
	Kraje Azji wschodniej	69/88 (78)	33/41 (81)	RR=0,97 [0,82; 1,21]	>0,05^	-
Ukończenie ≥6 cykli	Kraje nieazjatyckie	123*/237 (52)	30*/115 (26)	RB=1,99 [1,45; 2,80]	<0,05*	NNT=4 [3; 7]
	Kraje Azji wschodniej	53*/88 (60)	9*/41 (22)	RB=2,74 [1,59; 5,12]	<0,05*	NNT=3 [2; 5]
Ukończenie ≥10 cykli	Kraje nieazjatyckie	59*/237 (25)	9*/115 (8)	RB=3,18 [1,68; 6,18]	<0,05*	NNT=6 [5; 12]
	Kraje Azji wschodniej	24*/88 (27)	2*/41 (5)	RB=5,59 [1,61; 20,92]	<0,05*	NNT=5 [3; 12]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [25].

Analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym podanie w grupie badanej pemtreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w grupie kontrolnej, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym odsetkiem pacjentów** z krajów nieazjatyckich, u których doszło do progresji choroby (PD) w populacji ITT (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że zastosowanie pemtreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 7 nie dojdzie do progresji choroby w okresie obserwacji 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym odsetkiem zgonów pacjentów** z krajów nieazjatyckich (parametr NNT wyniósł 7, co oznacza, że zastosowanie pemtreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 7 nie dojdzie do zgonu w okresie obserwacji 41,5 miesiąca (mediana)),

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **mniejszym odsetkiem pacjentów** z krajów nieazjatyckich, którzy rozpoczęli inną terapię przeciwnowotworową (parametr NNT wyniósł 6, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 6 nie dojdzie do konieczności rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej w okresie obserwacji 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów** z krajów nieazjatyckich oraz z krajów Azji wschodniej, którzy ukończyli ≥ 6 cykli leczenia (parametr NNT wyniósł 4 i 3, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że: 1 chory na 4 pochodzących z krajów nieazjatyckich ukończy ≥ 6 cykli leczenia oraz 1 chory na 3 pochodzących z Azji wschodniej ukończy ≥ 6 cykli leczenia w okresie obserwacji 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów** z krajów nieazjatyckich oraz z krajów Azji wschodniej, którzy ukończyli ≥ 10 cykli leczenia (parametr NNT wyniósł 6 i 5, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że: 1 chory na 6 pochodzących z krajów nieazjatyckich ukończy ≥ 10 cykli leczenia oraz 1 chory na 5 pochodzących z Azji wschodniej ukończy ≥ 10 cykli leczenia w okresie obserwacji 41,5 miesiąca (mediana)),
- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym odsetkiem pacjentów** z krajów nieazjatyckich, u których doszło do progresji choroby (PD) w populacji niezależnie zrewidowanej (parametr NNH wyniósł 9, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 chorego na 9 dojdzie do progresji choroby w okresie obserwacji 41,5 miesiąca (mediana)),
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie: odsetka pacjentów z krajów Azji wschodniej, u których doszło do progresji choroby (PD) w populacji ITT oraz w populacji niezależnie zrewidowanej, odsetka zgonów pacjentów z krajów Azji wschodniej oraz odsetka pacjentów z krajów Azji wschodniej, którzy rozpoczęli inną terapię przeciwnowotworową.

Subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - gruczolakerakiem

Subpopulacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej - gruczolakerakiem objęła 328 chorych [16].

Tabela 55. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - gruczolakorakiem [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT [główny punkt końcowy badania]	4,7 [4,2; 6,1] [N=222]	2,6 [1,6; 2,8] [N=106]	0,45 [0,35; 0,59]	<0,0001
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – niezależnie zrewidowana populacja	4,6 [4,0; 6,0] [N=Bd]	2,7 [1,6; 2,8] [N=Bd]	0,51 [0,38; 0,68]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT	16,8 [14,0; 19,7] [N=222]	11,5 [9,1; 15,3] [N=106]	0,73 [0,56; 0,96]	0,026

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. Bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - gruczolakorakiem podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS)** oraz **czasem przeżycia całkowitego (OS)**.

Tabela 56. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - gruczolakorakiem [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RR [95% CI]^	Wartość p	NNT [95% CI]^
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja ITT	136/222 (61)	35/106 (33)	1,86 [1,41; 2,51]	<0,0001^ <0,05*	4 [3; 6]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - gruczolakorakiem podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym prawdopodobieństwem uzyskania wskaźnika kontroli choroby**. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza, że zastosowanie pemetreksedu, zamiast placebo, spowoduje, że 1 chory na 4 uzyska wskaźnik kontroli choroby w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – rakiem wielkomórkowym

Subpopulacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej - rakiem wielkomórkowym objęła 20 chorych [16].

Tabela 57. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - rakiem wielkomórkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT [główny punkt końcowy badania]	3,5 [1,6; 6,9] [N=10]	2,1 [1,4; 2,9] [N=10]	0,40 [0,13; 1,22]	0,109
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – niezależnie zrewidowana populacja	4,5 [1,4; 15,5] [N-Bd]	1,5 [1,4; 3,0] [N-Bd]	0,40 [0,12; 1,29]	0,125
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT	8,4 [6,4; 10,3] [N=10]	7,9 [4,1; 13,2] [N=10]	0,98 [0,36; 2,65]	0,964

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. Bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – rakiem wielkomórkowym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS).

Należy zauważyć, że na brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami mogła wpłynąć niewielka liczba chorych z rakiem wielkomórkowym ($n=20$), utrudniając wykrycie różnicy.

Tabela 58. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym - rakiem wielkomórkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB [95% CI]^	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja ITT	5/10 (46)	3/10 (33)	1,67 [0,58; 5,22]	0,670^ >0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – rakiem wielkokomórkowym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem uzyskania wskaźnika kontroli choroby.

Subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – innym/ nieokreślonym

Subpopulacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej - innym/ nieokreślonym rakiem objęła 133 chorych [16].

Tabela 59. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – innym/ nieokreślonym rakiem niepłaskonabłonkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT [główny punkt końcowy badania]	4,2 [3,1; 5,6] [N=93]	2,8 [1,5; 3,6] [N=40]	0,43 [0,28; 0,68]	0,0002
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – niezależnie zrewidowana populacja	4,1 [3,0; 4,7] [N-Bd]	1,6 [1,4; 2,9] [N-Bd]	0,44 [0,28; 0,68]	0,0003
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT	11,3 [9,5; 18,3] [N=93]	7,7 [6,6; 11,0] [N=40]	0,61 [0,40; 0,94]	0,025

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. Bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – innym/nieokreślonym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS) oraz czasem przeżycia całkowitego (OS)**.

Tabela 60. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – innym/ nieokreślonym rakiem niepłaskonabłonkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja ITT	47/93 (51)	13/40 (32)	1,56 [0,99; 2,61]	0,041^	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – innym/nieokreślonym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z porównywalnym ($p>0,05$) **prawdopodobieństwem uzyskania wskaźnika kontroli choroby** (na podstawie obliczeń przedstawionych w publikacji referencyjnej [16]).

Subpopulacja pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym

Subpopulacja pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej objęła 182 chorych [16].

Tabela 61. Skuteczność kliniczna (punkty końcowe typu ang. *time to event*) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	Grupa kontrolna Placebo + BSC Mediana [95% CI; miesiące]	HR [95% CI]^	Wartość p^
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – populacja ITT [główny punkt końcowy badania]	2,8 [2,4; 4,0] [N=116]	2,6 [1,6; 3,2] [N=66]	0,69 [0,49; 0,98]	0,039
Czas wolny od progresji choroby (PFS) – niezależnie zrewidowana populacja	2,4 [1,6; 2,8] [N-Bd]	2,5 [1,5; 3,2] [N-Bd]	1,03 [0,71; 1,49]	0,896
Czas przeżycia całkowitego (OS) – populacja ITT	9,9 [7,5; 11,5] [N=116]	10,8 [8,5; 13,2] [N=66]	1,07 [0,77; 1,50]	0,678

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. Bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) dłuższym czasem wolnym od progresji choroby (PFS) w populacji ITT,**
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji niezależnie zrewidowanej,**
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT.**

Tabela 62. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD) – populacja ITT	40/116 (35)	23/66 (35)	0,99 [0,66; 1,51]	>0,999 [^] >0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16].

Przeprowadzona analiza wykazała, że w subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z **porównywalnym** ($p > 0,05$) prawdopodobieństwem uzyskania wskaźnika kontroli choroby.

ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEMETREKSEDU

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych do badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[17], a w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniono również dane z doniesień konferencyjnych [20]-[24]. Działania niepożądane zdefiniowano i sklasyfikowano w oparciu o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC-AE) wersja 3.0. [16].

Populacja ogólna pacjentów z NDRP

Tabela 63. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP [16], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=441 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=222 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem)	[16]	37 (8,4*)	3 (1,4*)	6,21 [2,07; 18,88]	<0,05*	14 [9; 26]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem	[16]	21 (5,0)	3 (1,0)	3,52 [1,14; 11,02]	<0,05*	29 [16; 199]
	[17]	17 (4)	3 (1,0)	2,85 [0,91; 9,06]	0,093^ >0,05*	-
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	[17]	19 (4)	0 (0)	Peto OR=4,69 [1,79; 12,32]	<0,05*	23 [15; 38]
Zgony z powodu działań niepożądanych**	[16]	4 (0,9*)	2 (0,9*)	1,01 [0,22; 4,68]	>0,05*	-
Konieczność redukcji dawki leków z powodu toksyczności	[16]	22 (5,0)	2 (1,0)	5,54 [1,47; 21,15]	<0,05*	24 [14; 71]
Neutropenia	[16], [17]	26 (6,0)	0 (0)	Peto OR=4,77 [2,08; 10,94]	<0,0001^ <0,05*	16 [11; 24]
Anemia	[16], [17]	67 (15,0)	12 (5,0)	2,81 [1,58; 5,07]	0,0002^ <0,05*	10 [7; 19]
Leukopenia	[16], [17]	27 (6,0)	3 (1,0)	4,53 [1,49; 13,97]	0,005^ <0,05*	20 [13; 57]
Trombocytopenia	[17]	19 (4)	3 (1)	3,19 [1,02; 10,04]	0,063^	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	[16], [17]	42 (10,0)	8 (4,0)	2,64 [1,29; 5,47]	0,007^ <0,05*	16 [10; 52]
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	[16], [17]	36 (8,0)	8 (4,0)	2,27 [1,10; 4,73]	0,031^ <0,05*	21 [12; 160]
Zmęczenie	[16], [17]	108 (24,0)	23 (10,0)	2,36 [1,57; 3,61]	<0,0001^ <0,05*	7 [5; 12]
Jadłowstręt	[16], [17]	82 (19,0)	11 (5,0)	3,75 [2,08; 6,87]	<0,0001^ <0,05*	7 [5; 11]
Zakażenia	[16],	23 (5,0)	4 (2,0)	2,89 [1,07; 7,95]	0,038^	29 [16; 362]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=441 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=222 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
	[17]				<0,05*	
Gorączka	[17]	14 (3)	1 (<1)	7,05 [1,20; 41,83]	0,026^ <0,05*	36 [20; 213]
Biegunka	[16], [17]	23 (5,0)	6 (3,0)	1,93 [0,82; 4,57]	0,161^ >0,05*	-
Nudności	[16], [17]	83 (19,0)	12 (5,0)	3,48 [1,97; 6,22]	<0,0001^ <0,05*	7 [5; 11]
Wymioty	[16], [17]	38 (9,0)	3 (1,0)	6,38 [2,13; 19,37]	0,0001^ <0,05*	13 [9; 24]
Zaparcia	[17]	21 (5)	7 (3)	1,51 [0,67; 3,43]	0,415^ >0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	[16], [17]	39 (9,0)	9 (4,0)	2,18 [1,10; 4,38]	0,026^ <0,05*	20 [11; 144]
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	[16], [17]	31 (7,0)	4 (2,0)	3,90 [1,47; 10,52]	0,003^ <0,05*	19 [12; 51]
Wysypka	[16]	9 (2)	2 (<1)	2,27 [0,56; 9,26]	>0,05^^ >0,05*	-
Wysypka lub łuszczenie	[16], [17]	44 (10)	7 (3)	3,16 [1,49; 6,82]	0,002^ <0,05*	14 [9; 34]
Świąd	[17]	15 (3)	2 (<1)	3,78 [0,98; 14,75]	0,068^ >0,05*	-
Łysienie	[17]	16 (4)	2 (<1)	4,03 [1,05; 15,66]	0,044^ <0,05*	36 [19; 714]
Nieprawidłowy klirens kreatyniny	[17]	17 (4)	2 (<1)	4,28 [1,12; 16,58]	0,045^ <0,05*	33 [18; 286]
Konieczność transfuzji krwi	[16], [17]	42 (10)	7 (3)	3,02 [1,42; 6,52]	0,003^ <0,05*	15 [10; 40]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=441 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=222 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Konieczność zastosowania preparatów stymulujących erythropoezę	[16], [17]	26 (6)	4 (2)	3,27 [1,22; 8,92]	0,017[^] <0,05*	24 [14; 110]
Konieczność zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii (G-CSF)	[16], [17]	13 (3,0)	8 (4,0)	0,82 [0,35; 1,90]	0,644 [^] >0,05*	-
Konieczność zastosowania antybiotyków	[17]	109 (25)	43 (19)	1,28 [0,94; 1,75]	0,142 [^] >0,05*	-
Konieczność zastosowania leków przeciwwymiotnych	[17]	136 (31)	68 (31)	1,01 [0,79; 1,29]	>0,999 [^] >0,05*	-
Hospitalizacje (ogółem)	[17]	68 (15)	31 (14)	1,10 [0,75; 1,64]	0,646 [^] >0,05*	-
Hospitalizacje spowodowane działaniami niepożądanymi	[17]	56 (13)	30 (14)	0,94 [0,63; 1,42]	0,807 [^] >0,05*	-
Hospitalizacje spowodowane działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem	[16], [17]	19 (4,0)	0 (0)	Peto OR=4,69 [1,79; 12,32]	0,001[^] <0,05*	23 [15; 38]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [17]. ^{^^} Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. ** Zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem:** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem) i rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (według danych z referencji [16]),

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, konieczności redukcji dawki leków z powodu toksyczności, neutropenii, anemii, leukopenii, zaburzeń w stężeniu ALT i AST, zmęczenia, jadłowstrętu, zakażenia, gorączki, nudności, wymiotów, neuropatii sensorycznej, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, wysypki lub łuszczenia, łysienia, zaburzeń klirensu kreatyniny, konieczności transfuzji krwi, konieczności zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę, hospitalizacji spowodowanych działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (według danych z referencji [17]), zgonu z powodu działań niepożądanych, trombocytopenii (na podstawie obliczeń przedstawionych w publikacji [17]), biegunki, zaparcí, wysypki, świądu, konieczności zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii (G-CSF), konieczności zastosowania antybiotyków, konieczności zastosowania leków przeciwwymiotnych, hospitalizacji (ogółem), hospitalizacji spowodowanych działaniami niepożądanymi.

Przeprowadzone obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że 1 chory na:

- 14 pacjentów zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem),
- 29 pacjentów zrezygnuje z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem,
- 23 pacjentów doświadczy ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem,
- 24 pacjentów doświadczy konieczności redukcji dawki leków z powodu toksyczności,
- 16 pacjentów doświadczy neutropenii,
- 10 pacjentów doświadczy anemii,
- 20 pacjentów doświadczy leukopenii,
- 16 pacjentów doświadczy zaburzeń w stężeniu ALT,
- 21 pacjentów doświadczy zaburzeń w stężeniu AST,
- 7 pacjentów doświadczy zmęczenia,
- 7 pacjentów doświadczy jadłowstrętu,
- 29 pacjentów doświadczy zakażenia,
- 36 pacjentów doświadczy gorączki,
- 7 pacjentów doświadczy nudności,
- 13 pacjentów doświadczy wymiotów,
- 20 pacjentów doświadczy neuropatii sensorycznej,
- 19 pacjentów doświadczy zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej,

- 14 pacjentów doświadczy wysypki lub łuszczenia,
- 36 pacjentów doświadczy łysienia,
- 33 pacjentów doświadczy zaburzeń klirensu kreatyniny,
- 15 pacjentów doświadczy konieczności transfuzji krwi,
- 24 pacjentów doświadczy konieczności zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę,
- 23 pacjentów doświadczy hospitalizacji spowodowanej działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem,

w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Tabela 64. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; populacja ogólna pacjentów z NDRP oraz poszczególne subpopulacje - działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia [16], [21], [22], [23], [24].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=441 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=222 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia związane z leczeniem	[16]	70 (16,0)	9 (4,0)	3,92 [2,04; 7,64]	<0,0001 [^] <0,05*	8 [6; 13]
Neutropenia (ogółem)	[16], [23]	13 (3,0)	0 (0)	Peto OR=4,62 [1,45; 14,78]	0,006 [^] <0,05*	33 [20; 81]
	[22]	14 (3,2)	4 (1,8)	1,76 [0,62; 5,05]	0,448 [^] >0,05*	-
Neutropenia (wiek <65 lat)	[21]	13* (3)	0* (0)	Peto OR=4,62 [1,45; 14,78]	0,032 [^] <0,05*	33 [20; 81]
Neutropenia (mężczyźni)	[21]	13* (3)	0* (0)	Peto OR=4,62 [1,45; 14,78]	0,019 [^] <0,05*	33 [20; 81]
Anemia	[16]	12 (3,0)	1 (<1,0)	6,04 [1,02; 36,14]	<0,05*	44 [23; 2061]
	[22], [24]	20 (4,5)	3 (1,4)	3,36 [1,08; 10,53]	0,041 [^] <0,05*	31 [17; 341]
Leukopenia	[16]	7 (2,0)	1 (<1,0)	3,52 [0,57; 21,91]	>0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	[16]	1 (<1,0)	0 (0)	Peto OR=4,50 [0,07; 286,13]	>0,05*	-
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)	[16]	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Zmęczenie (ogółem)	[16], [23]	22 (5,0)	1 (<1,0)	11,07 [1,93; 64,59]	0,001 [^] <0,05*	22 [14; 46]
	[22]	37 (8,4)	11 (5,0)	1,69 [0,90; 3,23]	0,115 [^] >0,05*	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=441 n (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=222 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Zmęczenie (wiek <65 lat)	[21]	13* (3)	0* (0)	Peto OR=4,62 [1,45; 14,78]	0,032[^] <0,05*	33 [20; 81]
Zmęczenie (mężczyźni)	[21]	22* (5)	0* (0)	Peto OR=4,72 [1,92; 11,62]	0,002[^] <0,05*	20 [13; 30]
Jadłowstręt	[16]	8 (2,0)	0 (0)	Peto OR=4,57 [1,04; 20,00]	<0,05*	55 [28; 997]
	[22]	11 (2,5)	2 (0,9)	2,77 [0,70; 11,09]	0,237 [^] >0,05*	-
Kaszel	[22]	9 (2,0)	9 (4,1)	0,50 [0,21; 1,22]	0,137 [^] >0,05*	-
Duszność	[22]	27 (6,1)	7 (3,2)	1,94 [0,88; 4,32]	0,135 [^] >0,05*	-
Zakażenia	[16]	7 (2,0)	0 (0)	Peto OR=4,56 [0,94; 22,07]	>0,05*	-
Biegunka	[16]	2 (<1,0)	0 (0)	Peto OR=4,51 [0,24; 85,16]	>0,05*	-
Nudności	[16]	4 (<1,0)	1 (<1,0)	2,01 [0,31; 13,37]	>0,05*	-
Wymioty	[16]	1 (<1,0)	0 (0)	Peto OR=4,50 [0,07; 286,13]	>0,05*	-
Neuropatia sensoryczna	[16]	3 (<1,0)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,41; 49,87]	>0,05*	-
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	[16]	3 (<1,0)	0 (0)	Peto OR=4,52 [0,41; 49,87]	>0,05*	-
Wysypka	[16]	1 (<1,0)	0 (0)	Peto OR=4,50 [0,07; 286,13]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [16], [21], [22].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** wystąpienia: działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia związanych z leczeniem, neutropenii w populacji ogólnej (według danych z referencji [16], [23]), neutropenii w grupie chorych w wieku <65 lat, neutropenii w populacji mężczyzn, anemii, zmęczenia w populacji ogólnej (według danych z referencji [16], [23]), zmęczenia w grupie chorych w wieku <65 lat, zmęczenia w populacji mężczyzn, jadłowstrętu (według danych z referencji [16]), definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: neutropenii w populacji ogólnej (według danych z referencji [22]), leukopenii, zaburzeń w stężeniu AST i ALT,

zmęczenia w populacji ogólnej (według danych z referencji [22]), jadłowstrętu (według danych z referencji [22]), kaszlu, duszności, zakażenia, biegunki, nudności, wymiotów, neuropatii sensorycznej, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, wysypki, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia.

Przeprowadzone obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 8 pacjentów wystąpią działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia związane z leczeniem,
- 33 pacjentów wystąpi neutropenia,
- 44 pacjentów wystąpi anemia (według danych z referencji [16]),
- 31 pacjentów wystąpi anemia (według danych z referencji [22]),
- 22 pacjentów w populacji ogólnej wystąpi zmęczenie,
- 33 pacjentów w wieku <65 lat wystąpi zmęczenie,
- 20 pacjentów - mężczyzn wystąpi zmęczenie,
- 55 pacjentów wystąpi jadłowstręt,

w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesięcy (mediana).

Subpopulacja z rakiem niepłaskonabłonkowym

Tabela 65. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Pemetreksed + BSC N=326 n* (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC N=156 n* (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Konieczność transfuzji krwi	29 (8,9)	3 (1,9)	4,63 [1,54; 14,18]	<0,01 [^] <0,05*	14 [9; 36]
Konieczność zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę	23 (7,1)	3 (1,9)	3,67 [1,20; 11,39]	0,02 [^] <0,05*	19 [11; 97]
Konieczność zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii (G-CSF)	7 (2,1)	5 (3,2)	0,67 [0,23; 1,98]	0,54 [^] >0,05*	-
Hospitalizacje (ogółem)	51 (15,6)	20 (12,8)	1,22 [0,76; 1,98]	0,49 [^] >0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [20].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w

połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem**: konieczności transfuzji krwi i konieczności zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka: konieczności zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii i konieczności hospitalizacji (ogółem).

Przeprowadzone obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 14 pacjentów zajdzie konieczność transfuzji krwi,
- 19 pacjentów zajdzie konieczność zastosowania preparatów stymulujących erytropoezę, w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiący (mediana).

Tabela 66. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC względem placebo w połączeniu z BSC; subpopulacja pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – działania niepożądane w stopniu 3.-4. nasilenia związane z zastosowanym leczeniem [25].

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
Konieczność redukcji dawki	Kraje nieazjatyckie	19*/237 (8)	1*/115 (1)	9,22 [1,62; 53,93]	<0,05*	13 [8; 36]
	Kraje Azji wschodniej	1*/88 (1)	1*/41 (2)	0,47 [0,05; 4,42]	>0,05*	-
≥1 działanie niepożądane	Kraje nieazjatyckie	41/236 (17)	6/113 (5)	3,27 [1,49; 7,39]	0,001[^] <0,05*	8 [5; 19]
	Kraje Azji wschodniej	7/87 (8)	1/40 (3)	3,22 [0,55; 19,83]	>0,05 [^] >0,05*	-
≥1 hematologiczne działanie niepożądane	Kraje nieazjatyckie	16/236 (7)	3/113 (3)	2,55 [0,82; 8,11]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	4/87 (5)	0/40 (0)	Peto OR=4,46 [0,53; 37,74]	>0,05 [^] >0,05*	-
Nieprawidłowy poziom γ- glutamyl- transpeptydazy	Kraje nieazjatyckie	0/236 (0)	1/113 (1)	Peto OR=0,05 [0,001; 3,00]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	Kraje nieazjatyckie	8/236 (3)	0/113 (0)	Peto OR=4,52 [1,01; 20,19]	<0,05*	29 [15; 1761]
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Zaburzenia w liczbie leukocytów	Kraje nieazjatyckie	4/236 (2)	1/113 (1)	1,92 [0,29; 12,69]	>0,05*	-

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Zaburzenia w liczbie neutrofilów/ granulocytów	Kraje nieazjatyckie	7/236 (3)	0/113 (0)	Peto OR=4,50 [0,91; 22,24]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	2/87 (2)	0/40 (0)	Peto OR=4,36 [0,22; 87,10]	>0,05^ >0,05*	-
Zaburzenia w liczbie płytek krwi	Kraje nieazjatyckie	4/236 (2)	1/113 (1)	1,92 [0,29; 12,69]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	2/87 (2)	0/40 (0)	Peto OR=4,36 [0,22; 87,10]	>0,05^ >0,05*	-
≥1 niehematologiczne działanie niepożądane	Kraje nieazjatyckie	33/236 (14)	3/113 (3)	5,27 [1,78; 16,01]	<0,001 ^ <0,05*	8 [5; 18]
	Kraje Azji wschodniej	4/87 (5)	1/40 (3)	1,84 [0,29; 12,10]	>0,05^ >0,05*	-
Jadłowstręt	Kraje nieazjatyckie	2/236 (1)	0/113 (0)	Peto OR=4,41 [0,23; 85,56]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	1/87 (1)	0/40 (0)	Peto OR=4,30 [0,06; 292,74]	>0,05^ >0,05*	-
Kaszel	Kraje nieazjatyckie	1/236 (<1)	0/113 (0)	Peto OR=4,39 [0,07; 289,31]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Biegunka	Kraje nieazjatyckie	1/236 (<1)	0/113 (0)	Peto OR=4,39 [0,07; 289,31]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Zmęczenie	Kraje nieazjatyckie	12/236 (5)	0/113 (0)	Peto OR=4,60 [1,35; 15,73]	0,011 ^ <0,05*	19 [11; 57]
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	1/40 (3)	Peto OR=0,04 [0,001; 2,84]	>0,05^ >0,05*	-
Gorączka neutropeniczna	Kraje nieazjatyckie	3/236 (1)	0/113 (0)	Peto OR=4,43 [0,39; 50,03]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Zapalenie błony śluzowej/ zapalenie jamy ustnej	Kraje nieazjatyckie	2/236 (<1)	0/113 (0)	Peto OR=4,41 [0,23; 85,56]	>0,05*	-
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-
Wysypka, trądzik	Kraje nieazjatyckie	1/236 (<1)	0/113 (0)	Peto OR=4,39 [0,07;	>0,05*	-

Punkt końcowy		Grupa badana Pemetreksed + BSC n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNH [95% CI]*
				289,31]		
	Kraje Azji wschodniej	0/87 (0)	0/40 (0)	-	-	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [25].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w subpopulacji pacjentów z rakiem nieplaskonablonkowym, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **większym ryzykiem** konieczności redukcji dawki leku oraz wystąpienia: ≥ 1 działania niepożądanego, nieprawidłowego poziomu hemoglobiny, ≥ 1 niehematologicznego działania niepożądanego, zmęczenia w subpopulacji pacjentów pochodzących z krajów nieazjatyckich, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: ≥ 1 hematologicznego działania niepożądanego, nieprawidłowego poziomu γ -glutamylotranspeptydazy, zaburzeń w liczbie leukocytów, zaburzeń w liczbie neutrofilów/ granulocytów, zaburzeń w liczbie płytek krwi, jądłowstrętu, kaszlu, biegunki, gorączki neutropenicznej, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, wysypki/ trądziku w subpopulacji pacjentów pochodzących z krajów nieazjatyckich, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia,
- **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka konieczności redukcji dawki leku oraz ryzyka wystąpienia: ≥ 1 działania niepożądanego, ≥ 1 hematologicznego działania niepożądanego, nieprawidłowego poziomu γ -glutamylotranspeptydazy, nieprawidłowego poziomu hemoglobiny, zaburzeń w liczbie leukocytów, zaburzeń w liczbie neutrofilów/ granulocytów, zaburzeń w liczbie płytek krwi, ≥ 1 niehematologicznego działania niepożądanego, jądłowstrętu, kaszlu, biegunki, zmęczenia, gorączki neutropenicznej, zapalenia błony śluzowej/ zapalenia jamy ustnej, wysypki/ trądziku w subpopulacji pacjentów pochodzących z krajów Azji wschodniej, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia.

Przeprowadzone obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zamiast placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), spowoduje, że u 1 chorego na:

- 13 pacjentów znajdzie konieczność redukcji dawki,
- 8 pacjentów wystąpi ≥ 1 działanie niepożądane,

- 29 pacjentów wystąpi nieprawidłowy poziom hemoglobiny,
- 8 pacjentów wystąpi ≥ 1 niehematologiczne działanie niepożądane,
- 19 pacjentów wystąpi zmęczenie,

w subpopulacji pacjentów pochodzących z krajów nieazjatyckich w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesięcy (mediana).

Subpopulacja z rakiem płuca niepłaskonabłonkowym vs subpopulacja z rakiem płuca płaskonabłonkowym

Tabela 67. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC; porównanie subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z subpopulacją chorych z rakiem płaskonabłonkowym, działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia [21].

Punkt końcowy	Pemetreksed + BSC Rak płuca niepłaskonabłonkowy N=326 n (%)	Pemetreksed + BSC Rak płuca płaskonabłonkowy N=115 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Leukopenia	3 (0,9)	3 (2,6)	0,35 [0,08; 1,52]	>0,05*^	-
Anemia	8 (2,5)	4 (3,5)	0,71 [0,23; 2,18]	>0,05*^	-
Neutropenia	8 (2,5)	4 (3,5)	0,71 [0,23; 2,18]	>0,05*^	-
Trombocytopenia	5 (1,5)	3 (2,6)	0,59 [0,16; 2,21]	>0,05*^	-
Jadłowstręt	3 (0,9)	4 (3,5)	0,26 [0,07; 1,05]	>0,05*^	-
Zmęczenie	10 (3,1)	9 (7,8)	0,39 [0,17; 0,92]	>0,05^	-
Zaparcia	1 (0,3)	2 (1,7)	0,18 [0,02; 1,34]	>0,05*^	-
Nudności	1 (0,3)	2 (1,7)	0,18 [0,02; 1,34]	>0,05*^	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [6].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym w porównaniu do chorych z rakiem płaskonabłonkowym wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: leukopenii, anemii, neutropenii, trombocytopenii, jadłowstrętu, zmęczenia (na podstawie obliczeń zawartych w referencji [21]), zaparć, nudności, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia.

Przeprowadzone obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, w porównaniu do chorych z rakiem płaskonabłonkowym, spowoduje, że u 1 chorego z rakiem niepłaskonabłonkowym na 22 nie wystąpi zmęczenie w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana).

Subpopulacja w wieku <65 lat vs subpopulacja w wieku ≥65 lat

Tabela 68. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC; porównanie subpopulacji pacjentów w wieku <65 lat z subpopulacją chorych w wieku ≥65 lat, działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia [21].

Punkt końcowy	Pemetreksed + BSC Wiek <65 lat N=294 n (%)	Pemetreksed + BSC Wiek ≥65 lat N=147 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Leukopenia	3 (1,0)	3 (2,0)	0,50 [0,12; 2,15]	>0,05*^	-
Anemia	6 (2,0)	6 (4,1)	0,50 [0,17; 1,45]	>0,05*^	-
Neutropenia	9 (3,1)	3 (2,0)	1,50 [0,45; 5,08]	>0,05*^	-
Trombocytopenia	6 (2,0)	2 (1,4)	1,50 [0,35; 6,46]	>0,05*^	-
Jadłowstręt	3 (1,0)	4 (2,7)	0,38 [0,10; 1,48]	>0,05*^	-
Zmęczenie	9 (3,1)	10 (6,8)	0,45 [0,19; 1,06]	>0,05*^	-
Zaparcia	1 (0,3)	2 (1,4)	0,25 [0,03; 1,90]	>0,05*^	-
Nudności	3 (1,0)	0 (0)	Peto OR=4,51 [0,41; 50,04]	>0,05*^	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [21].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) pacjentom w wieku <65 lat, w porównaniu do chorych w wieku ≥65 lat, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p>0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: leukopenii, anemii, neutropenii, trombocytopenii, jadłowstrętu, zmęczenia, zaparcí, nudności, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia.

Subpopulacja mężczyzn vs subpopulacja kobiet

Tabela 69. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) pemetreksedu w połączeniu z BSC; porównanie subpopulacji mężczyzn z subpopulacją kobiet, działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia [21].

Punkt końcowy	Pemetreksed + BSC Mężczyźni N=322 n (%)	Pemetreksed + BSC Kobiety N=119 n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT/ NNH [95% CI]*
Leukopenia	5 (1,6)	1 (0,8)	1,85 [0,29; 11,89]	>0,05*^	-
Anemia	9 (2,8)	3 (2,5)	1,11 [0,33; 3,75]	>0,05*^	-
Neutropenia	11 (3,4)	1 (0,8)	4,07 [0,69; 24,41]	>0,05*^	-
Trombocytopenia	6 (1,9)	2 (1,7)	1,11 [0,26; 4,77]	>0,05*^	-
Jadłowstręt	7 (2,2)	0 (0)	Peto OR=4,01 [0,75; 21,52]	>0,05*^	-
Zmęczenie	16 (5,0)	3 (2,5)	1,97 [0,63; 6,27]	>0,05*^	-
Zaparcia	3 (0,9)	0 (0)	Peto OR=3,96 [0,31; 50,96]	>0,05*^	-
Nudności	2 (0,6)	1 (0,8)	0,74 [0,10; 5,62]	>0,05*^	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [21].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) mężczyznom, w porównaniu do kobiet, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** ($p > 0,05$) **różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: leukopenii, anemii, neutropenii, trombocytopenii, jadłowstrętu, zmęczenia, zaparc, nudności, definiowanych jako działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań klinicznych o niższej wiarygodności:

- 2 prospektywne badania kliniczne z grupami równoległymi, które miały na celu określenie optymalnej dawki karboplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem (ang. *dose escalation studies*) w I linii leczenia, a następnie kontynuacji terapii z zastosowaniem pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego [32], [33],
- 2 badania kliniczne bez grupy kontrolnej [29]-[30], [31],

- 2 retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej [34], [35],
- 3 opisy przypadków [36], [37], [38],

dotyczące zastosowania pemetreksedu w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.7.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badań klinicznych wskazują na skuteczność pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu I linii oraz pemetreksedu podawanego w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Zastosowane leczenie skutecznie opóźniło progresję choroby. Ponadto, leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów [29]-[30], [31], [33]. Podobne wyniki uzyskano w populacji starszych pacjentów w wieku ≥ 75 lat [32].

Wyniki badań retrospektywnych również wskazują na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania pemetreksedu w I linii leczenia w skojarzeniu z innymi lekami oraz jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Większość odnotowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana i występowała w 1.-2. stopniu nasilenia [34], [35].

Opisy przypadków także potwierdzają skuteczność pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną w I linii leczenia, które następnie było pomyślnie kontynuowane z zastosowaniem

pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka przez kolejne 1-3 lata [36], [37], [38]. Terapia była dobrze tolerowana, ponieważ nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych [38].

Podsumowując, pemetreksed stosowany w leczeniu podtrzymującym typu *continuous maintenance* u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej skutecznie zapobiegał progresji choroby, ponadto był dobrze tolerowany.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa pemetreksedu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta[®] [45]

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i

neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevens'a-Johnson'a i martwica rozplywna naskórka.

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie jest znana (nie można określić na podstawie dostępnych danych ze zgłoszeń spontanicznych).

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u ponad 5% z 800 pacjentów, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej pemetreksed w monoterapii i u 402 pacjentów, których przydzielono do grupy otrzymującej placebo, w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (H3E-MC-JMEN: N=663) oraz w badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego pemetreksedem w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem (PARAMOUNT: N=539). U wszystkich pacjentów rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV i zastosowano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Tabela 70. Ocena częstości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu lub placebo.

Układ, narząd	Częstość*	Działanie niepożądane**	Pemetreksed***, N=800		Placebo***, N=402	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoglobina – zmniejszone stężenie	18,0	4,5	5,2	0,5
	Często	Leukocyty – zmniejszona liczba	5,8	1,9	0,7	0,2
		Neutrofile – zmniejszona liczba	8,4	4,4	0,2	0,0
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	7,4	0,6	5,0	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	17,3	0,8	4,0	0,2
		Jadłowstręt	12,8	1,1	3,2	0,0
	Często	Wymioty	8,4	0,3	1,5	0,0
		Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła	6,8	0,8	1,7	0,0
Zaburzenia	Często	Zwiększenie	6,5	0,1	2,2	0,0

Układ, narząd	Częstość*	Działanie niepożądane**	Pemetrekse ^{***} , N=800		Placebo ^{***} , N=402	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)	Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)
wątroby i dróg żółciowych		aktywności AlAT (SGPT)				
		Zwiększenie aktywności AspAT (SGOT)	5,9	0,0	1,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka/ łuszczenie skóry	8,1	0,1	3,7	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	24,1	5,3	10,9	0,7
	Często	Ból	7,6	0,9	4,5	0,0
		Obrzęk	5,6	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia nerek	Często	Zaburzenia nerek****	7,6	0,9	1,7	0,0

Skróty: AlAT - aminotransferaza alaninowa, AspAT - aminotransferaza asparaginowa, CTCAE - ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; NCI - ang. *National Cancer Institute*; SGOT - aminotransferaza glutaminianowo-szczawiooctowa, SGPT - aminotransferaza glutaminopirogronianowa.

* Określenie częstości występowania: bardzo często $\geq 10\%$; często $>5\%$ i $<10\%$. W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu.

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTCAE (wersja 3.0 NCI 2003) wg *National Cancer Institute*.

*** Zbiorcza tabela działań niepożądanych zestawia wyniki badania H3E-MC-JMEN dotyczącego leczenia podtrzymującego pemetrekse^{***} (N=663) oraz badania PARAMOUNT dotyczącego leczenia podtrzymującego pemetrekse^{***} w ramach kontynuacji leczenia tym lekiem (N=539).

**** Określenie zbiorcze obejmuje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi lub we krwi, zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego, niewydolność nerek i zaburzenia nerek lub zaburzenia układu moczowo-płciowego – inne.

Klinicznie istotne objawy toksyczności według CTC (ang. *Common Terminology Criteria*), które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetrekse^{***} to: gorączka neutropeniczna, zakażenie, zmniejszona liczba płytek krwi, biegunka, zaparcie, łysienie, świąd, gorączka (bez neutropenii), choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej (w tym zapalenie spojówek), wzmożone łzawienie, zawroty głowy i neuropatia nerwów ruchowych. Natomiast, klinicznie istotne objawy toksyczności według CTC, które stwierdzono u $<1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetrekse^{***} to: reakcja alergiczna lub nadwrażliwość, rumień wielopostaciowy, arytmia nadkomorowa i zatorowość płucna.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie zgłoszeń od pacjentów, którzy otrzymali ≤ 6 cykli leczenia podtrzymującego pemetrekse^{***} (N=519) i porównana z częstością obserwowaną u pacjentów, którzy otrzymali >6 cykli leczenia pemetrekse^{***} (N=281). Obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych (wszystkich stopni) wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na pemetrekse^{***}. Obserwowano również istotne zwiększenie częstości występowania neutropenii stopnia 3. lub 4. potencjalnie związanej ze stosowaniem leku w przypadku dłuższego stosowania pemetrekse^{***} (≤ 6 cykli: 3,3%, >6 cykli: 6,4%: $p=0,046$). Natomiast, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania innych poszczególnych działań niepożądanych stopnia 3., 4. lub 5. w przypadku dłuższego stosowania produktu leczniczego Alimta[®].

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku jakie zgłoszono u ponad 5% z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksedem (w tabeli poniżej nie przedstawiono działań niepożądanych odnotowanych u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, ponieważ gemcytabina nie stanowi komparatora dla pemetreksedu w analizowanym wskazaniu w niniejszym opracowaniu). Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Tabela 71. Ocena częstości występowania działań niepożądanych w trakcie chemioterapii I linii z zastosowaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Układ, narząd	Częstość	Działanie niepożądane*	Pemetreksed/cisplatyna, N=839	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ granulocyty – zmniejszona liczba	33,0	5,6
		Leukocyty – zmniejszona liczba	29,0	15,1
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	17,8	4,8
		Płytki krwi – zmniejszona liczba	10,1	4,1
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia nerwów czuciowych	8,5	0,0
		Zaburzenia smaku	8,1	0,0**
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności	56,1	7,2
		Wymioty	39,7	6,1
		Jadłowstręt	26,6	2,4
		Zaparcia	21,0	0,8
		Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła	13,5	0,8
		Biegunka bez kolostomii	12,4	1,3
	Często	Niestrawność/ zgaga	5,2	0,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie	11,9	0,0**
	Często	Wysypka/ łuszczenie skóry	6,6	0,1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny	10,1	0,8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	42,7	6,7

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie *National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998)*.

*** Według NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich działań niepożądanych, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny. Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmowały: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenia, gorączkę neutropeniczną, niewydolność nerek, gorączkę, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny. Natomiast, klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmowały: zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmie i neuropatię nerwów ruchowych. Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do tych obserwowanych w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatinę.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych, które wystąpiły u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 265 osób przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej pemetreksedem w monoterapii z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B₁₂ (w tabeli poniżej nie przedstawiono działań niepożądanych odnotowanych u 276 pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej docetaksel w monoterapii, ponieważ docetaksel nie stanowi komparatora dla pemetreksedu w analizowanym wskazaniu w niniejszym opracowaniu). U wszystkich pacjentów rozpoznano miejscowo zaawansowany lub dający przerzuty niedrobnokomórkowy rak płuca. Wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani chemioterapii.

Tabela 72. Ocena częstości występowania działań niepożądanych w trakcie chemioterapii II linii z zastosowaniem pemetreksedu.

Układ, narząd	Częstość	Działanie niepożądane*	Pemetreksed, N=265	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ granulocyty – zmniejszona liczba	10,9	5,3
		Leukocyty – zmniejszona liczba	12,1	4,2
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	19,2	4,2
	Często	Płytki krwi – zmniejszona liczba	8,3	1,9
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	12,8	0,4
		Wymioty	16,2	1,5
		Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła	14,7	1,1
		Nudności	30,9	2,6
		Jadłowstręt	21,9	1,9
	Często	Zaparcia	5,7	0,0
Zaburzenia wątroby i	Często	AlAT – zwiększenie	7,9	1,9

Układ, narząd	Częstość	Działanie niepożądane*	Pemetrekseid, N=265	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)
drog żółciowych		AspAT - zwiększenie	6,8	1,1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka/ łuszczenie skóry	14,0	0,0
	Często	Świąd	6,8	0,4
		Łysienie	6,4	0,4**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	34,0	5,3
	Często	Gorączka	8,3	0,0

* Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 według *National Cancer Institute*.

**Według NCI CTC (v2.0; NCI 1998) łysienie należy zgłaszać jedynie jako objaw toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich działań niepożądanych, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetrekseidu. Klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetrekseidem obejmowały: zakażenie bez neutropenii, gorączkę neutropeniczną, reakcję alergiczną lub nadwrażliwość, zwiększenie stężenia kreatyniny, neuropatię nerwów ruchowych, neuropatię nerwów czuciowych, rumień wielopostaciowy i ból brzucha. Natomiast, klinicznie istotne objawy toksyczności zgodne z CTC, które stwierdzono u $< 1\%$ pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pemetrekseidem obejmowały arytmie nadkomorowe. Stwierdzono podobieństwo istotnych klinicznie objawów toksyczności stopnia 3. i 4. obserwowanych w badaniach laboratoryjnych wykonanych w przebiegu trzech badań II fazy z zastosowaniem pemetrekseidu w monoterapii (N=164, analiza łączna) i w opisanym wyżej badaniu III fazy, również dotyczącym zastosowania pemetrekseidu w monoterapii. Różnice dotyczyły częstości występowania neutropenii (odpowiednio 12,8% vs 5,3%) i podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (odpowiednio 15,2% vs 1,9%). Stwierdzone różnice prawdopodobnie wynikały ze zróżnicowania populacji pacjentów, ponieważ w badaniach II fazy uczestniczyły zarówno pacjentki z rakiem piersi niepoddawane wcześniej chemioterapii, jak i pacjentki wcześniej intensywnie leczone z powodu raka piersi, z wykrytymi wcześniej przerzutami do wątroby i (lub) nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby przed rozpoczęciem badań.

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u ponad 5% pacjentów z ogólnej liczby 168 osób chorych na międzybłoniaka opłucnej, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetrekseidem (w tabeli poniżej nie przedstawiono działań niepożądanych odnotowanych u 163 pacjentów z międzybłoniakiem, których przydzielono do grupy otrzymującej cisplatynę w monoterapii, ponieważ cisplatyna nie stanowi komparatora dla pemetrekseidu w

analizowanym wskazaniu w niniejszym opracowaniu). W obu grupach wszystkim pacjentom (nieleczonym wcześniej chemioterapią) podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B₁₂.

Tabela 73. Ocena częstości występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem pemetreksedu.

Układ, narząd	Częstość	Działanie niepożądane*	Pemetreksed/cisplatyna, N=168	
			Toksyczność – wszystkie stopnie (%)	Toksyczność – stopień 3-4 (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutrofile/ granulocyty – zmniejszona liczba	56,0	23,2
		Leukocyty – zmniejszona liczba	53,0	14,9
		Hemoglobina – zmniejszone stężenie	26,2	4,2
		Płytki krwi – zmniejszona liczba	23,2	5,4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie	6,5	4,2
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia nerwów czuciowych	10,1	0,0
	Często	Zaburzenia smaku	7,7	0,0***
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek	5,4	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	16,7	3,6
		Wymioty	56,5	10,7
		Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła	23,2	3,0
		Nudności	82,1	11,9
		Jadłowstręt	20,2	1,2
		Zaparcie	11,9	0,6
	Często	Niestrawność	5,4	0,6
Zaburzenia skóry i tkanki podskónej	Bardzo często	Wysypka	16,1	0,6
		Łysienie	11,3	0,0***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Kreatynina – zwiększenie stężenia	10,7	0,6
		Zmniejszenie klirensu kreatyniny**	16,1	0,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Znużenie	47,6	10,1

* Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie CTC wersja 2 według *National Cancer Institute*, z wyjątkiem terminu „zmniejszenie klirensu kreatyniny”.

** Wywodzi się od terminu „inne nerkowe/moczowo-płciowe”.

*** Według NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości występowania wszystkich działań niepożądanych, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny. Klinicznie istotne objawy toksyczności według CTC, które stwierdzono u $\geq 1\%$ i $\leq 5\%$ pacjentów, przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i

pemetreksedem to: niewydolność nerek, zakażenia, gorączka, gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT, pokrzywka i ból w klatce piersiowej. Natomiast, klinicznie istotne objawy toksyczności według CTC, które stwierdzono u <1% pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej cisplatiną i pemetreksedem obejmowały: arytmie i neuropatię nerwów ruchowych.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu obserwowano niezbyt częste ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego, występujące zwykle wtedy, gdy pemetreksed był stosowany w połączeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane działania niepożądane, stwierdzono wcześniej obciążenie czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksedem:

- zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia wątroby, potencjalnie ciężkie,
- niezbyt często obserwowano pancytopenię,
- niezbyt często zgłaszano przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego),
- niezbyt często zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, czasami prowadzące do zgonu,
- niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków,
- niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku,
- często zgłaszano wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych leczonych pemetreksedem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane:

- po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek,
- u pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu niezbyt często zgłaszano przypadki popromiennego zapalenia płuc,
- u pacjentów poddanych uprzednio radioterapii rzadko zgłaszano przypadki nawrotów objawów popromiennych,
- niezbyt często zgłaszano przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzącego niekiedy do martwicy kończyny,
- rzadko zgłaszano skórne choroby pęcherzowe, w tym zespół Stevens'a-Johnson'a i martwicę rozplywną naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu,
- rzadko u pacjentów leczonych pemetreksedem zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej,

- rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Alimta® [46]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Alimta® w monoterapii lub z innymi lekami przeciwnowotworowymi to: zahamowanie czynności szpiku (objawiające się zaniżonym wytwarzaniem krwinek przez szpik) i objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (działania niepożądane wpływające na żołądek i jelita). Zahamowanie czynności szpiku powoduje zmniejszone stężenie białych krwinek we krwi (komórki zwalczające zakażenie), płytek krwi (składniki pomagające w krzepnięciu krwi) i hemoglobiny (białko znajdujące się w czerwonych krwinkach, które przenosi tlen w organizmie). Objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej zaobserwowane podczas przyjmowania leku Alimta® to: utrata apetytu, mdłości (nudności), wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła (ból gardła), zapalenie błony śluzowej lub zapalenie jamy ustnej (zapalenie wyściółki przewodu pokarmowego lub jamy ustnej).

Leku Alimta® nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na pemetreksed lub którykolwiek składnik preparatu. Leku nie należy także stosować u pacjentek karmiących piersią ani równocześnie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze. Lek Alimta® wykazuje niekorzystny wpływ na płodność, o czym powinni wiedzieć zarówno otrzymujący go mężczyźni, jak i kobiety.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*; CHMP) uznał, że korzyści ze stosowania leku Alimta® przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu.

Raporty FDA [47], [48], [49]

Komunikaty przedstawione na stronie FDA informują o uaktualnieniu Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta®.

W komunikacie z czerwca 2012 roku Charakterystykę Produktu Leczniczego Alimta® uzupełniono o działania niepożądane, odnotowane w trakcie kolejnych badań klinicznych, dotyczące zapalenia przełyku. Dodano również nowe podrozdziały dotyczące działań niepożądanych odnotowanych w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną oraz pemetreksedu w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. We wrześniu 2008 roku Charakterystykę Produktu Leczniczego Alimta® uzupełniono o działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu leku na rynek uwzględnione w sekcjach: zaburzenia układu oddechowego oraz zranienia, zatrucia i powikłania po zabiegach medycznych. Ponadto, dodano informacje dotyczące stosowania pemetreksedu w populacji osób starszych [47].

W komunikacie z października 2012 roku Charakterystykę Produktu Leczniczego Alimta[®] uzupełniono o informacje dotyczące konieczności podania witaminowych suplementów (kwasu foliowego i witaminy B₁₂) przed rozpoczęciem leczenia pemetreksedem w celu zmniejszenia nasilenia toksyczności hematologicznej oraz działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Zaleca się również stosowanie deksametazonu 1 dzień przed podaniem pemetreksedu, w dniu jego podania oraz 1 dzień po jego podaniu. Ponadto, zaleca się wykonywanie badań krwi i czynności nerek na początku każdego cyklu leczenia oraz gdy jest to wskazane. Nie należy rozpoczynać kolejnego cyklu leczenia w przypadku nieuzyskania następujących wartości: bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1\ 500$ komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 mL/min. Dotychczas nie wykazano wpływu podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz asparaginianowej (AST) i całkowitej bilirubiny na farmakokinetykę pemetreksedu. Brak jednak jest badań nad farmakokinetyką pemetreksedu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby [48].

W komunikacie z września 2013 roku Charakterystykę Produktu Leczniczego Alimta[®] uzupełniono o działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu leku na rynek. Pemetreksed stosowany w monoterapii i w połączeniu z innymi lekami wywoływał anemię hemolityczną o podłożu immunologicznym [49].

Raport Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [50]

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono informację o raportach, w których zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych w trakcie stosowania pemetreksedu z podziałem na układ narządów:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: anemia, leukopenia, pancytopenia, trombocytopenia,
- zaburzenia serca: ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego,
- zaburzenia żołądka i jelit: bóle podbrzusza, biegunka, krwawienie z owrzodzonej dwunastnicy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, perforacja jelita cienkiego, niedokrwienie jelita cienkiego, nudności, wrzody spowodowane stresem, wymioty,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: działanie niepożądane, osłabienie, ból w klatce piersiowej, pogorszenie stanu ogólnego, progresja choroby, nieskuteczność leku, zmęczenie, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, drażliwość, niewydolność wielonarządowa, obrzęk, obwodowy obrzęk, gorączka,
- zaburzenia układu odpornościowego: nadwrażliwość,
- zakażenia i zapasożycenia: zakażenie, miejscowe zakażenie, posocznica, podejrzenie transmisji zakaźnego czynnika przez lek,
- zranienia i zatrucia: błąd medyczny, toksyczność leku,

- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych: wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej, wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej, wzrost poziomu białka C-reaktywnego, wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy, obniżenie hematokrytu, obniżenie stężenia hemoglobiny, obniżenie liczby płytek krwi, spadek masy ciała, obniżenie liczby leukocytów, wzrost liczby leukocytów,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipokalemia, niedożywienie, zaburzenia metabolizmu mineralnego, spadek apetytu,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych: bóle mięśni, zapalenie wielostawowe,
- nowotwory: nowotwór oskrzela, progresja nowotworu złośliwego, progresja nowotworu,
- zaburzenia układu nerwowego: afazja, zawał mózgu, niedowidzenie połowiczne, połowiczny niedowład, neuropatia obwodowa, niedowład,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: zapalenie nerek, toksyczna nefropatia, niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: czkawka, toksyczność płucna,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: odleżyny, bolesność skóry, wysypka, wysypka uogólniona, reakcja skórna, zespół Stevens-Johnson'a, pokrzywka,
- zabiegi chirurgiczne i inne procedury medyczne: zastosowanie leku niezgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,
- zaburzenia naczyniowe: miażdżyca zarostowa tętnic, zakrzepica tętnicza.

URPL, Health Canada, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Health Canada* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu pemetreksedu.

7.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Badania kliniczne

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano: 1 badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej [52], 1 badanie kliniczno-kontrolne [53] oraz 30 opisów przypadków [54]-[83].

Tabela 74. Analiza wyników i wniosków z badań klinicznych uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [52]-[83].

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Badanie retrospektywne	
<p>[52] Hu i wsp. 2012 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>Do badania włączono 101 pacjentów leczonych pemetreksedem w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii nieplaskonabłonkowej, 52/101 (51,5%) chorych otrzymało leczenie I linii, u których wystąpiła hiperpigmentacja skóry wywołana leczeniem z zastosowaniem pemetreksedu.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Pacjenci z hiperpigmentacją vs pacjenci bez hiperpigmentacji [N=101] uzyskali lepsze wyniki: ogólny odsetek odpowiedzi (ORR): 22% vs 7,1%, p=0,043, wskaźnik kontroli choroby (DCR): 84,75% vs 54,8%, p=0,001, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 186 vs 96 [dni], p<0,0001. Stopień hiperpigmentacji nie wpływał na uzyskane wyniki skuteczności klinicznej.</p> <p>Hiperpigmentacja była częstsza u pacjentów, których leczono w I linii: 73,1% vs 42,9% w porównaniu do kolejnych linii leczenia, p=0,023 i z zastosowaniem 2 leków: 43,1% vs 74,0% w porównaniu do monoterapii, p=0,002.</p> <p>Hiperpigmentacja okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania lepszych wyników klinicznych: HR=0,417 [95% CI: 0,255; 0,690], p=0,001.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że hiperpigmentacja wywołana leczeniem pemetreksedem u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii nieplaskonabłonkowej jest częsta. Ponadto, okazuje się, że jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym uzyskania lepszych wyników klinicznych chorych w populacji chińskiej.</p>
Badanie kliniczno-kontrolne	
<p>[53] Ruppert i wsp. 2011 (doniesienie konferencyjne)</p>	<p>Do badania włączono 107 pacjentów leczonych pemetreksedem z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej, którzy otrzymali >4 cykli terapii.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie analizowano.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Skórne działania niepożądane wystąpiły u 37/107 (35%) pacjentów leczonych pemetreksedem (ogółem) i u 25/47 (53%) chorych nadal pozostających przy życiu. Najczęściej występującym skórny działaniem niepożądanym było zapalenie spojówek: u 27/107 (25%) pacjentów leczonych pemetreksedem i u 21/47 (44%) chorych pozostających przy życiu.</p> <p>Obrzęk okołoczołowy wystąpił: u 16/107 (15%) pacjentów leczonych pemetreksedem i u 14/47 (30%) chorych pozostających przy życiu. Obrzęk kończyny wystąpił: u 14/107 (13%) pacjentów leczonych pemetreksedem i u 12/47 (25%) chorych pozostających przy życiu. 11/107 (10,3%*) pacjentów doświadczyło ≥ 1 skórnych działań niepożądanych o nasileniu 2.-3. stopnia.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w ryzyku wystąpienia skórnych działań niepożądanych w zależności od: wieku, obszaru powierzchni ciała, palenia lub nie tytoniu, stanu sprawności pacjentów.</p> <p>Pacjenci, którzy ukończyli więcej cykli leczenia pemetreksedem doświadczyli istotnie statystycznie częściej (p=0,028) skórnych działań niepożądanych: 7 vs 5,5 cykli, ponadto kobiety istotnie statystycznie częściej (p=0,031) doświadczały skórnych działań niepożądanych w porównaniu do mężczyzn: 12/25 (48%) vs 4/18 (18%).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wskazują, że skórne działania niepożądane, takie jak zapalenie spojówek, obrzęk okołoczołowy lub obrzęk kończyny, wywołane leczeniem pemetreksedem u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub międzybłoniakiem opłucnej są stosunkowo częste, a kobiety są bardziej nimi zagrożone. Skórne działania niepożądane zwykle jednak nie wymagają przerwania leczenia pemetreksedem, a zastosowanie odpowiedniego leczenia skórnych działań niepożądanych może pozwolić na kontynuację</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	terapii pemetreksedem.
Opisy przypadków	
<p>[54] Then i wsp. 2012</p>	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 58-letnia kobieta ze zdiagnozowanym w marcu 2011 roku niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania IIIB, paląca, z zespołem Sharp'a, została poddana leczeniu z zastosowaniem cisplatyny (75 mg/m²) w połączeniu z pemetreksedem (500 mg/m²) 26 dni po zakończeniu radioterapii. Dwa dni po pierwszym cyklu cisplatyny z pemetreksedem u pacjentki wystąpiła swędząca wysypka, w ciągu 3 dni drobne zmiany skórne połączyły się, tworząc pęcherze wypełnione płynem, obszary łuszczenia oraz krwawiące rany, uogólnione zapalenie oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia. Zastosowanie prednizonu spowodowało ustąpienie zmian skórnych. U pacjentki rozpoznano martwicę toksyczną naskórka.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na konieczność zachowania ostrożności w trakcie terapii pemetreksedem. Skórne działania niepożądane wywołane pemetreksedem są znanym efektem ubocznym terapii, jednak poważne zmiany skórne są rzadko odnotowywane. Zatem, wskazana jest ostrożność w przypadkach stosowania pemetreksedu po radioterapii, zwłaszcza u pacjentów z już istniejącymi problemami skórnymi.</p>
<p>[55] Merklen-Djafri i wsp. 2012</p>	<p>Opisy 3 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 57-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii pęcherzykowego gruczolakoraka został poddany leczeniu pemetreksedem. Po 16 cyklach terapii pemetreksedem u pacjenta wystąpił obrzęk i zaczerwienienie skóry kończyn, bez wystąpienia gorączki. Rozpoznano skórne zwłóknienie, które ustąpiło po 18 miesiącach. 65-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddany został terapii pemetreksedem. Dwa tygodnie po drugim cyklu leczenia wystąpiły zaczerwienienia skóry na obu nogach oraz gorączka. Podczas kolejnego cyklu dawkę pemetreksedu zredukowano do 75%, jednak odnotowano nawrót zmian skórnych. Po 2 latach zmiany skórne pozostały nadal widoczne. 62-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii pęcherzykowego gruczolakoraka został poddany leczeniu pemetreksedem. Po 7 cyklu leczenia zaobserwowano opuchnięte kostki i zmiany skórne. Po 12 cyklu leczenia zaprzestano stosowania pemetreksedu. Zmiany skórne pozostały widoczne. U wszystkich trzech pacjentów po rozpoczęciu leczenia pemetreksedem wystąpiła miejscowa twardzina (ang. <i>skin sclerosis</i>).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Przedstawione opisy 3 przypadków pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych pemetreksedem wskazują, że może on wywoływać miejscowe zmiany skórne związane z jej zgrubieniem oraz przebarwieniem.</p>
<p>[56] Hochstrasser i wsp. 2012</p>	<p>Opisy 2 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 64-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania IIIB poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Tydzień po 2 cyklu leczenia u pacjenta wystąpiła poważna duszność przy niewielkim wysiłku. Rozpoznano zapalenie płuc, które</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>leczono antybiotykiem i kortykosterydami, po których objawy uległy redukcji. Zastosowano kolejny cykl leczenia pemetrekselem. Pięć dni później u pacjenta doszło do pogorszenia stanu zdrowia i hospitalizacji. Kilka dni później pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej.</p> <p>51-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania IIIB poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetrekselem. Po 2 cyklach terapii u pacjenta wystąpiła gorączka, dreszcze i duszność przy wysiłku. Rozpoznano zapalenie płuc indukowane zastosowanym leczeniem. Terapię pemetrekselem przerwano, a rozpoczęto podawanie kortykosterydów, objawy ustąpiły.</p>
WNIOSKI	<p>Opisy obu przypadków wskazują na możliwość indukowania przez pemetrekselem śródmiąższowego zapalenia płuc u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Śródmiąższowe zapalenie płuc jest rzadkim, ale zagrażającym życiu efektem ubocznym stosowania pemetrekselem, częściej występuje po zastosowaniu radioterapii, ale może wystąpić również przy jej braku. Po wystąpieniu śródmiąższowego zapalenia płuc nie należy wznowiać leczenia pemetrekselem.</p>
[57] Katsenos i wsp. 2013	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>70-letnia kobieta ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania poddana została leczeniu pemetrekselem (500 mg/m²). U pacjentki wystąpiło opuchnięcie obu nóg, zaczerwienienie, bolesność oraz odętnienie po 3 miesiącach terapii. Rozpoznano zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>) i obwodową neuropatię. Przerwanie leczenia pemetrekselem i zastosowanie kortykosterydów doprowadziło do stopniowego ustępowania zmian. Po przerwie ponownie rozpoczęto leczenie z zastosowaniem pemetrekselem w zredukowanej dawce (75% poprzedniej dawki), ale zmiany skórne ponownie wystąpiły.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje na możliwość indukowania przez pemetrekselem obrzęku obwodowego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z tego względu zalecana jest ostrożność w czasie jego stosowania.</p>
[58] Frouin i wsp. 2012	<p>Opisy 3 przypadków.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>69-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania poddany został leczeniu IV linii z zastosowaniem pemetrekselem (500 mg/m²). Następnego dnia u pacjenta wystąpiła rozprzestrzeniona reakcja skórna (zaczerwienienie i pęknięcia). Rozpoznano egzemę z pęknięciami skóry, którą leczono kortykosterydami. Wysypka zniknęła w ciągu 10 dni.</p> <p>70-letni mężczyzna z rakiem płuca poddany został leczeniu III linii z zastosowaniem pemetrekselem. Dwa dni po pierwszym cyklu terapii pemetrekselem u pacjenta wystąpiło zaczerwienienie. Objawy ustąpiły po 7 dniach.</p> <p>57-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddany został leczeniu V linii z zastosowaniem pemetrekselem. Pięć dni po pierwszym cyklu leczenia u pacjenta wystąpił na tułowiu wyprysk bez świądu.</p> <p>U wszystkich 3 chorych zmiany skórne pojawiły się 5-7 dni po pierwszym zastosowaniu pemetrekselem i zostały rozpoznane jako egzema/ wyprysk z pęknięciami (ang. <i>asteatotic eczema</i>) indukowane reakcją na lek.</p>
WNIOSKI	<p>Opisy 3 przypadków wskazują, że pemetrekselem może indukować wystąpienie egzemy skórnej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mimo to przerwanie terapii pemetrekselem nie jest zalecane.</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>[59] Sabatiello i wsp. 2012</p>	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 72-letnia kobieta, paląca, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca została poddana radioterapii w połączeniu z chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu. Po upływie 13 dni od rozpoczęcia chemioterapii u pacjentki wystąpił swędzący, grudkowaty wyprysk na tułowiu, a następnie rozprzestrzenił się na całe ciało z wyjątkiem twarzy. Rozpoznano przyluszczycę ostrą (ang. <i>pityriasis lichenoides scuta-like dermatitis</i>), którą leczono kortykosteroidami z fototerapią i limecyliną. Zaprzestano również stosowania pemetreksedu. Zmiany skórne z czasem ustąpiły i więcej się nie powtórzyły.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisany przypadek pacjentki z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wskazuje na ryzyko wystąpienia zmian skórnych po zastosowaniu pemetreksedu, które jednak szybko ustąpiły po zaprzestaniu terapii pemetreksedem i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.</p>
<p>[60] Galetta i wsp. 2011</p>	<p>Opisy 3 przypadków. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 59-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczony w I linii cisplatyną w połączeniu z pemetreksedem. Po 4 cyklu chemioterapii u pacjenta wystąpił obrzęk obu nóg, który po 5 cyklu powiększył się, podobnie jak po 6 cyklu z zastosowaniem zredukowanej o 25% dawki pemetreksedu. Ostatecznie zaprzestano stosowania pemetreksedu, a obrzęk ustąpił w ciągu 30 dni. 65-letnia kobieta z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczona w I linii cisplatyną w połączeniu z pemetreksedem. Po 2 cyklu chemioterapii wystąpiły u niej zmiany skórne na obu nogach, które uległy pogorszeniu po 4 cyklu. Pacjentka zaprzestła stosowania pemetreksedu, otrzymała leczenie II linii i w ciągu 20 dni zmiany skórne ustąpiły. 66-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu. Po 3 cyklu leczenia u pacjenta wystąpiło zaczerwienienie i obrzęk obu nóg. Zastosowanie zredukowanej o 25% dawki pemetreksedu w 4 cyklu terapii nie poprawiło stanu pacjenta. Kolejna redukcja dawki pemetreksedu oraz systemowa terapia sterydami doprowadziły do ustąpienia zmian skórnych.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Przedstawione opisy przypadków pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych z zastosowaniem pemetreksedu wskazują na możliwość indukowania przez lek obrzęków i innych zmian skórnych. W przypadku ich wystąpienia zaleca się redukcję dawki pemetreksedu i terapię systemową sterydami. Przerwanie terapii pemetreksedem należy rozważyć jedynie w przypadku braku odpowiedzi na redukcję dawki i leczenie sterydami.</p>
<p>[61] Sun i wsp. 2011</p>	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA 67-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym w kwietniu 2009 roku niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Szóstego dnia po rozpoczęciu leczenia pemetreksedem u pacjenta wystąpiły zaburzenia oddychania i zmiany w wynikach badań laboratoryjnych. Rozpoznano ostrą hemolityczną anemię, zaprzestano leczenia pemetreksedem, a pacjenta poddano transfuzji krwi. Po 8 dniach odnotowano wzrost stężenia hemoglobiny, i pacjenta zwolniono ze szpitala.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisany przypadek pokazuje, że pemetreksed może indukować hemolityczną anemię u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Jest to rzadkie, ale potencjalnie</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	zagrożające życiu powikłanie, z tego względu zalecana jest ostrożność w czasie leczenia pemetreksedem.
<p>[62] Shah i wsp. 2012</p>	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>54-letni mężczyzna z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddany leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Tydzień po rozpoczęciu terapii pemetreksedem u pacjenta wystąpiła gorączka, ból głowy, rozprzestrzeniona, grudkowa wysypka oraz zmiany w stanie psychicznym manifestowane zaburzeniami chodu oraz świadomości. Pacjenta hospitalizowano, po przeprowadzeniu badań jądrowo-zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i rozpoczęto antybiotykoterapię. Po 2 tygodniach pacjenta zwolniono do domu.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisany przypadek wskazuje na możliwość indukowania przez pemetreksed ciężkich działań niepożądanych, takich jak jądrowo-zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, dlatego wskazana jest ostrożność w trakcie terapii z jego zastosowaniem.</p>
<p>[63] Breuer i wsp. 2012</p>	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>52-letni mężczyzna z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II stopniu zaawansowania poddany został leczeniu pemetreksedem (500 mg/m²) w połączeniu z irynotekaniem. Po 2 cyklach pacjent zaczął się skarżyć na bóle nóg, które następnie obrzękły i uległy zaczerwienieniu, pojawiła się również poważna duszność. Po 4 cyklach terapii pemetreksedem pacjenta hospitalizowano z powodu poważnej duszności, desaturacji oraz tachykardii. Pacjenta leczono antybiotykami, a po kilku tygodniach jego stan uległ poprawie. Ze względu na brak dowodów na zakażenie, uznano, że za zaburzenia oddychania odpowiada pemetreksed. Po 2 miesiącach wznowiono terapię pemetreksedem w zredukowanej dawce wynoszącej 100-200 mg co 1-2 tygodnie. Ze względu na progresję choroby, dawkę pemetreksedu zwiększono do 400 mg, a następnie do 800 mg. Po 2 tygodniach od ostatniego cyklu leczenia, ponownie pojawił się obrzęk nóg oraz łagodne zaburzenia oddychania. Zaprzesano stosowania pemetreksedu i po 2 tygodniach stan pacjenta poprawił się znacząco.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opisany przypadek pacjenta z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wskazuje, że to pemetreksed był odpowiedzialny za skórne działania niepożądane oraz zaburzenia oddychania. Z tego względu wszelkie zaburzenia oddychania występujące u pacjentów leczonych pemetreksedem, u których wystąpiły skórne działania niepożądane, powinny być szczególnie uważnie monitorowane.</p>
<p>[64] Vitiello i wsp. 2011</p>	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>36-letnia kobieta ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB została poddana leczeniu pemetreksedem. Po 2 cyklach wystąpiły u niej obrzęk, zaczerwienienie, świąd i ból nóg. U pacjentki rozpoznano zapalenie tkanki łącznej (ang. <i>cellulitis</i>). Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zmiany skórne ustąpiły.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na możliwość indukowania przez pemetreksed zapalenia tkanki łącznej w trakcie terapii niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>
<p>[65] Schallier i</p>	<p>Opis przypadku.</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
wsp. 2011	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>59-letni mężczyzna z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii (500 mg/m²). Kilka dni po 2 cyklu leczenia u pacjenta doszło do hiperpigmentacji skóry obu dłoni i stóp, skóra była dodatkowo przesuszona, ale nie towarzyszyły tym zmianom świąd czy ból. Po przerwaniu leczenia pemetreksedem zmiany skórne ustąpiły w okresie 3 tygodni. Leczenie pemetreksedem przerwano ze względu na szybką progresję choroby.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia hiperpigmentacji skóry w trakcie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu. Ten rodzaj zmian skórnych jest odwracalny, wystarczy przerwać dotychczasowe leczenie, bez konieczności stosowania dodatkowej terapii.
[66] Neuville i wsp. 2011	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>49-letni mężczyzna z rozpoznaniem w 2008 roku niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka został poddany leczeniu III linii z zastosowaniem pemetreksedu. Po 4 miesiącach leczenia u pacjenta wystąpiła duszność, która stopniowo narastała, u chorego rozpoznano zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>, które leczono z zastosowaniem antybiotyków. W okresie 3 tygodni stan pacjenta uległ poprawie, jednak doszło u niego do progresji choroby nowotworowej.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje, że pemetreksed może wywołać zapalenie płuc w czasie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, dlatego należy monitorować stan leczonych pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem przypadków wystąpienia duszności.
[67] Stavroupoulos i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>57-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym 2 lata wcześniej niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB został przyjęty do szpitala ze względu na zaburzenia czynności nerek. Trzy miesiące wcześniej pacjent rozpoczął leczenie z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Po ukończeniu 3 cykli terapii stwierdzono częściową odpowiedź guza na leczenie (PR), dlatego terapię pemetreksedem kontynuowano. Dwu-tygodniowa terapia prednizonem nie poprawiła stanu pacjenta, natomiast 1 miesiąc później stwierdzono u niego rakowatość otrzewnej, a czynność nerek uległa dalszemu pogorszeniu, 2 miesiące później pacjent zmarł. U pacjenta rozpoznano śródmiąższowe zapalenie nerek i nerkową moczówkę prostą (ang. <i>nephrogenic diabetes insipidus</i>).</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość indukcji przez pemetreksed, w trakcie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, zaburzeń czynności nerek prowadzących do przewlekłej niewydolności nerek. Z tego względu ważne jest monitorowanie wszelkich objawów wskazujących na zaburzenia czynności nerek, ponieważ przerwanie leczenia i zastosowanie w razie potrzeby dodatkowego leczenia, może uchronić pacjenta przed wystąpieniem niewydolności nerek.
[68] Ghul i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	71-letni mężczyzna z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania IIIB poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m ²). Po upływie 10 dni od przyjęcia pierwszej dawki pemetreksedu u pacjenta wystąpił grudkowy wyprysk w górnej części tułowia oraz obrzęk powiek. Objawy utrzymały się, a nawet pogorszyły po przyjęciu przez pacjenta kolejnej dawki pemetreksedu.
WNIOSKI	Przedstawiony opis przypadku pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonego pemetreksedem wskazuje na ryzyko wywoływania przez pemetreksed skórnych działań niepożądanych, takich jak wysypka i obrzęk.
[69] Kim i wsp. 2010	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>61-letnia kobieta ze zdiagnozowanym 7 miesięcy wcześniej niedrobnokomórkowym rakiem płuca została przyjęta do szpitala z powodu duszności. Po ukończeniu 4 cykli leczenia z zastosowaniem pemetreksedu u pacjentki wystąpiła duszność, badania RTG i TK ujawniły rozprzestrzeniony naciek płucny, który szybko się powiększał. Dodatkowe badania nie ujawniły zakażenia. Zastosowanie prednizolonu stopniowo zredukowało objawy.</p>
WNIOSKI	Opisany przypadek wskazuje na możliwość wywołania przez pemetreksed poważnych zmian w płucach, dlatego wskazana jest ostrożność i monitorowanie stanu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych pemetreksedem.
[70] Bosch-Barrera i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>58-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania został poddany leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²) i karboplatyny (AUC=6). Na 9 dni przed przyjęciem 2 cyklu leczenia u pacjenta wystąpił swędzący rumień na głowie, który rozprzestrzenił się na tułów i kończyny. Uznano, że zmiany skórne są skutkiem przedawkowania suplementów witaminowych i pacjenta poddano drugiemu cyklowi chemioterapii. W dniu rozpoczęcia 3 cyklu chemioterapii pacjenta przyjęto do szpitala ze względu na pogorszenie zmian skórnych, łuszczenie naskórka, świąd i gorączkę. U pacjenta rozpoznano martwicę toksyczną naskórka i rozpoczęto leczenie antybiotykiem oraz kortykosterydami. Po 3 tygodniach stan pacjenta poprawił się. Chemioterapia została przerwana czasowo, a następnie rozpoczęto leczenie III linii z zastosowaniem erlotynibu.</p>
WNIOSKI	Opisany przypadek wskazuje na potencjalne ryzyko wystąpienia martwicy toksycznej naskórka u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddanego leczeniu z zastosowaniem chemioterapii zawierającej pemetreksed i karboplatynę.
[71] Lorient i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>72-letni mężczyzna z rozpoznaniem w 2002 roku niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka został przyjęty do szpitala z powodu ostrej duszności. W marcu 2008 roku rozpoczęto terapię III linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²) z powodu kolejnej progresji choroby. Siedem dni po 2 i 3 cyklu leczenia u pacjenta wystąpiła wysypka leczona miejscowo kortykosterydami, 3 dni po 5 cyklu u pacjenta wystąpiła ostra duszność i jadłowstręt. Badanie TK wykazało rozprzestrzenione</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	śródmiażdżowe zmiany w obu płucach, które rozpoznano jako śródmiażdżowe zapalenie płuc. Przerwano leczenie pemetreksedem i zastosowano dożylnie kortykosterydy. Po kilku dniach redukcji uległy zaburzenia oddechowe, a po 4 miesiącach objawy ustąpiły całkowicie.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na ryzyko wystąpienia śródmiażdżowego zapalenia płuc u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których zastosowano leczenie pemetreksedem. Śródmiażdżowe zapalenie płuc będące efektem chemioterapii jest rzadkim powikłaniem, ale ciężkim, z tego względu należy zachować ostrożność w czasie terapii z zastosowaniem pemetreksedu.
[72] Tiseo i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>57-letni mężczyzna, palący, ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu IV zaawansowania został poddany leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Po przyjęciu 1 cyklu terapii, dawka pemetreksedu została zredukowana o 25% z powodu wystąpienia u pacjenta neutropenii w IV stopniu nasilenia. Dziesięć dni po 3 cyklu leczenia pemetreksedem u pacjenta wystąpiły ciężkie nudności, wymioty, biegunka i gorączka. Po przyjęciu do szpitala pacjent skarżył się również na ból podbrzusza i zmęczenie. Wyniki badań laboratoryjnych ujawniły anemię, trombocytopenię i neutropenię w 3-4 stopniu nasilenia. W badaniu TK u pacjenta rozpoznano zapalenie kątnicy. Pacjentowi podano antybiotyki, dożylnie płyny, preparaty G-CSF oraz poddano go transfuzji krwi. W okresie 2 miesięcy pobytu w szpitalu stan pacjenta powoli się poprawiał, aż do ustąpienia objawów.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na ciężkie powikłania wywołane przez chemioterapię, w tym przypadku przez pemetreksed, które mogą prowadzić do nekrozy tkanek, krwotoku, perforacji i posocznicy. Zapalenie kątnicy najczęściej występuje w trakcie terapii ostrych białaczek, ale jest też spotykane w czasie leczenia litych guzów. Z tego względu wskazana jest ostrożność również w trakcie stosowania chemioterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
[73] Bosch-Barrera i wsp. 2009	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>62-letni mężczyzna z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddany został leczeniu III linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²) i gemcytabiny. Po 6 dniach od rozpoczęcia leczenia pacjenta przyjęto do szpitala z powodu gorączki neutropenicznej w IV stopniu nasilenia oraz bólu stawów występujących w ciągu ostatnich kilku dni, zaobserwowano również pęcherzykowo-grudkową wysypkę na kończynach, plecach oraz genitaliach. Zastosowano antybiotykoterapię, podano preparaty G-CSF oraz leki przeciwzapalne. Objawy stopniowo ustąpiły, a pacjent dokończył chemioterapię z zastosowaniem gemcytabiny, natomiast leczenie pemetreksedem zostało przerwane. U pacjenta rozpoznano zespół Still'a - układowy proces zapalny o niejasnej etiologii i patogenezie.</p>
WNIOSKI	Opisany przypadek wskazuje na możliwość indukowania przez zastosowane połączenie pemetreksedu i gemcytabiny układowego procesu zapalnego.
[74] Shvartsbeyn i wsp. 2008	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>42-letnia kobieta, niepaląca, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania została poddana leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Dwa dni po rozpoczęciu leczenia, pacjentka zgłosiła ciężkie nudności i wymioty, ponadto wystąpiła u niej gorączka i bolesność podbrzusza. Po</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	zastosowaniu środków przeciwwymiotnych i dożylnym podaniu płynów stan pacjentki poprawił się, ale 5. dnia pobytu w szpitalu u pacjentki pojawił się ból w podbrzuchu, a 6 dnia wzrosła gorączka. Badanie TK ujawniło zapalenie kątnicy. Kontynuowano dotychczasowe leczenie, które uzupełniono o antybiotykoterapię. Po 2 tygodniach objawy ustąpiły.
WNIOSKI	Przedstawiony opis przypadku wskazuje na ryzyko wystąpienia ciężkiego powikłania wywołanego chemioterapią stosowaną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym konkretnym przypadku z zastosowaniem pemetreksedu.
[75] Bracke i wsp. 2009	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>62-letni mężczyzna z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej został poddany leczeniu pemetreksedem, po braku spodziewanej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Tydzień po 1 cyklu leczenia u pacjenta wystąpiła gorączka, swędzący rumień z małymi białymi krostami w górnej części tułowia i na szyi. Po przeprowadzeniu dodatkowych badań u pacjenta rozpoznano ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. <i>acute generalized exanthematous pustulosis</i>), którą poddano leczeniu miejscowemu z zastosowaniem kremu sterydowego. Miesiąc później pacjent otrzymał 2 cykl terapii pemetreksedem wraz z systemowymi kortykosteroidami i ponownie doświadczył dwa dni później zmian skórnych.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość indukowania przez pemetreksed ostrej uogólnionej osutki krostkowej w czasie terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, nawet pomimo zastosowania kortykosterydów.
[76] Declercq i wsp. 2008	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>66-letnia kobieta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB została poddana leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu. Po 5 dniach u pacjentki wystąpiła bolesna, swędząca wysypka o nasileniu 2. stopnia. Zmiany skórne wystąpiły na obszarze poddanemu 6 miesięcy wcześniej radioterapii. Miejscowe zastosowanie kortykosterydów spowodowało ustąpienie objawów w ciągu 3 dni. Dalsze stosowanie pemetreksedu nie wiązało się już z wystąpieniem skórnych działań niepożądanych.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość indukowania przez pemetreksed zmian skórnych po wcześniejszej radioterapii, nawet po dłuższym okresie między zastosowaniem jednej terapii i drugiej. Z tego względu należy zachować ostrożność w czasie terapii pemetreksedem po wcześniejszej radio- lub radio-chemioterapii.
[77] Tummino i wsp. 2007	<p>Opis przypadku. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>85-letni pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania został poddany leczeniu z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Po 15 dniach od otrzymania 2 cyklu terapii, u pacjenta wystąpiły zmiany skórne, w tym rumień, pęcherze i łuszczenie, którym towarzyszyło ogólne pogorszenie stanu zdrowia chorego. U pacjenta rozpoznano martwicę toksyczną naskórka, którą poddano leczeniu z zastosowaniem sterydów i gammaglobulin, które doprowadziły do ustąpienia objawów.</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość indukowania przez pemetreksed u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zmian skórnych, których nasilenie może być ciężkie i prowadzić do tak poważnych powikłań jak martwica toksyczna naskórka. Z tego względu wskazana jest ostrożność i monitorowanie zmian skórnych występujących u pacjentów poddanych terapii pemetreksedem w celu szybkiej interwencji zapobiegającej poważniejszym komplikacjom.
[78] Velcheti i wsp. 2007	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>73-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca został włączony do badania klinicznego I/II fazy z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²) i karboplatyny z równoczesną radioterapią. Tydzień po zakończeniu radioterapii, u pacjenta wystąpiła duszność, a badanie RTG wykazało śródmiąższowe zmiany naciekowe płuc, które leczono z zastosowaniem prednizonu, po czym stan zdrowia pacjenta uległ poprawie i poddano go dwóm kolejnym cyklom terapii z zastosowaniem pemetreksedu. Trzy dni później pacjenta hospitalizowano z powodu duszności, rozpoznano zapalenie płuc, jednak pomimo rozpoczęcia antybiotykoterapii, pacjent zmarł w wyniku niewydolności oddechowej.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonego z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z innymi formami terapii przeciwnowotworowej wskazuje na możliwość wystąpienia powikłania w postaci zapalenia płuc. Powikłanie takie jest rzadkie u chorych z nowotworem płuca, jednak ciężkie i zagrażające życiu, dlatego należy monitorować występujące oznaki zaburzeń oddychania.
[79] Barlesi i wsp. 2006	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>75-letnia kobieta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania została poddana leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²). Trzy dni po rozpoczęciu leczenia pemetreksedem u pacjentki wystąpił ból i stwardnienie prawej piersi, badanie ujawniło, że obszar zmian skórnych odpowiadał obszarowi wcześniej poddanemu radioterapii. Pacjentce podano prednizolon i po 2 dobach objawy zaczęły ustępować, a po 2 tygodniach całkowicie zanikły. Ponownie rozpoczęto leczenie pemetreksedem, jednak pomimo zastosowania prednizolonu, 3 dni po przyjęciu pemetreksedu u pacjentki ponownie pojawił się ból i zaczerwienienie piersi. Ostatecznie przerwano leczenie pemetreksedem i zastąpiono go erlotynibem.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość indukowania zmian skórnych przez pemetreksed u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej leczonych z zastosowaniem radioterapii, dlatego należy zachować ostrożność i obserwować pacjentów z tej grupy, skoro są bardziej podatni na ryzyko wystąpienia zmian skórnych.
[80] Vootukuru i wsp. 2006	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>53-letnia kobieta z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania poddana została leczeniu pemetreksedem (500 mg/m²) po kolejnej progresji choroby. Po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia pemetreksedem pacjentkę hospitalizowano z powodu złamania prawej kości udowej. Pacjentka skarżyła się na częstomocz i wzmożone pragnienie występujące w okresie tygodnia przed przyjęciem do szpitala. U pacjentki rozpoznano ostrą niewydolność nerek związaną z nerkową moczówką prostą (ang. <i>nephrogenic diabetes insipidus</i>) i nerkową kwasicą kanalikową dystalną (ang. <i>distal renal tubular acidosis</i>). Po zastosowaniu leczenia miesiąc później pacjentkę zwolniono ze szpitala, jednak u pacjentki wciąż występował częstomocz, hipokalemia i kwasica, pomimo odzyskania prawidłowej czynności przez nerki.</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia w trakcie terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu ostrej niewydolności nerek, dlatego należy monitorować zaburzenia czynności nerek w celu wczesnego ich rozpoznania i zastosować interwencję medyczną, w tym redukcję dawki lub przerwanie leczenia pemetreksedem.
[81] Kurata i wsp. 2006	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>56-letni mężczyzna z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania zdiagnozowanym w kwietniu 2004 roku został poddany leczeniu I linii, a następnie leczeniu podtrzymującemu. Po zakończeniu radioterapii mózgu, w grudniu 2004 roku pacjenta zakwalifikowano do badania klinicznego z zastosowaniem pemetreksedu (1000 mg/m²). Ósmego dnia po 2 cyklu terapii pemetreksedem u pacjenta wystąpił obrzęk powieki, który leczono z zastosowaniem deksametazonu. Po 6 dniach obrzęk ustąpił. Ze względu na odpowiedź guza na zastosowane leczenie, terapię pemetreksedem kontynuowano, a obrzęk powiek pojawiał się po każdym cyklu terapii pemetreksedem.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na ryzyko indukowania przez pemetreksed obrzęku powiek u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
[82] Brandes i wsp. 2006	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>61-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym w maju 2003 roku międzybłoniakiem opłucnej i wodobrzuszem został poddany leczeniu z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²) i cisplatyny (75 mg/m²). Tydzień po rozpoczęciu leczenia u pacjenta doszło do wzrostu stężenia kreatyniny. Trzy dni po otrzymaniu 2 cyklu leczenia pacjent został przyjęty do szpitala z powodu ostrej niewydolności nerek. Trzeciego dnia pobytu w szpitalu rozpoczęto hemodializę, którą prowadzono stale przez 3 dni, 7 dnia u pacjenta wystąpiła neutropenia 4 stopnia i zapalenie jamy ustnej 1 stopnia. Działania niepożądane ustąpiły w ciągu 3 kolejnych dni, ale hemodializę kontynuowano. Z powodu braku odpowiedzi nowotworu na chemioterapię zaprzestano jej stosowania. Pacjenta nadal poddawano hemodializie.</p>
WNIOSKI	Przedstawiony opis przypadku oraz przeprowadzony przegląd literatury wskazuje, że stosowanie pemetreksedu razem z cisplatyną u pacjentów, u których może występować wysięk opłucnowy i wodobrzusze, może skutkować akumulacją leku w wysięku i ryzykiem niewydolności nerek. Z powyższych względów stosowanie pemetreksedu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno być uważnie monitorowane.
[83] Lopes i wsp. 2006	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Nie analizowano.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>68-letni mężczyzna z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania poddany został leczeniu II linii z zastosowaniem pemetreksedu (500 mg/m²), pacjent otrzymywał również radioterapię prawego płuca. Dwa tygodnie po 2 cyklu leczenia pemetreksedem u pacjenta wystąpiła wysypka na obu nogach. Rozpoznano zapalenie tkanki łącznej, które leczono antybiotykami, ponieważ jednak po 7 dniach nie doszło do poprawy, pacjenta przyjęto do szpitala, gdzie poddano go dożylną terapię, ale również nie nastąpiła poprawa. Ostatecznie zdiagnozowano u pacjenta pokrzywkowe zapalenie naczyń, antybiotykoterapię przerwano i zastosowano prednizon, a w ciągu kolejnych 3 dni</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	wysypka ustąpiła.
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje, że leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu może się wiązać z ryzykiem wystąpienia pokrzywkowego zapalenia naczyń.

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy.

Podsumowując, wyniki badań uwzględnionych w niniejszej analizie wskazują, że w trakcie terapii pemetreksedem często występują skórne działania niepożądane, takie jak: hiperpigmentacja [52], [65], zmiany skórne przejawiające się jej zgrubieniem i przebarwieniem [55], zapalenie spojówek, obrzęk okołoooczodołowy lub obrzęk kończyn [53], wysypka i obrzęk [68], obrzęk powiek [81], martwica toksyczna naskórka [54], [70], [77], zapalenie tkanki łącznej [57], [64], zmiany skórne/ egzemy [58], [60], przyłuszczyca ostra [59], ostra uogólniona osutka krostkowa [75], zmiany skórne po radioterapii [76], [79], pokrzywkowe zapalenie naczyń [83], zmiany skórne z towarzyszącymi zaburzenia oddychania [63]. Skórne działania niepożądane zwykle nie wymagają przerwania leczenia pemetreksedem, a jedynie dostosowania dawki leku, które powinno pozwolić na kontynuację terapii [53].

W trakcie terapii pemetreksedem mogą się również pojawić inne ciężkie działania niepożądane, takie jak: zapalenie płuc [56], [66], [69], [71], [78], hemolityczna anemia [61], jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [62], śródmiąższowe zapalenie nerek i nerkowa moczówka prosta [67], [80], niewydolność nerek [82], zapalenie kątnicy [72], [74], zespół Still'a (układowy proces zapalny) [73].

Opracowanie wtórne

Celem przeglądu była ocena czynników predykcyjnych dla toksyczności hematologicznej występującej w trakcie terapii pemetreksedem, które pozwoliłyby zmniejszyć ryzyko jej wystąpienia. Przeprowadzona analiza wykazała, że podwyższony poziom homocysteiny oraz homocysteiny i kwasu metylomalonowego są związane z dużym ryzykiem wystąpienia poważnej toksyczności hematologicznej. Z tego powodu wskazane jest stosowanie suplementów witaminowych, ponieważ obniżają one poziom homocysteiny, zwiększając bezpieczeństwo stosowania pemetreksedu. Schemat podawania pemetreksedu również wpływa na ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej oraz mielotoksyczności. Brak dotychczas wystarczających danych na związek między wiekiem pacjenta, jego stanem sprawności i liczbą neutrofilów a ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej w trakcie leczenia pemetreksedem. Dodatkowo, różnice między pacjentami związane z genetycznym polimorfizmem enzymów uczestniczących w metabolizmie pemetreksedu wpływają na zróżnicowane ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej [51].

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami przeciwnowotworowymi to: zahamowanie czynności szpiku (objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią) i objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej) [45], [46]. Do pozostałych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Natomiast, rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka [45].

Pemetreksedu nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na lek lub którykolwiek składnik preparatu. Pemetreksed wykazuje niekorzystny wpływ również na płodność [46].

CHMP uznał jednak, że korzyści ze stosowania leku Alimta[®] przewyższają ryzyko i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu [46].

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 20 opracowań (badań) wtórnych [84]-[104] (opisanych w 21 referencjach) dotyczących zastosowania pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Odnaleziono:

- 6 raportów HTA (opisanych w 7 referencjach) [84]-[90],
- 7 przeglądów systematycznych [91]-[97],
- 5 przeglądów systematycznych z meta-analizą [98]-[102],
- 1 meta-analizę [103],
- 1 analizę zbiorczą [104].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [84]-[104], które dotyczyły zastosowania pemetreksedu w porównaniu do placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego (BSC) w terapii podtrzymującej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych wskazują na skuteczność kliniczną pemetreksedu stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [84]-[104]. W ramach badań klinicznych wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), jak i dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), zarówno w ramach terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* [87], [90], [95], [96], [98], [100], [102], [103], jak i typu *switch maintenance* [84], [85]-[86], [88], [89], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], w porównaniu z placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC). Skuteczność pemetreksedu zależała jednak od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

płuca, pacjenci z rakiem o histologii niepłaskonabłonkowej odnosili większe korzyści z leczenia pemetrekse dem w porównaniu do chorych o innym typie histologicznym [91], [93], [100], [104].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, Autorzy opracowań (badań) wtórnych wskazują na dobrą tolerancję leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetrekse du u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w ramach terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* [87], [90], [95], [96], [98], [100], [102], [103], jak i typu *switch maintenance* [84], [85]-[86], [88], [89], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104].

Podsumowując, pemetrekse d stosowany jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* (oraz typu *switch maintenance*) stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, szczególnie w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, z korzystnym dla chorych profilem bezpieczeństwa.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) pemetrekse du (produkt leczniczy Alimta[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych [162]. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca najczęściej dzieli się na niedrobnokomórkowe stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca oraz drobnokomórkowe stanowiące około 20% wszystkich nowotworów płuca [162], [164]. **Rak płuca jest najczęściej występującym w Polsce**

nowotworem złośliwym o niekorzystnym rokowaniu, ponieważ pomimo postępu medycyny nie udaje się poprawić przeżycia długoterminowego chorych według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [167], [168], [170], [171]. Jedno-roczny wskaźnik przeżycia wynosi około 36%, a 5-letni około 13% [170], [172]. Polskie dane epidemiologiczne potwierdzają dane zgromadzone w ramach projektu ECO (ang. *European Cancer Observatory*) prowadzonego przez Międzynarodową Agencję ds. Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer; IARC*) oraz Europejską Sieć Rejestrów Nowotworów (ang. *European Network of Cancer Registries; ENCR*) [184]. Według tych danych w 2012 roku w Europie odnotowano 3,4 miliona nowych zachorowań na nowotwory, a zachorowalność na raka płuca uplasowała się na trzeciej pozycji (410 000 przypadków, 11,9% wszystkich zachorowań), po raku piersi (13,5%), raku jelita grubego i odbytu (13,0%) oraz raku gruczołu krokowego (12,1%) [184]. W 2012 roku w Europie odnotowano również 1,75 miliona zgonów z powodu nowotworów, za zgony najczęściej odpowiadał rak płuca (353 000 zgonów, czyli co 5 zgon), a w dalszej kolejności: rak jelita grubego i odbytu (12,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów), rak piersi (7,5%) oraz rak żołądka (6,1%) [184].

Prognozy wskazują, że w Polsce w populacji kobiet współczynnik umieralności oraz liczba zgonów z powodu raka płuca będą wzrastały w najbliższych latach niezależnie od grupy wiekowej. Podobne prognozy dotyczą mężczyzn w wieku powyżej 70 lat. Natomiast, poprawę prognozuje się w populacji mężczyzn młodszych (35-69 lat), w której szacuje się, że współczynnik umieralności zacznie się zmniejszać [183]. Zasadniczym czynnikiem inicjującym płucną karcinogenezę nadal jest palenie tytoniu będące przyczyną około 90% wszystkich zachorowań [162], [167], [169].

Leczenie raka płuca zależy od stopnia zaawansowania choroby, typu histopatologicznego i stopnia sprawności chorego [166]. Leczenie pacjentów z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca ma charakter paliatywny, w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR*), radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej [162]. **Leczenie podtrzymujące** ogranicza się do chorych, u których nie doszło do progresji choroby po zakończeniu wstępnej chemioterapii, a leczenie kontynuuje się do wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowanej toksyczności [162], [165]. W terapii podtrzymującej stosuje się jedną z dwóch strategii: kontynuację terapii jednym z leków stosowanych w I linii leczenia (ang. *continuous maintenance*) lub podanie nowego leku, niestosowanego w ramach leczenia I linii (ang. *switch maintenance*) [101], [165]. W ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* zalecane są: **pemetreksed**, erlotynib, gemcytabina, cetuksymab, bewacyzumab, pemetreksed w skojarzeniu z bewacyzumabem. Jednak, najczęściej rekomendowane są: **pemetreksed**, erlotynib oraz gemcytabina. Należy podkreślić, że powyższe leki zalecane są w nieco innych populacjach:

pemetreksed u pacjentów z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa, gemcytabina u chorych z NDRP niezależnie od typu histologicznego, a erlotynib powinien być stosowany u pacjentów z mutacją w genie *EGFR* [162], [166], [174], [176], [182]. W Polsce jedynie pemetreksed [45] oraz erlotynib [185] zarejestrowane są w leczeniu podtrzymującym niedrobnokomórkowego raka płuca, ale w odmiennych populacjach, jak wspomniano powyżej (szczegółowe omówienie metod leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [161]).

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi pemetreksed w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Alimta®). Jest to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego, który zaburza podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek [45].

Polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polską Unię Onkologii (PUO) **zalecają stosowanie pemetreksedu** w leczeniu podtrzymującym [162], podobnie jak Polska Grupa Raka Płuca [163], przy czym wytyczne [163] opublikowane w 2010 roku zalecają jedynie strategię typu *switch maintenance*. Zastosowanie leczenia podtrzymującego za pomocą pemetreksedu u chorych z zaawansowanym NDRP po uzyskaniu obiektywnej korzyści pod wpływem wstępnej chemioterapii zalecane jest u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 według skal Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej chemioterapii i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy. Decyzja o zastosowaniu leczenia podtrzymującego powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka niepożądanych działań i po omówieniu z chorym. Natomiast, leczenie podtrzymujące należy zakończyć w chwili wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności. Światowe wytyczne praktyki klinicznej również zalecają stosowanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym typu *continuous maintenance*: *American College of Chest Physicians (ACCP)* [166], *Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT)* [174], *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [176] i *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [182], natomiast w leczeniu podtrzymującym typu *switch maintenance*: *National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)* [86], *American College of Chest Physicians (ACCP)* [166], *Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT)* [173], [174], *American Cancer Society (ACS)* [175], *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [176], *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)* [177], *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* [178], *Cancer Care Ontario (CCO)* [179], *Alberta Health Services (AHS)* [180], *Cancer Council Australia* [181], *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [182]. **Podsumowując**, leczenie podtrzymujące jest powszechnie rekomendowaną strategią.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 3 randomizowanych badań klinicznych [16]-[28], [1]-[13], [14]-[15], 9 badań o niższej wiarygodności [29]-[38] (opisanych w 10 referencjach), 5 badań nieopublikowanych (opisanych w 6 referencjach) [39]-[44], 39 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [45]-[83] oraz 20 opracowań (badań) wtórnych (raporty HTA, przeglądy systematyczne, meta-analiza, analiza zbiorcza; opisanych w 21 referencjach) [84]-[104].

W ramach przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej – pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) ██████████ w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub leczenia objawowego (BSC), stosowanych w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4 cykli chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem. W badaniach [1]-[13] (badanie o akronimie PARAMOUNT) i [14]-[15] efektywność kliniczną pemetreksedu oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*, czyli po zakończeniu chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano pemetreksedem. Dodatkowo w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28], w którym efektywność kliniczną pemetreksedu oceniano w ramach leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance*, czyli po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, zastosowano pemetreksed. ██████████

██████████ Wszystkie 3 badania były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority*. W **skali GRADE** metodykę badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] i badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] oceniona **wysoko**, a metodykę badania [14]-[15] jako **średnią** (brak zamaskowania). W **skali Jadad** badanie o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] uzyskało **4 punkty** (opis randomizacji nie był wystarczający do stwierdzenia, że jest to randomizacja prosta), badanie o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] uzyskało **3 punkty** (ograniczona metoda randomizacji - blokowa), a badanie [14]-[15] uzyskało **2 punkty** (brak opisu metody randomizacji, brak zamaskowania).

W badaniach klinicznych [1]-[13], [14]-[15] uwzględnionych w niniejszej analizie, dotyczących zastosowania pemetreksedu jako leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance*, uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

której otrzymali 4 cykle chemioterapii opartej na cisplatynie w skojarzeniu z pemetreksedem, i u których nie nastąpiła progresja choroby po zakończonym leczeniu. U pacjentów rozpoznano niepłaskonabłonkowy typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] H3E-MC-JMEN [16]-[28], dotyczącym zastosowania pemetreksedu jako leczenia podtrzymującego typu *switch maintenance*, uczestniczyli również dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny (cisplatynie lub karboplatynie) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem, u których nie nastąpiła progresja choroby po zakończonym leczeniu. U większości pacjentów rozpoznano niepłaskonabłonkowy typ histologiczny niedrobnokomórkowego raka płuca, natomiast u około 30% chorych zdiagnozowano płaskonabłonkowy rak płuca, wyniki dotyczące głównych punktów końcowych podano jednak oddzielnie dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z NDRP. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W badaniach klinicznych [1]-[13], [14]-[15], [16]-[28] uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zastosowano dawkę pemetreksedu wynoszącą 500 mg/m² powierzchni ciała, zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [45]. Średnia dawka pemetreksedu przyjmowana przez pacjentów w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] wyniosła 468,3 mg/m² powierzchni ciała [3], a w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] - 478,8 mg/m² powierzchni ciała [16], w trakcie 1 cyklu leczenia. Natomiast, w badaniu [14]-[15] podano jedynie, że mediana dawki pemetreksedu przyjmowanej przez pacjentów wyniosła 95,3% dawki zaplanowanej (zakres: 75%; 102%) [14]. We wszystkich badaniach [1]-[13], [14]-[15], [16]-[28] dopuszczalna była możliwość redukcji dawki pemetreksedu w przypadku wystąpienia nadmiernej toksyczności. Zatem, **reprezentatywność interwencji również była wysoka, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanej dawki pemetreksedu oraz możliwość jej dostosowania do indywidualnych potrzeb pacjentów.**

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że **prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych badaniach klinicznych jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.**

W niniejszym opracowaniu **analizowano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty** (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), umożliwiające ocenę wpływu zastosowanego leczenia na: czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS), odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa), wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby), ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny i z powodu raka płuca oraz jakość życia. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania działań niepożądanych: ogółem, ciężkich, poważnych, związanych z leczeniem oraz poszczególnych rodzajów działań niepożądanych i ryzyko zgonu.

Analiza przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] oraz badania [14]-[15] również wykazała skuteczność leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* z zastosowaniem **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w badaniu [1]-[13] i w porównaniu do **leczenia objawowego (BSC)** w badaniu [14]-[15]. W badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13], w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) wykazano, że zastosowaniem **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) przedłużało** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS; główny punkt końcowy badania) [3] i czas przeżycia całkowitego (OS) [3], **zwiększało prawdopodobieństwo** 1-letniego i 2-letniego przeżycia [3], ale **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na zmiany w stanie sprawności pacjentów [10] oraz na jakość życia [10]. Dodatkowo, zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało prawdopodobieństwo** uzyskania wskaźnika kontroli choroby [2] i **zmniejszało prawdopodobieństwo** wystąpienia progresji choroby (PD) [5], [6], ale **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) [2] w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana). Natomiast, w badaniu [14]-[15] przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do **leczenia objawowego (BSC)** **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS; główny punkt końcowy badania) i czas przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwo 1-letniego przeżycia, uzyskania odpowiedzi na leczenie lub uzyskania wskaźnika kontroli choroby, ryzyko zakończenia udziału w badaniu z powodu zgonu, ryzyko progresji choroby [14] w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku. Należy jednak podkreślić, że w badaniu [14]-[15] brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami mógł wynikać z

niewielkiej liczby pacjentów włączonych do badania (N= 55), co utrudnia wykrycie istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami. Ponadto, przeprowadzona meta-analiza wyników badań [1]-[13] i [14]-[15] wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub leczenia objawowego (BSC) **istotnie statystycznie ($p<0,05$) zmniejszyło ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD), ale **nie wpływało istotnie statystycznie ($p>0,05$)** na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub z powodu raka płuca [3], [14]. **Podsumowując**, skuteczność kliniczna pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) stosowanego w ramach terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* była istotnie statystycznie i klinicznie większa w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub leczenia objawowego (BSC) u pacjentów z zaawansowanym NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.

Warto podkreślić, że nie wykazano negatywnego wpływu leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) oraz w porównaniu do wartości początkowych w grupie pacjentów leczonych pemetreksedem [4]. Większość pacjentów utrzymała dobrą jakość życia w trakcie terapii, pogorszenie jakości życia odnotowano jedynie po 4., 5. i 6. cyklu leczenia, jednak w czasie dalszej terapii nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy porównywanymi grupami [4], [13]. Należy jednak podkreślić, że wraz z upływem czasu coraz mniej pacjentów kontynuowało leczenie, co mogło utrudnić wykazanie istotnych statystycznie różnic między grupami. Warto również zauważyć, że w trakcie trwania badania nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) zmian w stanie sprawności pacjentów, ocenianym według kryteriów ECOG [4], [10].

Dodatkowe analizy wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów: z IV stopniem zaawansowania choroby, którzy uzyskali całkowitą lub częściową (CR/PR) odpowiedź na leczenie I linii, w stanie sprawności 0 lub 1 według kryteriów ECOG, palących lub niepalących tytoń, kobiet, z gruczolakorakiem oraz w grupach wiekowych: <70 lat, ≥70 lat, <65 lat lub ≥65 lat. Natomiast, nie wykazano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w subpopulacji pacjentów: z III stopniem zaawansowania choroby, którzy uzyskali stabilizację choroby (SD) w I linii leczenia, mężczyzn oraz z rakiem wielkokomórkowym lub innym typem histologicznym raka w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana) [15]. W odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS) stan sprawności według

kryteriów ECOG oraz okres od zakończenia chemioterapii I linii do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego okazały się czynnikami predykcyjnymi dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z NDRP stosujących pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w ramach terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance*. Pozostałe analizowane parametry takie jak: charakterystyka wyjściowa pacjentów, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia I linii, odpowiedź na leczenie I linii, liczba przyjętych cykli leczenia podtrzymującego, nie wpływały istotnie na przeżycie całkowite (OS) pacjentów [22]. Wiek <70 lat również wiązał się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów leczonych pemetreksedem w porównaniu do placebo, wśród starszych pacjentów (wiek ≥ 70 lat) nie stwierdzono takich różnic ($p > 0,05$) [11]. Powyższe wyniki wskazują, że większość pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP powinna odnieść korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz całkowitego (OS) z leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC).

Wyniki uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badań klinicznych o niższej wiarygodności [29]-[30], [31], [32], [33] oraz opisów przypadków [36], [37], [38] potwierdzają skuteczność pemetreksedu stosowanego w monoterapii jako leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Wyniki badań wskazują, że pemetreksed skutecznie opóźnił progresję choroby, wydłużając przeżycie pacjentów ogółem oraz w populacji starszych pacjentów w wieku ≥ 75 lat [29]-[30], [31], [32], [33], [36], [37], [38]. Należy jednak podkreślić, że w ramach chemioterapii I linii pacjenci stosowali karboplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem, co nie w pełni odpowiada założeniom niniejszej analizy i stanowi ograniczenie tych badań. Wyniki badań retrospektywnych również wykazały skuteczność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako leczenie podtrzymujące podawane w strategii typu *continuous maintenance* u większości pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej [33], [34]. Jednak, w przypadku tych badań również w ramach chemioterapii I linii część pacjentów stosowała karboplatynę w połączeniu z pemetreksedem i czasem z dodatkowym leczeniem (np. bewacyzymabem), co również stanowi ograniczenie.

W zakresie skuteczności klinicznej, dodatkowa analiza przeprowadzona na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] wykazała, że leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* z zastosowaniem **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** istotnie statystycznie ($p < 0,05$) przedłużało czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS; główny punkt końcowy badania) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) [16], zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) oraz wskaźnika kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na

leczenie lub stabilizacja choroby) [16], zmniejszyło ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby, zgonu z powodu raka płuca oraz niepowodzenia leczenia (konieczność rozpoczęcia leczenia II linii) [16], opóźniało czas do wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: ból i krwioplucie [16], [17], w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana). Ponadto, zastosowanie **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na ryzyko zgonu (ogółem, niezależnie od przyczyny) oraz na czas wystąpienia pogorszenia objawów choroby (utrata apetytu, zmęczenie, kaszel, duszność, nasilenie objawów, wpływ objawów na aktywność) oraz ogólną jakość życia [16], [17], w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana). **Podsumowując**, stosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w ramach terapii podtrzymującej typu *switch maintenance* w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca było istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC).

Z punktu widzenia pacjentów istotną korzyścią z leczenia pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) jest wspomniana powyżej poprawa jakości życia w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w odniesieniu do późniejszego wystąpienia pogorszenia objawów choroby takich jak: ból i krwioplucie [16], [17]. Jednak, przy interpretacji wyników dotyczących jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] należy zachować ostrożność, ponieważ nasilenie objawów raka płuca było u nich niewielkie, a stan sprawności dobry (0 lub 1 według kryteriów ECOG) [17], [18]. Dodatkowa analiza wykazała istotny statystycznie ($p < 0,05$) związek między mniejszym nasileniem objawów raka płuca oraz lepszym stopniem sprawności pacjentów ocenianym według kryteriów ECOG, a ich dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS) [18]. Wyniki te wskazują, że przynajmniej ta subpopulacja pacjentów powinna odnieść korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz całkowitego (OS) z leczenia pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w ramach terapii podtrzymującej typu *switch maintenance*.

Dodatkowa analiza przeprowadzona w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca, przeprowadzona w oparciu o wyniki badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] wykazała, że leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* z zastosowaniem **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) przedłużało** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) [16] i zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika kontroli choroby [16], w subpopulacji

pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym ogółem oraz z następującymi podtypami raka niepłaskonabłonkowego: gruczolakorakiem oraz innym lub nieokreślonym rakiem niepłaskonabłonkowym. Natomiast, w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym typu wielkokomórkowego **nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między porównywanymi grupami w zakresie analizy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS), jak również prawdopodobieństwa uzyskania wskaźnika kontroli choroby [16]. Jednak, brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym typu wielkokomórkowego mógł wynikać z niewielkiej liczby chorych z tym typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca włączonych do badania, która obejmowała zaledwie 20 pacjentów. W subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) przedłużyło** czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [16], ale **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na czas przeżycia całkowitego (OS) i prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika kontroli choroby [16], w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana). Zatem, stosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w ramach terapii podtrzymującej typu *switch maintenance* w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej było istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC). Natomiast, stosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej było nieco mniej skuteczne. Powyższe wnioski potwierdza analiza zbiorcza [103] wyników uzyskanych przez pacjentów z zaawansowanym NDRP leczonych z zastosowaniem pemetreksedu (w I i II linii oraz jako leczenie podtrzymujące). Wykazała ona istotną statystycznie ($p < 0,05$) interakcję między skutecznością leczenia a typem histologicznym NDRP – subpopulacja pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej odnosiła największe korzyści z leczenia pemetreksedem.

Dodatkowa analiza charakterystyki pacjentów włączonych do badania o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] wykazała, że w subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej stosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłużyło czas wolny od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS) u chorych z następujących subgrup: wiek < 65 lat, mężczyźni, rasa biała, stan sprawności 0 według kryteriów ECOG, stopień zaawansowania raka IV, chemioterapia I linii oparta na karboplatynie, uzyskanie stabilizacji choroby (SD), leczone lub nieleczone wcześniej przerzuty do mózgu, palenie lub nie tytoniu, niewielkie nasilenie objawów choroby. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS)

odnotowano również u pacjentów z subgrup: wiek ≥ 65 lat, kobiety, inna rasa niż biała, stan sprawności 1 według kryteriów ECOG, chemioterapia I linii oparta na cisplatynie, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR/PR), duże nasilenie objawów raka płuca. Natomiast, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS) odnotowano u chorych ze stopniem zaawansowania raka IIIB [18]. Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci leczeni pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) odnieśli istotnie statystycznie i klinicznie większe korzyści, zwłaszcza w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC), niezależnie od ich charakterystyki wyjściowej.

Wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy. Potwierdzają one skuteczność kliniczną pemetreksedu stosowanego w leczeniu podtrzymującym w zakresie istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W ramach badań klinicznych skuteczność kliniczną pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) wykazano zarówno w ramach terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* [87], [90], [95], [96], [98], [100], [102], [103], jak i typu *switch maintenance* [84], [85]-[86], [87], [88], [89], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], w porównaniu z placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC). Natomiast, skuteczność pemetreksedu zależała od typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca, pacjenci z rakiem o histologii niepłaskonabłonkowej odnosili większe korzyści z leczenia pemetreksedem w porównaniu do chorych o innym typie histologicznym [91], [93], [100], [104]. Powyższe wnioski potwierdzają wyniki uzyskane w ramach niniejszego opracowania, które również wykazały większą skuteczność pemetreksedu w subpopulacji pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym w porównaniu do subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

Wyniki badań [1]-[13], [14]-[15], [16]-[28] uwzględnionych w niniejszym opracowaniu wskazują również, że leczenie podtrzymujące (zarówno typu *continuous*, jak i *switch maintenance*) jest lepszą strategią od strategii „czekaj i obserwuj” (ang. *wait and watch*), ponieważ część pacjentów z zaawansowanym NDRP ze względu na szybki zgon lub znaczące pogorszenie stanu zdrowia nie kwalifikuje się i nie otrzymuje leczenia II linii po wystąpieniu progresji choroby. Z tego powodu zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksedem zaraz po zakończeniu terapii I linii jest korzystną opcją terapeutyczną dla pacjentów, która pozwala opóźnić wystąpienie progresji choroby, nie powodując przy tym znaczącego pogorszenia jakości życia, a w przypadku wystąpienia progresji choroby zwiększa szansę na otrzymanie leczenia II linii [3], [16], [26]. Należy jednak podkreślić, że w

uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach [1]-[13], [14]-[15], [16]-[28] uczestniczyli pacjenci w dobrym stanie sprawności (0 lub 1 według kryteriów ECOG), u których uzyskano przynajmniej stabilizację choroby po przyjęciu chemioterapii I linii. Polskie wytyczne praktyki klinicznej [162] również zalecają stosowanie leczenia podtrzymującego za pomocą pemetreksedu u chorych z zaawansowanym NDRP po uzyskaniu obiektywnej korzyści pod wpływem wstępnej chemioterapii, w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 według skal Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej chemioterapii i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy.

W zakresie profilu bezpieczeństwa analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] wykazała, że leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* z zastosowaniem **pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)** **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [2], [4] oraz ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem: ogółem i poszczególnych (anemii) [2], [5], [6], [7], ale **nie wpływało istotnie ($p > 0,05$)** na ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem oraz na ryzyko wystąpienia: zgonu z powodu działań niepożądanych ogółem i zgonu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (gorączki neutropenicznej) [2], w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy (mediana). Ponadto, **pemetreksed w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)**, w porównaniu do podania **placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC)**, **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększał ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych ogółem i ciężkich działań niepożądanych: ogółem i prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji 12,5 miesiąca (mediana). Podobnie, w badaniu [14]-[15] przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie **pemetreksedu** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na ryzyko wystąpienia ≥ 1 działania niepożądanego w trakcie terapii: ogółem, w stopniu 3.-4. nasilenia i prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem, ≥ 1 ciężkiego działania niepożądanego w trakcie terapii: ogółem i prawdopodobnie związanego z zastosowanym leczeniem oraz zgonu z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji około 1 roku [14]. Ponadto, konieczność zastosowania dodatkowego leczenia lub hospitalizacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych było częstsze w grupie leczonej pemetreksedem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [4], [12], [13]. Jednak, korzyści związane z opóźnieniem wystąpienia progresji choroby powinny przeważać ryzyko wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych.

Ogólnie dobrą tolerancję leczenia pemetrekse dem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) potwierdza również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 6 cykli leczenia pemetrekse dem, a nawet ponad 10 cykli terapii, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (odpowiednio: 37,0% vs 18,3% i 27,0% vs 11,7%) [3].

W dodatkowo uwzględnionym badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] wykazano, że leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* z zastosowaniem **pemetrekse du** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do podania **placebo** w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększało ryzyko** rezygnacji z udziału w badaniu z powodu: działań niepożądanych ogółem i działań niepożądanych związanych z leczeniem, wystąpienia działań niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia związanych z leczeniem [16], ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem [17], konieczności redukcji dawki leków z powodu toksyczności terapii [16], ale **nie wpływało istotnie statystycznie ($p > 0,05$)** na ryzyko wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych [16] w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana). W tym badaniu również wykazano, że konieczność zastosowania dodatkowego leczenia lub hospitalizacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych było częstsze w grupie leczonej pemetrekse dem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC). Jednak, również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów przyjął co najmniej 6 cykli leczenia pemetrekse dem i ponad 10 cykli terapii, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (odpowiednio: 52% vs 26% i 25% vs 5%) [25], co potwierdza stosunkowo dobrą tolerancję pemetrekse du przez pacjentów i możliwość kontynuowania terapii przez dłuższy okres czasu. Dodatkowe analizy profilu bezpieczeństwa pemetrekse du w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) stosowanego ramach terapii podtrzymującej typu *switch maintenance* przeprowadzone w poszczególnych subpopulacjach pacjentów, wykazały że: wiek (< 65 lat lub ≥ 65 lat), płeć, rasa oraz typ histologiczny raka płuca (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) nie wpływały istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [21]. **Podsumowując**, pemetrekse dem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) stosowany w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous* oraz *switch maintenance* cechuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Wyniki uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badań klinicznych o niższej wiarygodności [29]-[30], [31], [32], [33], [34], [35], [38], potwierdzają bezpieczeństwo stosowania pemetrekse du jako leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Leczenie było stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów, również w starszym wieku (≥ 75 lat), a większość odnotowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w stopniu 1.-2. nasilenia. Jednak, jak

wspomniano wcześniej wyniki badań o niższej wiarygodności należy interpretować z ostrożnością z powodu zastosowania nieco innego leczenia (zastosowanie w ramach chemioterapii I linii karboplatyny) od tego w analizowanym wskazaniu.

Wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy również w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania pemetreksedu w analizowanym wskazaniu. Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w ramach terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* [87], [90], [95], [96], [98], [100], [102], [103], jak i typu *switch maintenance* [84], [85]-[86], [87], [88], [89], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC). Jak uznał Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), zalecając dopuszczenie pemetreksedu do obrotu, korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko związane z jego przyjmowaniem [46].

Analiza działań niepożądanych występujących w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek wykazała, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub w kombinacji z innymi lekami przeciwnowotworowymi dotyczą ryzyka zahamowania czynności szpiku objawiającego się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią lub trombocytopenią oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej [45], [46]. Dodatkowo, zidentyfikowane opisy przypadków wskazują, że w trakcie terapii pemetreksedem często występują skórne działania niepożądane, takie jak: hiperpigmentacja, zgrubienia, zapalenie spojówek, obrzęki, wysypki, egzemy, zapalenie tkanki łącznej [52], [53], [55], [57], [58], [59], [60], [63], [64], [65], [68], [75], [81], [83]. Zwykle nie wymagają one przerwania leczenia pemetreksedem, a jedynie dostosowania dawki leku do indywidualnych potrzeb pacjentów, co powinno pozwolić na kontynuację terapii [53]. Skórne działania niepożądane są stosunkowo częste w populacji pacjentów poddanych wcześniej radio- lub radio-chemioterapii [76], [79], z tego względu należy zachować szczególną ostrożność w tej subpopulacji chorych.

Należy jednak podkreślić, że stosowanie pemetreksedu może się również wiązać z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak: zespół Stevens'a-Johnson'a lub martwica toksyczna naskórka [45], [54], [70], [77], zapalenie płuc [56], [66], [69], [71], [78], hemolityczna anemia [61], jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [62], zapalenie nerek lub niewydolność nerek [67], [80], [82], zapalenie kątnicy [72], [74], zespół Still'a (układowy proces zapalny) [73]. Z

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych [1]-[13], [14]-[15] bezpośrednio porównano zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) z placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) [1]-[13] lub z samym leczeniem objawowym (BSC) [14]-[15], w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* (po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, leczenie podtrzymujące kontynuowano pemetreksedem) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Do badania o akronimie PARAMOUNT [1]-[13] włączono 539 pacjentów, a do badania [14]-[15] włączono 55 pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której przyjęli 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, i u których nie doszło do progresji choroby.

Tabela 75. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) stosowanych w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	HR/RB/RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Analiza ITT				
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	12,5 (mediana)	HR=0,60 [0,50; 0,73]^	<0,001^	IS na korzyść leczenia pemetreksedem
Czas przeżycia całkowitego (OS)	12,5 (mediana)	HR=0,78 [0,64; 0,96]^	0,0195^	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD)	12,5 (mediana)	RR=0,82 [0,75; 0,90]*	<0,05*	NS
Zgon z powodu raka płuca	12,5 (mediana)	RR=1,50 [0,22; 10,47]*	>0,05*	
Zgon (ogółem)	12,5 (mediana)	RR=0,91 [0,83; 1,01]*	>0,05*	IS na niekorzyść leczenia pemetreksedem
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	12,5 (mediana)	RR=2,34 [1,40; 3,97]*	<0,05*	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem	7 miesięcy	RR=2,69 [1,33; 5,56]*	<0,05*	NS
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych	12,5 (mediana)	RR=2,41 [0,97; 6,04]*	>0,05*	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem	12,5 (mediana)	RR=2,01 [0,62; 6,57]*	>0,05*	NS

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	HR/RB/RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Zgon z powodu działań niepożądanych	7 miesięcy	RR=2,01 [0,30; 13,31]*	>0,05*	
Zgon z powodu działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem	7 miesięcy	RR=0,25 [0,03; 1,90]*	>0,05*	
Ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (ogółem)	5,0 (mediana)	RR=3,21 [1,32; 7,90]*	<0,05*	IS na niekorzyść leczenia pemetrekse dem
Analiza niezależna (prowadzona w ośrodku centralnym)				
Odsetek odpowiedzi na leczenie (CR+PR)	5,0 (mediana)	RB=4,44 [0,74; 27,04]*	0,18^ >0,05*	NS
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	5,0 (mediana)	RB=1,20 [1,05; 1,41]*	0,009^ <0,05*	IS na korzyść leczenia pemetrekse dem

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [2] – okres obserwacji 5,0 miesięcy (mediana), [3] – okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana) – skuteczność, – okres obserwacji 7 miesięcy – profil bezpieczeństwa, [10] – okres obserwacji 12,5 miesiąca (mediana). IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując powyższe wyniki, leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* z zastosowaniem pemetrekse dem w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) było istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, ale było gorzej tolerowane, w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana). Dodatkowo, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesiąca (mediana) [10] w badaniu o akronimie PARAMOUNT [1]-[13].

Tabela 76. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do leczenia objawowego (BSC) stosowanego w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej – analiza ITT, w badaniu [14]-[15].

Punkt końcowy	HR/RB/RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,76 [0,42; 1,37]^	0,1815^	NS
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=1,13 [0,56; 2,28]^	0,36195^	
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=1,29 [0,76; 2,23]*	0,3463^ >0,05*	
Rezygnacja z leczenia z powodu progresji choroby (PD)	RR=0,83 [0,57; 1,17]*	>0,05*	
Zgony (ogółem)	RR=1,93 [0,45; 8,56]*	>0,05*	
Zgony z powodu choroby	RR=2,89 [0,44; 19,61]*	>0,05*	
≥1 działanie niepożądane w trakcie terapii	RR=1,29 [0,66; 2,57]*	>0,05*	
≥1 działanie niepożądane w stopniu 3.-4. nasilenia w trakcie terapii	RR=0,96 [0,33; 2,83]*	>0,05*	
≥1 ciężkie działanie niepożądane w trakcie terapii	RR=0,96 [0,10; 8,97]*	>0,05*	
≥1 działanie niepożądane w trakcie terapii prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem	RR=3,86 [0,63; 24,92]*	>0,05*	
Zgony z powodu działań niepożądanych	RR=0,96 [0,10; 8,97]*	>0,05*	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [14]. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując powyższe wyniki, leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) było porównywalnie skuteczne i bezpieczne, co stosowanie leczenia objawowego (BSC) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku w badaniu [14]-[15]. Warto zauważyć, że brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami może wynikać z niewielkiej liczby pacjentów (N=55) analizowanych w ramach badania klinicznego [14]-[15], utrudniającej wykazanie takich różnic.

Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) lub leczenia objawowego (BSC) stosowanego w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej – meta-analiza badań [1]-[13] i [14]-[15].

Punkt końcowy	RR [95% CI]*	Wartość p*	Komentarz
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby (PD)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001	IS na korzyść leczenia pemetreksedem
Rozpoczęcie innego leczenia po rezygnacji z udziału w badaniu	0,91 [0,81; 1,02]	0,11	NS
Zgon z powodu raka płuca	1,76 [0,47; 6,54]	0,40	
Zgon (ogółem)	0,92 [0,83; 1,02]	0,11	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując powyższe wyniki, leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) było skuteczniejsze w zakresie mniejszego ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby oraz porównywalnie skuteczne i bezpieczne w odniesieniu do ryzyka zgonu lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej, co stosowanie placebo w połączeniu z leczeniem objawowym lub leczenia objawowego (BSC) w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej - meta-analiza badań [1]-[13] i [14]-[15], w okresie obserwacji wynoszącym około 1 roku.

B. W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28] bezpośrednio porównano zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) z placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* (po zakończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub decetakselem, zastosowano pemetreksed) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej oraz płaskonabłonkowej. Do badania włączono pacjentów (N=663) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub decetakselem, u których nie doszło do progresji choroby.

Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących efektywności klinicznej pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w porównaniu do placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) stosowanych w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w badaniu o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28].

Punkt końcowy	HR/RB/RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Populacja ogólna pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, N=663			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,50 [0,42; 0,61]^	<0,0001^	IS na korzyść leczenia pemetreksedem
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=0,79 [0,65; 0,95]^	0,012^	
Odsetek odpowiedzi na leczenie (CR+PR)	RB=3,78 [1,42; 10,20]*	0,005^ <0,05*	
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=1,55 [1,27; 1,92]*	<0,0001^ <0,05*	
Rezygnacja z badania z powodu progresji choroby (PD)	RR=0,79 [0,73; 0,85]*	<0,05*	
Zgon (ogółem)	RR=0,60 [0,27; 1,35]*	>0,05*	NS
Zgon z powodu raka płuca	RR=0,13 [0,02; 0,83]*	<0,05*	IS na korzyść leczenia pemetreksedem
Niepowodzenie leczenia (konieczność rozpoczęcia leczenia II linii)	RR=0,77 [0,68; 0,88]*	0,0001^ <0,05*	

Punkt końcowy	HR/RB/RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (ogółem)	RR=6,21 [2,07; 18,88]*	<0,05*	IS na niekorzyść leczenia pemetrekselem
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem	RR=3,52 [1,14; 11,02]*	<0,05*	
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	Peto OR=4,69 [1,79; 12,32]*	<0,05*	
Zgony z powodu działań niepożądanych**	RR=1,01 [0,22; 4,68]*	>0,05*	NS
Działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia związane z leczeniem	RR=3,92 [2,04; 7,64]	<0,0001^ <0,05*	IS na niekorzyść leczenia pemetrekselem
Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (ogółem), N=481			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,44 [0,36; 0,55]^	<0,0001^	IS na korzyść leczenia pemetrekselem
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=0,70 [0,56; 0,88]^	0,002^	
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=0,64 [0,56; 0,73]*	<0,0001^ <0,05*	
Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – z gruczolakorakiem, N=328			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,45 [0,35; 0,59]^	<0,0001^	IS na korzyść leczenia pemetrekselem
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=0,73 [0,56; 0,96]^	0,026^	
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=1,86 [1,41; 2,51]*	<0,0001^ <0,05*	
Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – z rakiem wielkokomórkowym, N=20			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,40 [0,13; 1,22]^	0,109^	NS
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=0,98 [0,36; 2,65]^	0,964^	
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=1,67 [0,58; 5,22]*	0,670^ >0,05*	
Subpopulacja pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca – z innym/ nieokreślonym niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, N=133			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,43 [0,28; 0,68]^	0,0002^	IS na korzyść leczenia pemetrekselem
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=0,61 [0,40; 0,94]^	0,025^	
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=1,56 [0,99; 2,61]*	0,041^ >0,05*	
Subpopulacja pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, N=182			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) [główny punkt końcowy badania]	HR=0,69 [0,49; 0,98]^	0,039^	IS na korzyść leczenia pemetrekselem
Czas przeżycia całkowitego (OS)	HR=1,07 [0,77; 1,50]^	0,678^	NS
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	RB=0,99 [0,66; 1,51]*	>0,999^ >0,05*	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [16]. ** Zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem. IS – różnica między porównywanymi grupami istotna statystycznie. NS – różnica między porównywanymi grupami nieistotna statystycznie.

Podsumowując powyższe wyniki, leczenie podtrzymujące typu *switch maintenance* z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) było istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) w populacji ogólnej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, ale było gorzej tolerowane, w okresie obserwacji wynoszącym 41,5 miesiąca (mediana). W subpopulacjach pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym: ogółem, gruczolakorakiem, innym/nieokreślonym rakiem niepłaskonabłonkowym, leczenie z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) było również istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC). Natomiast, w subpopulacji pacjentów z rakiem wielkomórkowym nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie większości punktów końcowych z zakresu skuteczności, co mogło wynikać z niewielkiej liczby chorych analizowanych w ramach tej subpopulacji, utrudniającej wykazanie takich różnic. W subpopulacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) było istotnie statystycznie i klinicznie skuteczniejsze od stosowania placebo w połączeniu z leczeniem objawowym (BSC) jedynie w odniesieniu do głównego punktu końcowego badania - czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

C. Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności [29]-[38] potwierdzają skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa pemetreksedu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego typu *continuous maintenance* (badania omówiono dodatkowo, ponieważ u większości pacjentów w ramach chemioterapii I linii stosowano karboplatynę z pemetreksedem) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami o histologii niepłaskonabłonkowej.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [45]-[83] potwierdza, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami zwykle dobrze tolerują leczenie z zastosowaniem pemetreksedu.

E. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych [84]-[104] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy, potwierdzając skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pemetreksedu stosowanego w leczeniu podtrzymującym typu *continuous maintenance* (oraz typu *switch maintenance*) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

F. 

[Redacted content]

[Redacted text block]



12. BIBLIOGRAFIA

[Redacted bibliography entries]

[Redacted Bibliography Content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Bibliography Content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Bibliography Content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Bibliography Content]

[Redacted text block]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted Bibliography Content]

[Redacted text block]

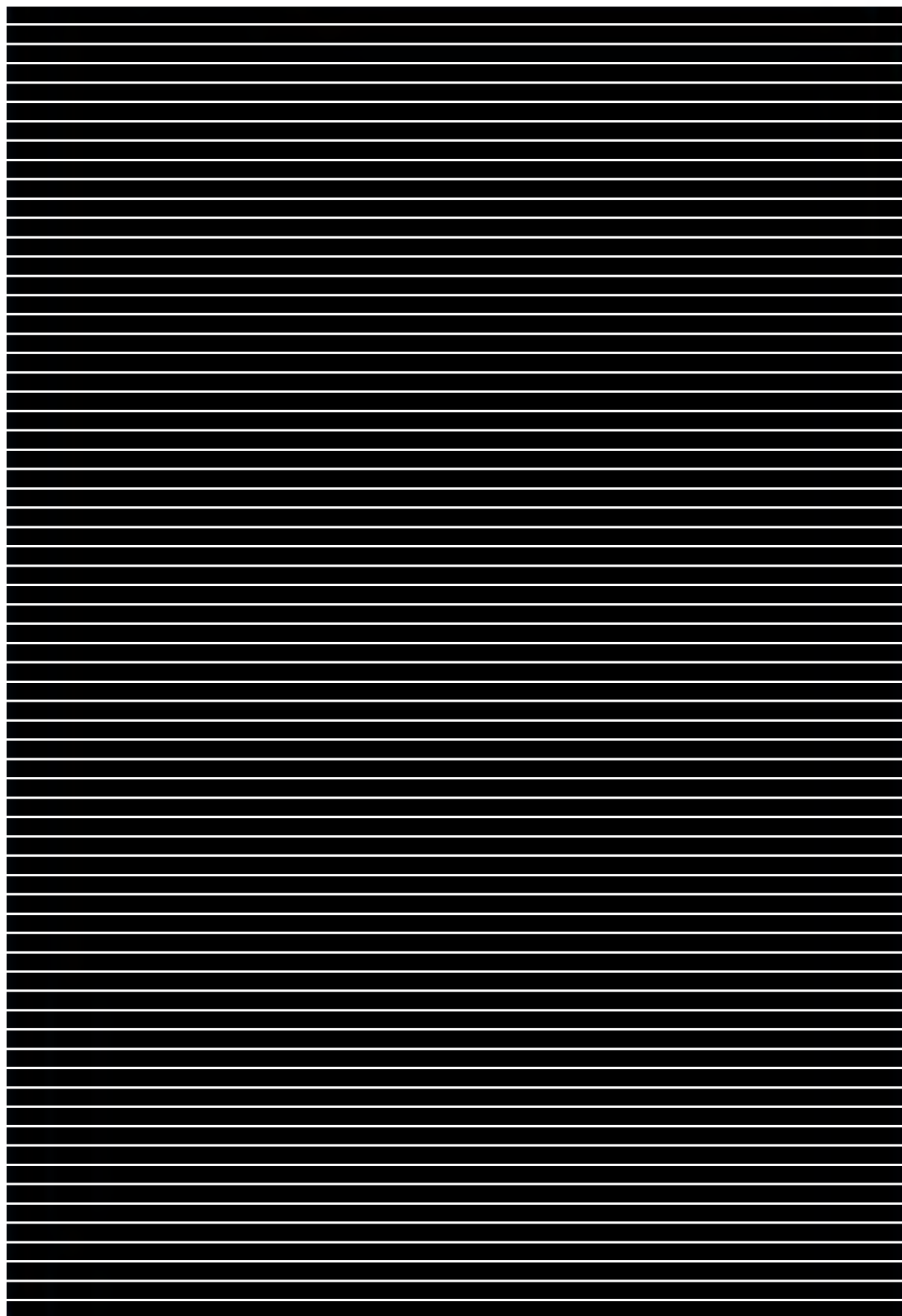


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]



[Large redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

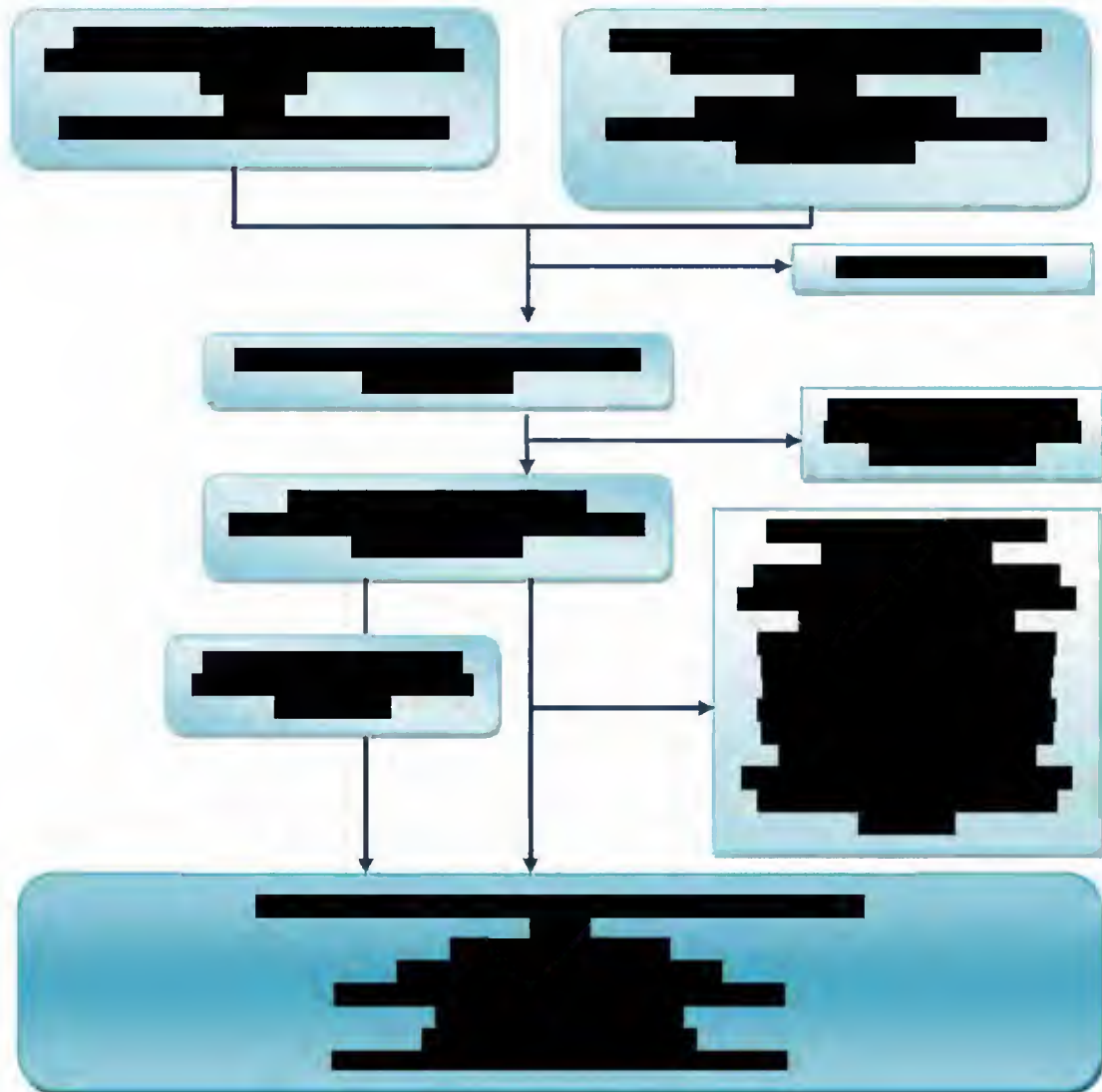
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [161].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 83. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[1]-[13] Badanie o akronimie PARAMOUNT	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe (83 ośrodki kliniczne w 16 państwach), III fazy, grupy równoległe, typu IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas badania: listopad 2008 – kwiecień 2010. Sponsor: <i>Eli Lilly & Company</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IIIIB lub IV, którzy ukończyli nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której otrzymali 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu, brak progresji choroby. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed + BSC, N=359 (populacja ITT), N=316 (populacja analizowana niezależnie w ośrodku centralnym). Grupa kontrolna: placebo + BSC, N=180 (populacja ITT), N=156 (populacja analizowana niezależnie w ośrodku centralnym). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemetreksed w dawce 500 mg/m ² (średnia przyjmowana dawka stanowiła 94,8% zaplanowanej dawki [2], 468,3 mg/m ² na 21-dniowy cykl [3]). Grupa kontrolna: placebo (0,9% roztwór chlorku sodu). Pemetreksed lub placebo podawane były w 10-minutowym wiewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC). W trakcie badania w przypadku wystąpienia takiej konieczności dopuszczalna była redukcja dawki	<u>Okres leczenia:</u> do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności leczenia, decyzji pacjenta lub lekarza. <u>Okres obserwacji:</u> ogółem: 5,0 miesiąca (mediana; 95% CI: 4,5 – 5,5) [2], 12,5 miesiąca (mediana; 95% CI: 11,1 – 13,7) [3]. Pacjenci żyjący: 24,3 miesiąca (mediana; 95% CI: 23,2 – 25,1) [3].	Grupa badana: 223/359 osób (62,1%*) [2], 350/359 (97%) [3]. Grupa kontrolna: 137/180 osób (76,1%*) [2], 178/180 (99%) [3]. Łącznie: 360/539 osób (66,8%*) [2], 528/539 (98%*) [3].	- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), <u>główny punkt końcowy badania</u> , - czas przeżycia całkowitego (OS), - 1-roczone/ 2-letnie przeżycie, - odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - zgon, - jakość życia, - rozpoczęcie innego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu, - wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - histologicznie lub cytologicznie zdiagnozowany zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca, - stopień IIIIB (z wysiękiem opłucnowym i/lub zajęciem węzłów chłonnych nadobojczykowych) lub IV przed rozpoczęciem terapii I linii, niezakwalifikowany do leczenia, - wcześniejsza radioterapia obejmująca <25% szpiku kostnego (z wyłączeniem naświetlania miednicy) zakończona 30 dni przed włączeniem do badania, - ≥ 1 jednowymiarowa mierzalna zmiana patologiczna zdefiniowana według kryteriów RECIST, - stan sprawności według kryteriów ECOG 0 lub 1, - spodziewany czas przeżycia ≥ 12 tygodni, - prawidłowe funkcjonowanie narządów (rezerwa szpiku kostnego, nerki, wątroba), - stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym, - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagany był negatywny wynik testu ciążowego wykonanego 7 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie się do procedur w badaniu głównym i/lub okresie obserwacji, <u>Leczenie podtrzymujące</u> - stan sprawności według kryteriów ECOG 0 lub 1, - udokumentowana radiologicznie całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby, - ukończenie 4 cykli chemioterapii w fazie inicjującej, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nowotwór płaskonabłonkowy i/lub połączony z

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>pemetreksedu. W czasie badania wszystkim uczestnikom podawano dodatkowo kwas foliowy, witaminę B₁₂ oraz deksametazon (BSC). Mediana liczby cykli w grupie pemetreksedu wyniosła 4,0 (zakres: 1-19, średnia: 4,9) i 4,0 w grupie placebo (zakres: 1-16; średnia: 4,2). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>				<p>drobnokomórkowym (mieszany), histologia niedrobnokomórkowa,</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza systemowa chemioterapia nowotworu płuca, w tym terapia adjuwantowa niedrobnokomórkowego raka płuca w jakimkolwiek stopniu zaawansowania, - obecnie stosowana terapia przeciwnowotworowa, - leczenie w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania lekami niezarejestrowanymi, - wcześniejszy udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu, - ciężkie współistniejące choroby systemowe, które mogłyby wpłynąć na spełnienie wymagań protokołu badania, - ciężkie choroby serca, w tym zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, choroba serca, - zdiagnozowany nowotwór złośliwy inny niż niedrobnokomórkowy rak płuca, nowotwór <i>in situ</i> szyjki macicy, nowotwór skóry inny niż czerniak (chyba że został zdiagnozowany i leczony ≥ 5 lat przed rozpoczęciem badania i nie wystąpiły nawroty), - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (chyba że pacjenci ukończyli pomyślnie terapię miejscową i zaprzestali przyjmowania kortykosteroidów ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania), - klinicznie istotne gromadzenie się płynu trzeciej przestrzeni, które nie może być skutecznie kontrolowane za pomocą drenażu lub innej procedury, - brak możliwości przerwania stosowania aspiryny lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, dawka aspiryny $> 1,3$ g/dzień stosowana przez okres 5 dni, - niezdolność lub brak zgody na przyjmowanie kwasu foliowego, witaminy B₁₂ lub kortykosteroidów.
[14]-[15] Mubarak i wsp. 2012	<p>RCT, otwarte, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych w 3 państwach), II fazy, grupy równoległe, typu IIA⁺, <i>superiority</i>. Czas badania: styczeń 2008 – grudzień 2010. Sponsor: <i>Eli Lilly & Company</i>.</p>	<p>Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli nierandomizowaną fazę leczenia indukującego, w czasie której otrzymali 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu, brak progresji choroby. <u>Liczoność grup</u> Grupa badana: pemetreksed + BSC,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: 23/28 osób (82,1%*); Grupa kontrolna: 17/27 osób (63,0%*); Łącznie: 40/55 osób (72,7%*).</p>	<p>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), <u>[główny punkt końcowy badania]</u>, - czas przeżycia całkowitego (OS), - 1-roczone przeżycie, - odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), - wskaźnik kontroli</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - spodziewany czas przeżycia ≥ 12 tygodni, - stan sprawności według kryteriów ECOG 0 lub 1, - zdiagnozowany (histologicznie lub cytologicznie) niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu IIIB (z wysiękiem opłucnowym i/lub zajęciem węzłów chłonnych nadobojczykowych) lub IV przed rozpoczęciem terapii I linii, niezakwalifikowany do leczenia, o histologii nieplaskonabłonkowej,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.	N=28 (populacja ITT i bezpieczeństwa). Grupa kontrolna: BSC, N=27 (populacja ITT i bezpieczeństwa). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemetreksed w dawce 500 mg/m ² (średnia przyjmowana dawka wyniosła 95,3% zaplanowanej dawki). Grupa kontrolna: brak leczenia. Pemetreksed podawany był w 10-minutowym wiewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC). W trakcie badania w przypadku wystąpienia takiej konieczności dopuszczalna była redukcja dawki pemetreksedu. W czasie badania wszystkim uczestnikom podawano dodatkowo kwas foliowy, witaminę B ₁₂ oraz deksametazon (BSC). Mediana liczby cykli w grupie pemetreksedu wyniosła 4,0, brak danych dla grupy kontrolnej. Skuteczność kliniczną oceniano w populacji Q-ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.			choroby (DCR), rozpoczęcie innego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu, - profil bezpieczeństwa.	<ul style="list-style-type: none"> - brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego raka płuca, - klirens kreatyniny ≥ 45 mL/min i 1,5-rąza poniżej górnej granicy normy, - prawidłowa rezerwa szpiku kostnego i czynność wątroby, - ≥ 1 jednowymiarowa mierzalna zmiana patologiczna zdefiniowana według kryteriów RECIST, - wcześniejsza radioterapia (obejmująca $< 25\%$ szpiku kostnego) była dopuszczalna, jeśli została zakończona ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka, współistniejąca choroba systemowa, - przerzuty do mózgu, - klinicznie istotne gromadzenie się płynu trzeciej przestrzeni, - istotna klinicznie utrata masy ciała ($> 10\%$) w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania, - ciąża lub laktacja, - brak możliwości przerwania stosowania aspiryny lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w okresie 5 dni (lub 8 dni w przypadku leków o długim działaniu jak piroksykam), - niezdolność lub brak zgody na przyjmowanie kwasu foliowego, witaminy B₁₂ lub deksametazonu (lub odpowiednika).
[16]-[28] Badanie o akronimie H3E-MC-JMEN	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe (83 ośrodki kliniczne w 20 państwach), III fazy, grupy równoległe, typu IIA ⁺ , superiority. Czas badania: marzec 2005 – grudzień 2008.	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z cytostatykami III generacji (docetaksel, paklitaksel, gemcytabina), brak progresji choroby. Liczebność grup	<u>Okres leczenia:</u> do wystąpienia progresji choroby. <u>Okres obserwacji:</u> ogółem: 41,5 miesiąca (mediana). Grupa badana: 41,5 miesiąca (mediana). Grupa kontrolna: 37,8	Grupa badana: 434/441 osób (98,4%*). Grupa kontrolna: 220/222 osób (99,1%*). Łącznie: 654/663 osób (98,6%*).	- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), <u>[główny punkt końcowy badania]</u> , - czas przeżycia całkowitego (OS), - odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), - wskaźnik kontroli	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - spodziewany czas przeżycia ≥ 12 tygodni, - stan sprawności według kryteriów ECOG 0 lub 1, - zdiagnozowany (histologicznie lub cytologicznie) niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu IIIB (z wysiękiem opłucnowym i/lub zajęciem węzłów chłonnych nadobojczykowych) lub IV przed rozpoczęciem terapii I linii,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: <i>Eli Lilly</i> . Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	<p>Grupa badana: pemetreksed + BSC, N=441 (populacja ITT), N=387 (populacja analizowana niezależnie w ośrodku centralnym), N=434 (populacja pacjentów która otrzymała ≥ 1 cykl leczenia).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + BSC, N=222 (populacja ITT), N=194 (populacja analizowana niezależnie w ośrodku centralnym), N=222 (populacja pacjentów która otrzymała ≥ 1 cykl leczenia).</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: pemetreksed w dawce 500 mg/m² (średnia dawka wyniosła 478,8 mg/m² na 21-dniowy cykl). Grupa kontrolna: placebo (0,9% roztwór chlorku sodu).</p> <p>Pemetreksed lub placebo podawane były w 10-minutowym wlewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z leczeniem objawowym (BSC).</p> <p>W trakcie badania w przypadku wystąpienia takiej konieczności dopuszczalna była redukcja dawki pemetreksedu. W czasie badania wszystkim uczestnikom podawano dodatkowo kwas foliowy, witaminę B₁₂ oraz deksametazon (BSC).</p> <p>Mediana liczby cykli w grupie pemetreksedu wyniosła 5,0 (zakres: 1-55) i 3,5 w grupie placebo (zakres: 1-46).</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, oceny dokonywał badacz, a następnie była ona niezależnie przeprowadzana w ośrodku centralnym.</p>	miesiąca (mediana).		<p>choroby (DCR),</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do pogorszenia objawów zgłaszanych przez pacjenta, - zgon, - jakość życia, - niepowodzenie leczenia (konieczność rozpoczęcia leczenia II linii), - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - prawidłowe funkcjonowanie narządów, - brak progresji choroby podczas czterech 21-dniowych cykli chemioterapii: gemicytabiną w skojarzeniu z karboplatiną, gemicytabiną w skojarzeniu z cisplatiną, paklitakselem w skojarzeniu z karboplatiną, paklitakselem w skojarzeniu z cisplatiną, docetakselem w skojarzeniu z karboplatiną lub docetakselem w skojarzeniu z cisplatiną, - wcześniejsza radioterapia zakończona co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowany inny nowotwór złośliwy niż niedrobnokomórkowy rak płuca, - przeciwwskazania do stosowania glikokortykosteroidów, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, - niestabilna choroba serca, - przerzuty do mózgu, - niekontrolowane gromadzenie się płynu trzeciej przestrzeni, - kobiety w ciąży i w okresie laktacji.

^ podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. * obliczone przez autorów analizy.

Tabela 84. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanych badań klinicznych.

Cecha		Badanie o akronimie PARAMOUNT [1]-[13]	
		Grupa badana – pemtreksed + BSC N=359	Grupa kontrolna – placebo + BSC N=180
Wiek (lata) – mediana [zakres]		61 [32 – 79]	62 [35 – 83]
Grupa wiekowa, n (%)	<65 lat	238 (66)	112 (62)
	≥65 lat	121 (34)	68 (38)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	201 (56)	112 (62)
	Kobiety	158 (44)	68 (38)
Rasa, n (%)	Żółta	16 (4)	8 (4)
	Czarna	4 (1)	1 (<1)
	Biała	339 (94)	171 (95)
Palenie tytoniu, n (%)	Palący	275 (77)	144 (80)
	Niepalący	82 (23)	34 (19)
	Brak danych	2 (<1)	2 (1)
Stan sprawności według kryteriów ECOG, n (%)	0	115 (32)	55 (31)
	1	243 (68)	123 (68)
	2-3	1 (<1)	2 (1)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIIB	31 (9)	19 (11)
	IV	328 (91)	161 (89)
Odpowiedź na leczenie I linii, n (%)	CR lub PR	166 (46)	76 (42)
	SD	186 (52)	94 (52)
	PD	1 (<1)	3 (2)
	Brak danych	6 (2)	7 (4)
Czas od rozpoczęcia leczenia I linii do randomizacji (miesiące) – mediana [zakres]		2,96 [2,14 – 4,14]	2,96 [2,53 – 3,71]
Typ histologiczny, n (%)	Pęcherzykowy gruczolakorak	6 (2)	2 (1)
	Gruczolakorak	304 (85)	158 (88)
	Rak wielkomórkowy	24 (7)	12 (7)
	Inny lub nieokreślony	25 (7)	8 (4)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Cecha		Mubarak i wsp. 2012 [14]-[15]	
		Grupa badana – pemtreksed + BSC N=28	Grupa kontrolna – BSC N=27
Wiek (lata) – średnia [zakres]		61 [22 – 75]	59 [48 – 83]
Płeć, n (%)	Mężczyźni	20 (71,4)	17 (63,0)
Rasa, n (%)	Biała	26 (92,9)	26 (96,3)
	Czarna	2 (7,1)	1 (3,7)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Stan sprawności według kryteriów ECOG, n (%)	0 1	8 (28,6) 20 (71,4)	6 (22,2) 21 (77,8)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Radioterapia Leczenie chirurgiczne	2 (7,1) 0 (0)	1 (3,7) 2 (7,4)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB IV	9 (32,1) 19 (67,9)	10 (37,0) 17 (63,0)
Typ histologiczny, n (%)	Gruczolakorak Rak wielkokomórkowy Rak mieszanokomórkowy	19 (67,9) 8 (28,6) 1 (3,6)	21 (77,8) 5 (18,5) 1 (3,7)
Palenie tytoniu, n (%)	Pałacy aktualnie Pałacy w przeszłości Niepałacy	8 (28,6) 8 (28,6) 12 (42,9)	6 (22,2) 11 (40,7) 10 (37,0)
Odpowiedź na leczenie, n (%)	CR PR SD Brak danych	0 (0) 10 (35,7) 17 (60,7) 1 (3,6)	1 (3,7) 11 (40,7) 13 (48,1) 2 (7,4)
Badanie o akronimie H3E-MC-JMEN [16]-[28]			
Cecha		Grupa badana – pemetrekسد + BSC N=441	Grupa kontrolna - placebo + BSC N=222
Wiek (lata) – średnia [zakres]		60,6 [54,3 – 67,5]	60,4 [53,8 – 67,0]
Płeć, n (%)	Mężczyźni	332 (73)	161 (73)
	Kobiety	119 (27)	61 (27)
Rasa, n (%)	Biała	279 (63)	149 (67)
	Żółta	143 (32)	66 (30)
	Inna	19 (4)	7 (3)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB	79 (18)	47 (21)
	IV	361 (82)	175 (79)
Palenie tytoniu, n (%)	Pałacy	324 (73)	158 (71)
	Niepałacy	113 (26)	63 (28)
Stopień sprawności według kryteriów ECOG, n (%)	0	176 (40)	85 (38)
	1	263 (60)	137 (62)
Histologia raka płuca, n (%)	Nieplaskonabłonkowy	325 (74)	156 (70)
	Gruczolakorak	222 (50)	106 (48)
	Rak wielkokomórkowy	10 (2)	10 (5)
	Inny/ nieokreślony rodzaj raka	93 (21)	40 (18)
	Plaskonabłonkowy	116 (26)	66 (30)
Odpowiedź na chemioterapię I linii, n (%)	CR + PR	207 (47)	115 (52)
	SD	230 (52)	107 (48)
Rodzaj stosowanej chemioterapii I linii, n (%)	Docetaksel + karboplatyna	21 (5)	7 (3)
	Docetaksel + cisplatyna	7 (2)	4 (2)
	Paklitaksel + karboplatyna	132 (30)	59 (27)
	Paklitaksel + cisplatyna	27 (6)	20 (9)

	Gemcytabina + karboplatyna Gemcytabina + cisplatyna	107 (24) 146 (33)	48 (22) 84 (38)
Wstępna ocena w skali LCSS, średnia (SD); mediana (zakres międzykwartyłowy)	Utrata apetytu Zmęczenie Kaszel Duszność Krwioplucie Ból Nasilenie objawów choroby Wpływ objawów choroby na aktywność pacjenta Ogólna jakość życia	N=420-423 23,0 (24,8); 14,0 (3,0 – 38,0) 33,5 (27,2); 30,0 (8,0 – 52,0) 19,9 (24,4); 9,0 (2,0 – 30,0) 21,4 (25,0); 10,0 (2,0 – 35,5) 2,8 (8,6); 0,0 (0,0 – 2,0) 14,8 (22,1); 4,0 (0,0 – 21,0) 20,9 (23,7); 1,00 (2,0 – 33,0) 32,9 (28,9); 25,5 (7,0 – 52,5) 33,5 (25,6); 30,0 (11,0 – 50,0)	N=209-211 25,3 (23,9); 19,0 (5,0 – 41,0) 33,9 (26,3); 28,0 (13,0 – 52,0) 19,6 (23,7); 9,0 (2,0 – 30,0) 20,1 (24,1); 8,0 (2,0 – 33,0) 3,5 (10,1); 0,0 (0,0 – 2,0) 15,5 (22,8); 5,0 (0,0 – 20,0) 23,2 (24,7); 14,0 (4,0 – 40,0) 33,3 (29,0); 27,0 (6,0 – 54,0) 33,3 (25,1); 31,0 (14,0 – 48,0)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	

Tabela 85. Charakterystyka badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[29]-[30] Okamoto i wsp. 2013	Opisowe, otwarte, bez grupy kontrolnej, post-marketingowe, prospektywne, wieloośrodkowe (25 ośrodków klinicznych w Japonii), IV fazy, typu IVB [^] . Czas badania: grudzień 2009 – lipiec 2010. Sponsor: <i>Eli Lilly Japan K.K.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w stadium zaawansowania IIIB lub IV lub z nawrotem choroby, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny, brak progresji choroby. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemtreksed + karboplatyna (I linia leczenia), N=109, pemtreksed (leczenie podtrzymujące), N=60 (populacja pacjentów włączonych do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemtreksed w dawce 500 mg/m ² . Pemtreksed podawany był w 10-minutowym wlewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z leczeniem objawowym. W trakcie badania w przypadku	<u>Okres leczenia:</u> 1 rok. <u>Okres obserwacji:</u> 1 rok.	Grupa badana: 58/60 osób (96,7%*)	- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), <u>[główny punkt końcowy badania]</u> , - czas przeżycia całkowitego (OS), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 20 lat, - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niedrobnokomórkowy rak płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, - stopień zaawansowania choroby IIIB, IV lub nawrót choroby po leczeniu chirurgicznym, - zmiana patologiczna niezakwalifikowana do radioterapii, - brak wcześniejszego systemowego leczenia: chemioterapii, immunoterapii, terapii celowanej lub biologicznej oraz terapii adjuwantowej, - wcześniejsza radioterapia była dopuszczalna, jeśli objęła <25% szpiku kostnego, - mierzalne zmiany patologiczne w oparciu o kryteria RECIST, - stan sprawności 0 lub 1 według kryteriów ECOG, - prawidłowa czynność płuc, szpiku kostnego, wątroby i nerek (saturation krwi tętniczej $\geq 93\%$, stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/gL, liczba: leukocytów $\geq 3\ 000$ mm ³ , neutrofilów $\geq 1\ 500$ mm ³ , płytek krwi $\geq 100\ 000$ mm ³ , stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) co

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>wystąpienia takiej konieczności dopuszczalna była redukcja dawki pemetreksedu. W czasie badania wszystkim uczestnikom podawano dodatkowo kwas foliowy i witaminę B₁₂ (BSC).</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji PP zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i nie naruszyli w istotnym stopniu wymogów protokołu badania.</p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>				<p>najmniej 2,5-raza poniżej górnej granicy normy, stężenie całkowitej bilirubiny co najmniej 1,5-raza poniżej górnej granicy normy, stężenie kreatyniny co najmniej 1,5-raza poniżej górnej granicy normy, dobowy klirens kreatyniny ≥ 45 mL/min),</p> <ul style="list-style-type: none"> - spodziewany czas przeżycia ≥ 12 tygodni, - brak przerzutów do mózgu lub stabilne, bezobjawowe lub leczone przerzuty do mózgu, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne nagromadzenie płynu w trzeciej przestrzeni, - ponad 3-tygodniowa przerwa między leczeniem chirurgicznym i włączeniem do badania, - brak możliwości przerwania leczenia aspiryną lub innym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym przez okres 5 dni, - brak możliwości lub zgody na przyjmowanie kwasu foliowego i witaminy B₁₂, - brak możliwości przyjmowania kortykosteroidów, - ciężka choroba współistniejąca, która w opinii badacza mogłaby wpłynąć na zdolność pacjenta do stosowania się do wymogów protokołu badania, - przebyte śródmiąższowego zapalenia płuc lub zwłóknienie płuc widoczne w badaniu TK lub RTG.
[31] Minami i wsp. 2013 (opisane w oparciu o abstrakt)	<p>Opisowe, otwarte, bez grupy kontrolnej, prospektywne, jednośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Japonii), II fazy, typu IVB^A.</p> <p>Czas badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>brak danych</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, z zaawansowanym rakiem płuca lub z nawrotem choroby, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny, brak progresji choroby.</p> <p>Liczebność grup</p> <p>Grupa badana: pemetreksed + karboplatyna (I linia leczenia), N=34, pemetreksed (leczenie podtrzymujące), N=22 (populacja pacjentów włączonych do badania).</p> <p>Schemat leczenia</p> <p>Grupa badana: pemetreksed w dawce 500 mg/m².</p> <p>Pemetreksed podawany był każdego</p>	<p>Okres leczenia: około 2 lat.</p> <p>Okres obserwacji: około 2 lat.</p>	<p>Grupa badana: 9/34 (26,5%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), - 1-roczone przeżycie, - profil bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowany lub nawrotowy niedrobnokomórkowy rak płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, - pacjenci wcześniej nieleczeni, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych. <p>Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		pierwszego dnia 21-dniowego cyklu. Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.				
[32] Tamiya i wsp. 2013	Non-RCT, otwarte, z grupami kontrolnymi (porównanie efektywności różnych schematów leczenia – karboplatyna w różnych dawkach w kombinacji z pemetrekselem), prospektywne, wielośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Japonii), typu IIIC [^] . Czas badania: październik 2010 – maj 2012. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w stadium zaawansowania IIIB lub IV lub z nawrotem choroby, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny, brak progresji choroby. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed + karboplatyna (1 linia leczenia), N=17, pemetreksed (leczenie podtrzymujące), N=10 (populacja pacjentów włączonych do badania). <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemetreksed w dawce 500 mg/m ² . Pemetreksed podawany był w 10-minutowym wlewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu. W trakcie badania w przypadku wystąpienia takiej konieczności dopuszczalna była redukcja dawki pemetreksedu. W czasie badania wszystkim uczestnikom podawano dodatkowo kwas folowy i witaminę B ₁₂ (BSC). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.	<u>Okres leczenia:</u> 14,4 miesiąca [mediana; zakres: 2,2 – 20,6]. <u>Okres obserwacji:</u> 14,4 miesiąca [mediana; zakres: 2,2 – 20,6].	łącznie: 0/17 (0%*).	- profil bezpieczeństwa [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS), - odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR).	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥75 lat, - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niedrobnokomórkowy rak płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, - stopień zaawansowania choroby IIIB, IV lub nawrót choroby po leczeniu chirurgicznym, - zmiana patologiczna niezakwalifikowana do radioterapii, - brak wcześniejszego systemowego leczenia chemioterapeutycznego, - stan sprawności 0 lub 1 według kryteriów ECOG, - mierzalne zmiany patologiczne w oparciu o kryteria RECIST, - prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (płuca: saturacja krwi ≥93%, szpik kostny: stężenie hemoglobiny ≥9,5 g/gL, liczba: leukocytów ≥3 500 mm ³ , neutrofilów ≥2 000 mm ³ , płytek krwi ≥100 000 mm ³ , wątroba: stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) co najmniej 2,5-raza poniżej górnej granicy normy, stężenie całkowitej bilirubiny co najmniej 1,5-raza poniżej górnej granicy normy, nerki: stężenie kreatyniny co najmniej 1,5-raza poniżej górnej granicy normy, dobowy klirens kreatyniny ≥45 mL/min.), - spodziewany czas przeżycia ≥3 miesiące, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
[33] Okamoto i wsp. 2010	Non-RCT, otwarte, z grupami kontrolnymi (porównanie efektywności różnych schematów leczenia – karboplatyna w	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV lub z nawrotem choroby, którzy ukończyli 6 cykli chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny, brak progresji choroby.	<u>Okres leczenia:</u> 13 miesięcy [mediana; zakres: 2,4 – 16,7]. <u>Okres obserwacji:</u> 13 miesięcy [mediana; zakres: 2,4 – 16,7].	łącznie: 0/20 (0%*).	- profil bezpieczeństwa [<u>główny punkt końcowy badania</u>], - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR),	<u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niedrobnokomórkowy rak płuca, - stopień zaawansowania choroby IIIB, IV lub nawrót choroby po leczeniu chirurgicznym, - zmiana patologiczna niezakwalifikowana do

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>różnych dawkach w kombinacji z pemetreksedem), prospektywne, wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Japonii), fazy I, typu IIC[^].</p> <p>Czas badania: styczeń 2008 – sierpień 2009. Sponsor: <i>Eli Lilly Japan K.K.</i></p> <p>Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed + karboplatyna (I linia leczenia), N=20, pemetreksed (leczenie podtrzymujące), N=8 (populacja pacjentów włączonych do badania).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemetreksed w dawce 500 mg/m². Pemetreksed podawany był w 10-minutowym wlewie dożylnym każdego pierwszego dnia 21-dniowego cyklu. W trakcie badania w przypadku wystąpienia takiej konieczności dopuszczalna była redukcja dawki pemetreksedu. W czasie badania wszystkim uczestnikom podawano dodatkowo kwas folowy i witaminę B₁₂ (BSC). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku.</p>			<p>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS).</p>	<p>radioterapii, - brak wcześniejszego systemowego leczenia chemioterapeutycznego, - wiek 20-75 lat, - stan sprawności 0 lub 1 według kryteriów ECOG, - prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (płuca: saturacja krwi ≥90%, serce: wyniki badania EKG w normie, szpik kostny: stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/gL, liczba: neutrofilów ≥1 500 mm³, płytek krwi ≥100 000 mm³, wątroba: stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AST)/alaninowej (ALT) co najmniej 2,5-raza poniżej górnej granicy normy, stężenie całkowitej bilirubiny ≤1,5 mg/dL, nerki: stężenie kreatyniny ≤1,2 mg/dL, dobowy klirens kreatyniny ≥45 mL/min.), - spodziewany czas przeżycia ≥3 miesiące, - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>
[34] Belaczar i wsp. 2010 (doniesienie konferencyjne)	<p>Opisowe, otwarte, bez grupy kontrolnej, retrospektywne, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych), typu IVB[^].</p> <p>Czas badania: styczeń 2008 – listopad 2009. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane (jako doniesienie konferencyjne). Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.</p>	<p>Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli lub planowali rozpoczęcie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem (pochodną platyny: karboplatyną lub cisplatyną) jako terapia I linii lub II linii.</p> <p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=19 (populacja pacjentów włączonych do badania).</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Brak danych.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 7 miesięcy [mediana; zakres: 5 - 13]. <u>Okres obserwacji:</u> 7 miesięcy [mediana; zakres: 5 - 13].</p>	<p>Grupa badana: 0/19 (0%*).</p>	<p>- odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy ukończyli lub planowali rozpoczęcie leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem (pochodną platyny: karboplatyną lub cisplatyną) jako terapia I linii lub II linii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[35] Santos i wsp. 2011 (doniesienie konferencyjne)	Opisowe, otwarte, bez grupy kontrolnej, retrospektywne, jednośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych), typu IVB [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane (jako doniesienie konferencyjne). Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy byli leczeni z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej, po ukończeniu leczenia I linii. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=41 (populacja pacjentów włączonych do badania). <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> 10 miesięcy [mediana; zakres: 2 - 24]. <u>Okres obserwacji:</u> 10 miesięcy [mediana; zakres: 2 - 24].	Grupa badana: 0/41 (0%*).	- odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stadium zaawansowania IIIB lub IV, którzy byli leczeni z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii lub w połączeniu z bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej, po ukończeniu leczenia I linii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
[36] Sato i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Japonii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	59-letnia kobieta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka, która była leczona z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z karboplatiną w ramach terapii I linii, a następnie pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemetreksed, w dawce 500 mg/m ² .	<u>Okres leczenia:</u> >17 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> >17 miesięcy.	Nie dotyczy.	- odpowiedź na leczenie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[37] Ochi i wsp. 2013	Opis przypadku, 1 ośrodek w Japonii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: Eli Lilly. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade:	52-letnia kobieta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stadium zaawansowania IIIA, która była leczona z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną w ramach terapii I linii, a następnie pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej. 64-letnia kobieta z	<u>Okres leczenia:</u> Pacjentka I: 3 lata. Pacjentka II: 2 lata. <u>Okres obserwacji:</u> Pacjentka I: 3 lata. Pacjentka II: 2 lata.	Nie dotyczy.	- odpowiedź na leczenie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	niska.	niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stadium zaawansowania IIIB, która była leczona z zastosowaniem pemetreksedu w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej. <u>Liczoność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=2. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.				
[38] Takeda i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Japonii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	62-letnia kobieta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka, która była leczona z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z karboplatiną w ramach terapii 1 linii, a następnie pemetreksedu w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej. <u>Liczoność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: pemetreksed, w dawce 500 mg/m ² .	<u>Okres leczenia:</u> 15 miesięcy. <u>Okres obserwacji:</u> 15 miesięcy.	Nie dotyczy.	- odpowiedź na leczenie, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

[^] podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. * obliczone przez autorów analizy.

Tabela 86. Charakterystyka populacji włączonej do badań klinicznych o niższej wiarygodności.

Cecha		Okamoto i wsp. 2013 [29]-[30]
		Grupa badana - pemetreksed N=190 leczenie I linii, N=60 leczenie podtrzymujące
Wiek (lata) – mediana [zakres]		63 [38 – 78]
Płeć, n (%)	Mężczyźni Kobiety	69 (63,3) 40 (36,7)
Stopień sprawności wg kryteriów ECOG n (%)	0 1	37 (33,9) 72 (66,1)
Stopień zaawansowania choroby, n (%)	IIIB IV Nawrót	33 (30,3) 72 (66,1) 4 (3,7)
Typ histologiczny, n (%)	Guczołakorak Rak wielkokoniórkowy	106 (97,2) 3 (2,8)
Mutacja EGFR, n (%)	Obecna Nieobecna Brak danych Nieanalizowana	24 (22,0) 63 (57,8) 3 (2,8) 19 (17,4)
Cecha		Tamiya i wsp. 2013 [32]
		Grupa badana - pemetreksed N=17
Wiek (lata) – mediana		78
Płeć – mężczyźni, n (%)		9 (52,9)
Stopień sprawności wg kryteriów ECOG n (%*)	0 1	5 (29,4) 12 (70,6)
Typ histologiczny, n (%*)	Guczołakorak Rak wielkokoniórkowy Niesklasyfikowany	15 (88,2) 0 (0) 2 (11,8)
Stopień zaawansowania choroby, n (%*)	IIIB IV Nawrót	2 (11,8) 11 (64,7) 4 (23,5)
Mutacja EGFR+/ALK+, n (%*)	Eqzon 19 Eqzon 21 EGFR- Brak danych ALK+	2 (11,8) 1 (5,9) 12 (70,6) 1 (5,9) 1 (5,9)
Cecha		Okamoto i wsp. 2010 [33]
		Grupa badana - pemetreksed N=20
Wiek (lata) – mediana [zakres]		64 [46; 75]
Płeć, n (%*)	Mężczyźni Kobiety	13 (65) 7 (35)
Stopień sprawności wg kryteriów ECOG n (%*)	0 1	4 (20) 16 (80)
Stopień zaawansowania choroby, n (%*)	IIIB IV Nawrót	3 (15) 16 (80) 1 (5)
Typ histologiczny, n (%*)	Guczołakorak Rak płaskonabłonkowy Inny	17 (85) 2 (10) 1 (5)
Cecha		Belalcazar i wsp. 2010 [34]
		Grupa badana - pemetreksed N=19
Wiek (lata) – mediana [zakres]		60 [34 – 77]
Płeć - mężczyźni, n (%*)		10 (52,6)
Rasa, n (%*)	Latynosi Biali Afroamerykanie	11 (57,9) 6 (31,6) 2 (10,5)
Typ histologiczny, n (%*)	Guczołakorak Inny	17 (89,5) 2 (10,5)

≥1 cykl leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu, n (%*)		13 (68,4)
Czas trwania leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu (miesiące) – mediana [zakres]		5 [1 – 18]
Cecha		Santos i wsp. 2011 [35] Grupa badana – pemetreksed N=41
Wiek (lata) – mediana [zakres]		64 [34 – 84]
Płeć, n (%*)	Meężczyźni	23 (56,1)
	Kobiety	18 (43,9)
Rasa, n (%*)	Latynosi	26 (63,4)
	Biali	10 (24,4)
	Afroamerykanie	4 (9,8)
	Azjaci	1 (2,4)
Typ histologiczny, n (%*)	Gruczolakorak	39 (95,1)
	Inny	2 (4,9)

* obliczone przez autorów analizy.

Tabela 87. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wyłączenia z badania
[52] Hu i wsp. 2012 (doniesienie konferencyjne)	Non-RCT, otwarte, bez grupy kontrolnej, retrospektywne, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Chinach), typu IVB [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane (jako doniesienie konferencyjne). Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii nieplaskonabłonkowej, którzy byli leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=101 (populacja pacjentów włączonych do badania). <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Grupa badana: 0/101 (0%*).	Wpływ hiperpigmentacji powstałej w trakcie terapii pemetreksedem na: - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii nieplaskonabłonkowej, którzy byli leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - nie podano.
[53] Ruppert i wsp. 2011 (doniesienie konferencyjne)	Badanie kliniczno-kontrolne, otwarte, prospektywne, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny we Francji), typu IIID [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane (jako doniesienie konferencyjne). Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub międzyzłobniakiem płucnej, którzy byli leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=107 (populacja pacjentów włączonych do badania). <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> >4 miesiące (>4 cykle). <u>Okres obserwacji:</u> >4 miesiące (>4 cykle).	Grupa badana: 0/107 (0%*).	- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia skórnych działań niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub międzyzłobniakiem płucnej, którzy byli leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - nie podano. <u>Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów.</u>
[54] Then i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Niemczech, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu IIIB zaawansowania, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Cisplatylna (75 mg/m ²) w połączeniu z pemetreksedem (500 mg/m ²), 26 dni po zakończeniu radioterapii.	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - nie dotyczy.
[55] Marklen-Djafri i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek we Francji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka, leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=3. <u>Schemat leczenia</u>	<u>Okres leczenia:</u> 16 cykli – pacjent 1., 3 cykle – pacjent 2., 12 cykli – pacjent	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wyłączenia:</u> - nie dotyczy.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Brak danych.	3. <u>Okres obserwacji:</u> 16 cykli – pacjent 1., 3 cykle – pacjent 2., 12 cykli – pacjent 3.			
[56] Hochstrasser i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Szwajcarii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu IIIB zaawansowania, leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=2. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[57] Katsenos i wsp. 2013	Opis przypadku, 1 ośrodek w Grecji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu IV zaawansowania, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> około 4 cykli leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> około 4 cykli leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[58] Frouin i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek we Francji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu IV zaawansowania, leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=2. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[59] Sabatiello i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Belgii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[60] Galetta i wsp. 2011	Opis przypadku, 1 ośrodek we Włoszech, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczeni z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=3. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> 6 cykli – pacjent 1., 4 cykle- pacjentka 2., ≥5 cykli – pacjent 3. <u>Okres obserwacji:</u> 6 cykli – pacjent 1., 4 cykle- pacjentka 2., ≥5 cykli – pacjent 3.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[61] Sun i wsp. 2011	Opis przypadku, 1 ośrodek w Chinach, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[62] Shah i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[63] Breuer i wsp. 2012	Opis przypadku, 1 ośrodek w Izraelu, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> ≥5 cykli leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥5 cykli leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[64] Vitiello i	Opis przypadku, 1 ośrodek w	Pacjentka z niedrobnokomórkowym	Okres leczenia:	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia:

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
wsp. 2011	Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	rakiem płuca w stopniu 111B zaawansowania, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 2 cykle leczenia.			- nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[65] Schallier i wsp. 2011	Opis przypadku, 1 ośrodek w Belgii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> ≥2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[66] Neuville i wsp. 2011	Opis przypadku, 1 ośrodek we Francji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> około 4 cykli leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> około 4 cykli leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[67] Stavrouopoulos i wsp. 2010	Opis przypadku, 1 ośrodek w Grecji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu 111B, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> ≥3 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥3 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[68] Ghul i wsp. 2010	Opis przypadku, 1 ośrodek w Hiszpanii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade:	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania 111B, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	niska.					
[69] Kim i wsp. 2010	Opis przypadku, 1 ośrodek w Korei, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> 4 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 4 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[70] Bosch-Barrera i wsp. 2009	Opis przypadku, 1 ośrodek w Hiszpanii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²) i karboplatyna (AUC=6).	<u>Okres leczenia:</u> 3 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 3 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[71] Lorient i wsp. 2009	Opis przypadku, 1 ośrodek we Francji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 5 cykli leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 5 cykli leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[72] Tiseo i wsp. 2009	Opis przypadku, 1 ośrodek we Włoszech, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 3 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 3 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[73] Bosch-Barrera i wsp. 2009	Opis przypadku, 1 ośrodek w Hiszpanii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u>	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pemetreksed (500 mg/m ²) i gemcytabina.				
[74] Shvartsbeyn i wsp. 2008	Opis przypadku, 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[75] Bracke i wsp. 2009	Opis przypadku, 1 ośrodek w Belgii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii płaskonabłonkowej, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> 2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[76] Declercq i wsp. 2008	Opis przypadku, 1 ośrodek w Belgii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Brak danych.	<u>Okres leczenia:</u> ≥1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[77] Tummino i wsp. 2007	Opis przypadku, 1 ośrodek we Francji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[78] Velcheti i wsp. 2007	Opis przypadku, 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u>	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Grupa badana: pemetreksed , N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²) i karboplatyna oraz radioterapia.				
[79] Barlesi i wsp. 2006	Opis przypadku, 1 ośrodek we Francji, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed , N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 1 cykl leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 1 cykl leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[80] Vootukuru i wsp. 2006	Opis przypadku, 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjentka z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, leczona z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed , N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> około 2 cykli leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> około 2 cykli leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[81] Kurata i wsp. 2006	Opis przypadku, 1 ośrodek w Japonii, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: <i>Eli Lilly Japan K.K.</i> Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii gruczolakoraka w IV stopniu zaawansowania, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed , N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (1000 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> ≥2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
[82] Brandes i wsp. 2006	Opis przypadku, 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade:	Pacjent z międzybłoniakiem opłucnej, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed , N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²) i cisplatyna (75 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> 2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> 2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty kontrolne	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[83] Lopes i wsp. 2006	niska. Opis przypadku, 1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych, typu IVD [^] . Czas badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali Grade: niska.	Pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, leczony z zastosowaniem pemetreksedu. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: pemetreksed, N=1. <u>Schemat leczenia</u> Pemetreksed (500 mg/m ²).	<u>Okres leczenia:</u> ≥2 cykle leczenia. <u>Okres obserwacji:</u> ≥2 cykle leczenia.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nie dotyczy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.

[^] podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. * obliczone przez autorów analizy.

Tabela 88. Charakterystyka populacji włączonej do badania klinicznego uwzględnionej w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Cecha	Hu i wsp. 2012 [52]
	Grupa badana - pemetreksed N=101
Wiek (lata) – mediana	58
Płeć - kobiety, n (%)	53 (52,5)
Niepalący, n (%)	65 (64,4)
Leczenie I linii, n (%)	52 (51,5)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]					

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 5 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Alimta® stosowanego [REDACTED]. [REDACTED]. [REDACTED], w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 90. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [39]-[44].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[39]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01631136 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase III study evaluating two strategies of maintenance, one with pemetrexed in continuous strategy and one according to the response of induction chemotherapy, in non squamous non small lung cancer of advanced stage. <u>Sponsor badania:</u> Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique.	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, z grupą kontrolną, otwarte, w układzie równoległym. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Rekrutacja w toku.	Wiek 18-70 lat. Niedrobnokomórkowy rak płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w IV stopniu zaawansowania.	932 osoby	<u>Grupa badana:</u> cisplatyna + pemetreksed -> pemetreksed jako leczenie podtrzymujące. <u>Grupa kontrolna:</u> cisplatyna + gemcytabina -> gemcytabina jako leczenie podtrzymujące lub -> pemetreksed jako leczenie podtrzymujące.	Lipiec 2012 – lipiec 2016
[40]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01850303 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase III study comparing maintenance with pemetrexed or gemcitabine to a surveillance in elderly patients (70 years old and more) with an advanced non squamous non small lung cancer controlled by induction chemotherapy. <u>Sponsor badania:</u> Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique.	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, z grupą kontrolną, otwarte, w układzie równoległym. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Rekrutacja w toku.	Wiek 70-89 lat. Niedrobnokomórkowy rak płuca w III lub IV stopniu zaawansowania.	549 osób	<u>Grupa badana:</u> Karboplatyna + paklitaksel – terapia 1 linii, Leczenie podtrzymujące: pemetreksed – NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, gemcytabina – NDRP o histologii płaskonabłonkowej.	Maj 2013 – kwiecień 2020
[41]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01860508 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Advanced metastatic non-small cell lung cancer patients aged or PS score 2 points for first line application pemetrexed/carboplatin chemotherapy regimens sequential pemetrexed single drug maintenance treatment of clinical research and related predictive biomarkers of exploratory research. <u>Sponsor badania:</u> Fudan University.	Badanie interwencyjne, randomizowane, bez grupy kontrolnej, otwarte. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Rekrutacja w toku.	Wiek ≥ 70 lat. Niedrobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania.	94 osoby	<u>Grupa badana:</u> Pemetreksed/ karboplatyna -> pemetreksed jako leczenie podtrzymujące.	Luty 2013 – luty 2014
[42]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT02004184 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Maintenance pemetrexed therapy after induction	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, z grupą kontrolnej, otwarte, w układzie równoległym.	Rekrutacja nierozpoczęta.	Wiek ≥ 18 lat. Niedrobnokomórkowy rak płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w III B	765 osób	<u>Grupa badana:</u> pemetreksed jako leczenie podtrzymujące.	Grudzień 2013 – czerwiec 2018

14.6. Badania nieopublikowane

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	chemotherapy versus pemetrexed at progression in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III study. <u>Sponsor badania:</u> Norwegian University of Science and Technology.	Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.		lub IV stopniu zaawansowania.		<u>Grupa kontrolna:</u> pemetrexed w II linii leczenia (po progresji choroby).	
[43], [44] Lai i wsp. 2013	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01473563 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Home delivery of pemetrexed as maintenance treatment in patients who have not progressed after induction therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: a feasibility study. <u>Sponsor badania:</u> Eli Lilly and Company.	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, fazy II, bez grupy kontrolnej, otwarte. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Zakończone (opublikowany protokół badania, ale bez wyników [44]).	Wiek ≥ 18 lat. Niedrobnokomórkowy rak płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w IIIB lub IV stopniu zaawansowania.	50 osób	<u>Grupa badana:</u> pemetrexed jako leczenie podtrzymujące.	Grudzień 2011 – wrzesień 2013

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 9 badań klinicznych o niższej wiarygodności:

- 2 prospektywne badania kliniczne z grupami równoległymi, które miały na celu określenie optymalnej dawki karboplatyny w kombinacji z pemetreksedem (ang. *dose escalation studies*) w I linii leczenia, a następnie pacjenci kontynuujący terapię stosowali leczenie podtrzymujące pemetreksedem w monoterapii [32], [33],
- 2 badania kliniczne bez grupy kontrolnej [29]-[30], [31],
- 2 retrospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej [34], [35],
- 3 opisy przypadków [36], [37], [38],

dotyczące zastosowania pemetreksedu w analizowanym wskazaniu.

Badania o niższej wiarygodności omówiono dodatkowo, ponieważ nie odpowiadają one w pełni założeniom niniejszego opracowania. Efektywność kliniczną pemetreksedu oceniano w terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* w badaniach [32], [31], [33], [29]-[30] i w opisach przypadków [36], [37], [38], jednak w ramach chemioterapii I linii zastosowano pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną. Natomiast, w badaniach retrospektywnych [34], [35] efektywność kliniczną pemetreksedu oceniano w terapii podtrzymującej typu *continuous maintenance* u większości pacjentów, z zastosowaniem w I linii chemioterapii cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem, ponadto pemetreksed w ramach leczenia podtrzymującego stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 91. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności [29]-[38].

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa) Badania prospektywne
[29]-[30] Okamoto i wsp. 2013	<p>Pemetreksed + karboplatyna, N=109 terapia I linii, 60 pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu. Mediana liczby otrzymanych cykli w ramach leczenia podtrzymującego wyniosła 4 (zakres: 1-26), 10/60 (16,7%) pacjentów otrzymywało zredukowaną dawkę pemetreksedu, 33/60 (55,0%) chorych otrzymało dawkę pemetreksedu z opóźnieniem ze względu na toksyczność leczenia.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem: 58/60 (96,7%*), rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby: 42/60 (7,0%*), rezygnacja z udziału w badaniu na podstawie decyzji chorego: 8/60 (13,3%*).</p> <p>I linia leczenia – populacja ogólna, N=106: Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 5,7 [95% CI: 4,4; 7,3] miesiąca [mediana]. Czas przeżycia całkowitego (OS): 20,2 [95% CI: 16,7; nieoszacowany] miesiąca [mediana]. Odsetek 1-roczych przeżyć: 46,8%.</p> <p>Odpowiedź całkowita (CR): 0 (0%), odpowiedź częściowa (PR): 38 (35,8%), stabilizacja choroby (SD): 41 (38,7%), progresja choroby (PD): 20 (18,9%), brak oszacowania: 7 (6,6%). Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR): 38 (35,8%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR): 79 (74,5%).</p> <p>I linia leczenia – subpopulacja z mutacją EGFR, N=24: Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 5,7 [95% CI: 5,2; 7,2] miesiąca [mediana]. Czas przeżycia całkowitego (OS): nieoszacowany [95% CI: 16,7; nieoszacowany] miesiąca [mediana]. Odsetek 1-roczych przeżyć: 46,8%.</p> <p>Odpowiedź całkowita (CR): 0 (0%), odpowiedź częściowa (PR): 9 (37,5%), stabilizacja choroby (SD): 8 (33,3%), progresja choroby (PD): 3 (12,5%), brak oszacowania: 4 (16,7%). Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR): 9 (37,5%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR): 17 (70,8%).</p> <p>I linia leczenia – subpopulacja bez mutacji EGFR, N=61: Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 6,9 [95% CI: 4,3; 7,8] miesiąca [mediana].</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>Czas przeżycia całkowitego (OS): 20,2 [95% CI: 14,2; nieoszacowany] miesiąca [mediana]. Odsetek 1-roczych przeżyć: 46,8%.</p> <p>Odpowiedź całkowita (CR): 0 (0%), odpowiedź częściowa (PR): 22 (36,1%), stabilizacja choroby (SD): 27 (44,3%), progresja choroby (PD): 10 (16,4%), brak oszacowania: 2 (3,3%). Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR): 22 (36,1%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR): 49 (80,3%).</p> <p>Leczenie podtrzymujące – populacja ogólna, N=60 Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 7,5 [95% CI: 6,5; 8,3] miesiąca [mediana]. Czas przeżycia całkowitego (OS): nieoszacowany. Odsetek 1-roczych przeżyć: 89,7%.</p> <p>Leczenie podtrzymujące – subpopulacja z mutacją EGFR, n=14: w publikacji podano jedynie, że mediana przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów kontynuujących leczenie pemetreksesem jest podobna w porównaniu do subpopulacji chorych, którzy nie kontynuowali leczenia pemetreksesem (n=10),</p> <p>Leczenie podtrzymujące – subpopulacja bez mutacji EGFR, n=37: w publikacji podano jedynie, że mediana przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów kontynuujących leczenie pemetreksesem jest dłuższa w porównaniu do subpopulacji chorych, którzy nie kontynuowali leczenia pemetreksesem (n=24).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych: 8/60 (13,3%*). Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.</p> <p>I linia leczenia N=109 [n (%)]: Wszystkie stopnie nasilenia: leukopenia 83 (76,1), neutropenia 86 (78,9), trombocytopenia 94 (86,2), anemia 98 (89,9), utrata apetytu 82 (75,2), nudności 81 (74,3), wymioty 42 (38,5), zmęczenie 74 (67,9), wysypka 32 (29,4), gorączka 22 (20,2), łysienie 8 (7,3), neuropatia 10 (9,2), podwyższony poziom ALT 56 (51,4), podwyższony poziom AST 55 (50,5), 3. stopień nasilenia: leukopenia 24 (22,0), neutropenia 47 (43,1), trombocytopenia 30 (27,5), anemia 32 (29,4), ≥3. stopnia nasilenia: utrata apetytu 6 (5,5), nudności 3 (2,8), zmęczenie 2 (1,8), wysypka 1 (0,9), gorączka 1 (0,9), podwyższony poziom ALT 7 (6,4), podwyższony poziom AST 2 (1,8), 4. stopień nasilenia: neutropenia 15 (13,8), trombocytopenia 15 (13,8), anemia 2 (1,8).</p> <p>Leczenie podtrzymujące N=60 [n (%)]: Wszystkie stopnie nasilenia: leukopenia 43 (71,7), neutropenia 44 (73,3), trombocytopenia 40 (66,7), anemia 52 (86,7), utrata apetytu 21 (35,0), nudności 21 (35,0), wymioty 4 (6,7), zmęczenie 33 (55,0), wysypka 6 (10,0), gorączka 3 (5,0), łysienie 3 (5,0), neuropatia 5 (8,3), podwyższony poziom ALT 30 (50,0), podwyższony poziom AST 34 (56,7), 3. stopień nasilenia: leukopenia 7 (11,7), neutropenia 21 (35,0), trombocytopenia 10 (16,7), anemia 8 (13,3), ≥3. stopnia nasilenia: podwyższony poziom ALT 3 (5,0), podwyższony poziom AST 1 (1,7), 4. stopień nasilenia: neutropenia 3 (5,0).</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na skuteczność pemetreksedu w połączeniu z karboplatiną w leczeniu I linii oraz pemetreksedu w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Ponadto, leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów.
[31] Minami i wsp. 2013 (opisane w oparciu o abstrakt)	<p>Pemetreksed + karboplatyna, N=34 terapia I linii, leczenie ukończyło 25 chorych, 22 pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA 1-roczone przeżycie: 70,3%. Odsetek odpowiedzi na leczenie (RR): 7* (32,4%). Wskaźnik kontroli choroby (DCR): 19* (88,2%).</p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 5,2 miesiąca [mediana]. Czas przeżycia całkowitego (OS): 23,3 miesiąca [mediana].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia były rzadkie.</p>
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują, że leczenie z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z karboplatiną w I linii oraz pemetreksedu w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa było skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów.
[32] Tamiya i wsp. 2013	<p>Pemetreksed + karboplatyna, N=17 terapia I linii, 10 pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu, mediana liczby otrzymanych cykli wyniosła 5.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Z udziału w badaniu nikt nie zrezygnował.</p> <p>I linia leczenia + leczenie podtrzymujące N=17 [n (%)]: Całkowita odpowiedź (CR): 0 (0%), częściowa odpowiedź (PR): 8 (47,1%), stabilizacja choroby (SD): 5 (29,4%), progresja choroby (PD): 4 (23,5%). Odsetek odpowiedzi na leczenie (RR): 8* (47,1%).</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>Wskaźnik kontroli choroby (DCR): 13* (76,5%). Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 5,1 [95% CI: 2,4; 7,7] miesiąca [mediana]. Czas przeżycia całkowitego (OS): 16,5 [95% CI: 7,7; 26,9] miesiąca [mediana]. 9/17 (52,9%) pacjentów nadal żyło po 14,4 miesiącach [mediana] obserwacji, 6/17 (35,3%) chorych po I linii leczenia otrzymało chemioterapię, 3/17 (17,6%*) pacjentów z mutacją <i>EGFR</i> otrzymało gefitynib w II linii leczenia, 7/17 (41,1%) chorych przerwało leczenie z powodu progresji choroby (PD), pozostałych 4/17 (23,5%*) pacjentów kontynuowało leczenie podtrzymujące pemetreksesem.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA I linia leczenia + leczenie podtrzymujące N=17 [n (%)*]: Stopień nasilenia ≤2.: leukopenia 10 (58,8), neutropenia 4 (23,5), anemia 11 (64,7), trombocytopenia 11 (64,7), zaburzenia poziomu ALT/AST 6 (35,3), zaburzenia poziomu kreatyniny 7 (41,2), jadłowstręt/nudności 11 (64,7), zmęczenie 11 (64,7), zmiany skórne 5 (29,4), zaparcia 8 (47,1), zapalenie żołądka 5 (29,4), zapalenie płuc 2 (11,8), zakażenia 3 (17,6), Stopień nasilenia ≥3.: leukopenia 1 (5,9), neutropenia 8 (47,1), anemia 5 (29,4), trombocytopenia 6 (35,3), gorączka neutropeniczna 1 (5,9), zaburzenia poziomu ALT/AST 1 (5,9), zmęczenie 2 (11,8), zaparcia 1 (5,9), zakażenia 3 (17,6), Stopień 4. nasilenia: neutropenia 1 (5,9), trombocytopenia 2 (11,8). W czasie leczenia podtrzymującego najczęściej występowały: anemia (60%), zmęczenie (70%), jadłowstręt (40%), podwyższony poziom ALT/AST (50%). Działania niepożądane w stopniu nasilenia ≥3 wystąpiły u jednego pacjenta (5,9%*). Jeden (5,9%*) chory zrezygnował z leczenia z powodu działań niepożądanych, a u 1 chorego (5,9%*) konieczna była redukcja dawki pemetreksedu z powodu toksyczności. Odnotowano 1 (5,9%*) zgon związany z zastosowanym leczeniem.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że zastosowanie pemetreksedu w połączeniu z karboplatiną w I linii leczenia, a następnie kontynuacja terapii pemetreksesem w ramach leczenia podtrzymującego, było skuteczne i dobrze tolerowane przez starszych pacjentów w wieku ≥75 lat z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej.</p>
<p>[33] Okamoto i wsp. 2010</p>	<p>Pemetrekse + karboplatyna, N=20 terapia I linii, 8 pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu. Mediana liczby otrzymanych cykli w ramach leczenia podtrzymującego wyniosła 4 (zakres: 2-5).</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Z udziału w badaniu nikt nie zrezygnował. I linia leczenia + leczenie podtrzymujące N=20 [n (%)*]: Całkowita odpowiedź (CR): 0 (0%), częściowa odpowiedź (PR): 12 (60%), stabilizacja choroby (SD): 4 (20%), progresja choroby (PD): 2 (10%), brak danych: 2 (10%). Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): 12 (60%). Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS): 7,6 [95% CI: 4,8; 8,0] miesiąca [mediana]. Czas przeżycia całkowitego (OS): nie oszacowano. 6 pacjentów spośród 8 chorych (75%*) leczonych w ramach terapii podtrzymującej przerwało leczenie z powodu progresji choroby.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych: 2/8 (25%*). Nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem. I linia leczenia + leczenie podtrzymujące N=20 [n (%)*]: Stopień 1. nasilenia: anemia 2 (10), trombocytopenia 7 (35), leukopenia 6 (30), jadłowstręt 8 (40), nudności 13 (65), wymioty 3 (15), zmęczenie 8 (40), podwyższony poziom AST 8 (40), podwyższony poziom ALT 6 (30), zaparcia 8 (40), biegunka 5 (25), wysypka 3 (15), łysienie 4 (20), podwyższony poziom LDH 3 (15), podwyższony poziom GGT 4 (20), podwyższony poziom ALP 2 (10), zapalenie nosogardzieli 6 (30), gorączka 3 (15). Stopień 2. nasilenia: neutropenia 2 (10), anemia 7 (35), trombocytopenia 4 (20), leukopenia 9 (45), jadłowstręt 7 (35), nudności 4 (20), wymioty 4 (20), zmęczenie 6 (30), podwyższony poziom AST 2 (10), podwyższony poziom ALT 3 (15), zaparcia 1 (5), wysypka 4 (20), podwyższony poziom LDH 1 (5). Stopień 3. nasilenia: neutropenia 13 (65), anemia 9 (45), trombocytopenia 5 (25), leukopenia 3 (15), jadłowstręt 2 (10), nudności 1 (5), wymioty 1 (5), podwyższony poziom ALT 1 (5). Stopień 4. nasilenia: neutropenia 2 (10), anemia 1 (5), trombocytopenia 4 (20).</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Wyniki badania wykazały, że pemetrekse stosowany w połączeniu z karboplatiną w I linii leczenia, a następnie stosowany w monoterapii jako leczenie podtrzymujące jest dobrze tolerowany oraz skuteczny w opóźnianiu progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p>
Badania retrospektywne	
<p>[34] Belcazar i wsp. 2010</p>	<p>Do badania włączono 19 pacjentów leczonych pemetreksesem w I/ II linii lub w ramach leczenia podtrzymującego, 13 chorych (68,4%*) otrzymało ≥1 cykl leczenia podtrzymującego pemetreksesem. Mediana liczby otrzymanych cykli w ramach leczenia podtrzymującego wyniosła 5 (zakres: 1-18). 15 pacjentów leczono karboplatiną i bewacyzumabem w połączeniu z pemetreksesem w I linii, a 1 chorego w II linii, 1 pacjenta leczono cisplatiną i bewacyzumabem w połączeniu z pemetreksesem w I linii, 1 pacjenta leczono karboplatiną w połączeniu z pemetreksesem w I linii, 1 pacjenta leczono bewacyzumabem w połączeniu z pemetreksesem w II linii.</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p align="center">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Odszetek odpowiedzi na leczenie (RR) wśród pacjentów leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej, którzy pomyślnie ukończyli leczenie I linii wyniósł: 13 (68,4%*); częściowa odpowiedź (PR): 2 (15,4%*), stabilizacja choroby (SD): 11 (84,6%*); w ramach leczenia podtrzymującego 12/13 (92,3%*) chorych otrzymało pemetreksed w połączeniu z bewacyzumabem, a 1/13 (7,7%*) chory otrzymał pemetreksed w monoterapii; 11/13 (84,6%*) pacjentów leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej stosowało pemetreksed w I linii leczenia. Po 7 miesiącach (mediana; zakres: 5-13) leczenia podtrzymującego u żadnego pacjenta nie doszło do progresji choroby.</p> <p align="center">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 2/13 (15,4%*) pacjentów leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej wystąpiły działania niepożądane w 3.-4. stopniu nasilenia: zmęczenie, anemia i trombocytopenia; 1/13 (7,7%*) pacjent zmarł w trakcie leczenia podtrzymującego na zapalenie płuc zanim doszło do progresji choroby.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki niniejszego badania retrospektywnego wskazują na skuteczność pemetrekselemu stosowanego w I linii leczenia oraz jako terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej. Pemetreksed w monoterapii oraz w połączeniu z innymi lekami był również dobrze tolerowany, ponieważ większość odnotowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w 1.-2. stopniu nasilenia.</p>
[35] Santos i wsp. 2011	<p>Do badania włączono 41 pacjentów: 31 (75,6%*) pacjentów leczono karboplatiną w połączeniu z pemetrekselem i bewacyzumabem w I linii, 1 (2,4%*) chorego leczono karboplatiną w połączeniu z pemetrekselem i bewacyzumabem w II linii, 3 (7,3%*) pacjentów leczono cisplatiną w połączeniu z pemetrekselem i bewacyzumabem w I linii, 3 (7,3%*) pacjentów leczono karboplatiną w połączeniu z pemetrekselem w I linii, 1 (2,4%*) pacjenta leczono cisplatiną w połączeniu z pemetrekselem w I linii, 2 (4,9%*) pacjentów leczono pemetrekselem w połączeniu z bewacyzumabem w II linii. 30/41 (73,2%*) pacjentów rozpoczęło leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetrekselemu; 5/41 (12,2%*) chorych doświadczyło progresji choroby (PD) przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego.</p> <p align="center">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Odszetek odpowiedzi na leczenie (RR) wśród pacjentów leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej, którzy pomyślnie ukończyli ≥ 4 cykle leczenia I linii wyniósł: 37/41 (90,2%*); częściowa odpowiedź (PR): 15 (41%*), stabilizacja choroby (SD): 22 (59%*); 2/41 (4,9%*) pacjentów doświadczyło progresji choroby (PD) po 2 cyklach terapii I linii (u 1 chorego zidentyfikowano mutację w genie <i>ALK-EML4</i>), a 2/41 (4,9%*) chorych nadal otrzymywało chemioterapię I linii (<4 cykli).</p> <p>30/41 (73,2%*) pacjentów otrzymało ≥ 1 cykl pemetrekselemu w ramach terapii podtrzymującej (mediana: 8; zakres: 1-27); 28/30 (93,3%*) pacjentów leczono pemetrekselem w I linii i kontynuowali oni terapię pemetrekselem w ramach leczenia podtrzymującego; 29/30 (96,7%*) chorych leczono w ramach terapii podtrzymującej pemetrekselem w połączeniu z bewacyzumabem, a 1/30 (2,4%*) pacjentów leczono w ramach terapii podtrzymującej pemetrekselem w monoterapii.</p> <p>Po upływie 10 miesięcy (mediana; zakres: 2-24) u 15/30 (50%) pacjentów leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej (≥ 1 cykl) doszło do progresji choroby (PD), 3/30 (10%*) chorych nadal jest leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej już ponad 20 miesięcy.</p> <p align="center">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w 3.-4. stopniu nasilenia u pacjentów leczonych pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej były: zmęczenie (n=1, 2,4%*), anemia i trombocytopenia (n=1, 2,4%*), hiperkalemia (n=1, 2,4%*), hiponatremia (n=1, 2,4%*); 1/30 (2,4%*) pacjent zmarł w trakcie leczenia podtrzymującego na zapalenie płuc zanim doszło do progresji choroby.</p>
WNIOSKI	<p>Wyniki niniejszego badania retrospektywnego wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję pemetrekselemu stosowanego w I linii leczenia oraz jako terapii podtrzymującej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami. Większość odnotowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w 1.-2. stopniu nasilenia.</p>
Opisy przypadków	
[36] Sato i wsp. 2012	<p align="center">Opis przypadku.</p> <p align="center">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>59-letnia kobieta, niepaląca, przeszła lobektomię (usunięcie płatu płuca), a następnie chemioterapię pooperacyjną (adjuwantową) z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka 11 lat wcześniej. Dwa lata wcześniej doszło do przerzutów do mózgu, które usunięto chirurgicznie i cały mózg poddano radioterapii. Aktualnie kobieta przeszła badania kontrolne, w czasie których stwierdzono przerzuty do serca. Pacjentkę poddano leczeniu z zastosowaniem karboplatyny (AUC=5) w połączeniu z pemetrekselem (500 mg/m²), po ukończeniu 4 cykli stwierdzono redukcję guza z 38 mm do 28 mm, leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetrekselemu nadal jest kontynuowane, już ponad 17 miesięcy. Choroba pacjentki jest stabilna.</p> <p align="center">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	<p>Opis przypadku wskazuje na skuteczność pemetrekselemu stosowanego w połączeniu z karboplatiną w I linii leczenia przerzutów do serca niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka, które pomyślnie było kontynuowane przez następne 17 miesięcy z zastosowaniem pemetrekselemu jako leczenia podtrzymującego.</p>
[37] Ochi i wsp. 2013	<p align="center">Opisy 2 przypadków pacjentek z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wykryto przerzuty do mózgu i leczono pemetrekselem.</p> <p align="center">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>52-letnia kobieta, która przeszła lobektomię (usunięcie płatu płuca) z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania IIIA, została poddana leczeniu z</p>

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
	<p>zastosowaniem: ablacji prądem o częstotliwości radiowej i chemioterapii (karboplatyna w połączeniu z paklitakselem, a następnie 5-fluorouracylem). Po upływie 7 miesięcy u pacjentki wykryto bezobjawowy przerzut do mózgu, który poddano stereotaktycznemu napromienianiu. Po kolejnych 2 miesiącach pacjentkę poddano ponownie ablacji prądem o częstotliwości radiowej ze względu na nowe przerzuty w płucach oraz zastosowano 4 cykle chemioterapii z uwzględnieniem cisplatyny w połączeniu z pemetrekselem. Pemetreksed stosowano następnie w formie terapii podtrzymującej przez 3 lata, u pacjentki nie wykryto już żadnych nowych przerzutów.</p> <p>64-letnia kobieta, u której zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka w stopniu zaawansowania IIIB, została poddana radio-chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny. Po upływie 6 miesięcy u pacjentki wykryto przerzuty do mózgu, które poddano stereotaktycznemu napromienianiu. W sumie pacjentkę poddano wielokrotnie stereotaktycznemu napromienianiu w celu ablacji 23 zmian patologicznych w mózgu w okresie 3 lat, ze względu na brak jej zgody na radioterapię całego mózgu. Wszystkie przerzuty w mózgu były bezobjawowe. Po zlikwidowaniu przerzutów w mózgu, pojawiły się nowe przerzuty w węzłach chłonnych, jeden przerzut usunięto chirurgicznie, następnie pacjentkę poddano leczeniu podtrzymującemu pemetrekselem w monoterapii, drugi przerzut odpowiedział na leczenie. W okresie 2 lat kontynuacji leczenia pemetrekselem w monoterapii nie wykryto u pacjentki żadnych nowych przerzutów do mózgu.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie analizowano.</p>
WNIOSKI	Obydwa opisy przypadków wskazują na skuteczność pemetreksedu stosowanego w połączeniu z karboplatiną lub w monoterapii w zapobieganiu progresji niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka, które pomyślnie było kontynuowane przez 2-3 lata.
[38] Takeda i wsp. 2012	<p>Opis przypadku.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>62-letnia kobieta, niepaląca, została przyjęta do szpitala, gdzie zdiagnozowano u niej niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka. Pacjentkę poddano leczeniu I linii z zastosowaniem karboplatyny (AUC=6) w połączeniu z pemetrekselem (500 mg/m²), po ukończeniu 4 cykli leczenia stwierdzono redukcję rozmiaru guza o 33%, co oceniono jako częściową odpowiedź (PR) na leczenie. Następnie, pacjentka otrzymała 16 kolejnych cykli leczenia podtrzymującego z zastosowaniem pemetreksedu w okresie 15 miesięcy, w tym czasie nie stwierdzono progresji choroby.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.</p>
WNIOSKI	Opis przypadku wskazuje na skuteczność pemetreksedu stosowanego w połączeniu z karboplatiną w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii gruczolakoraka, które następnie pomyślnie było kontynuowane przez dalszych 15 miesięcy z zastosowaniem pemetreksedu jako leczenia podtrzymującego. Terapia była dobrze tolerowana, ponieważ nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.

* wartości obliczone przez autorów, analizy.

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 20 opracowań (badań) wtórnych dotyczących zastosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Odnaleziono:

- 6 raportów HTA (opisanych w 7 referencjach) [84]-[90],
- 7 przeglądów systematycznych [91]-[97],
- 5 przeglądów systematycznych z meta-analizą [98]-[102],
- 1 meta-analizę [103],
- 1 analizę zbiorczą [104].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 92. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [84]-[104].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
Raporty HTA				
[84] Raport NHSC 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w stopniu IIIB lub IV stopniu zaawansowania.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed jako terapia podtrzymująca po ukończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2008, NCT00102804.</p>	<p>W niniejszym raporcie HTA oceniano efektywność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako terapia podtrzymująca (monoterapia) po ukończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, w stopniu IIIB lub IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Terapia podtrzymująca aktualnie nie stanowi standardu w leczeniu pacjentów z NDRP. W populacji pacjentów z nieresekcyjnym NDRP w stopniu IIIB lub IV stopniu zaawansowania, w dobrym stanie sprawności (0-1 w skali WHO lub 80-100 w skali Karnofsky'ego), zalecana jest chemioterapia uwzględniająca połączenie leku III generacji (gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub winorelbina) z karboplatiną lub cisplatiną. Pemetreksed aktualnie jest w trakcie badania klinicznego III fazy, w którym stosowano go jako terapię podtrzymującą po ukończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (docetaksel, gemcytabina lub paklitaksel w połączeniu z karboplatiną lub cisplatiną), u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby. Dotychczasowe wyniki wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem w zakresie istotnie statystycznie dłuższego czasu wolnego od progresji choroby (PFS; $p < 0,00001$) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS; $p = 0,060$) w porównaniu do placebo. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa odnotowano większe ryzyko wystąpienia anemii w 3-4 stopniu nasilenia (4,5% vs 1,4%) i ciężkich działań niepożądanych (4,3% vs 0%) wśród pacjentów leczonych pemetreksedem w porównaniu do placebo.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [19], [28], zawarte w raporcie HTA [84], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[85] Raport Nice 2010, [86] aktualizacja 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): badanie RCT o akronimie H3E-MC-JMEN.</p>	<p>W niniejszym raporcie HTA oceniano efektywność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako terapia podtrzymująca po ukończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Terapia podtrzymująca z zastosowaniem pemetreksedu nie jest zalecana u pacjentów, którzy otrzymali pemetreksed w I linii leczenia w połączeniu z cisplatiną. Natomiast, pemetreksed stosowany jako terapia podtrzymująca jest zalecany u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, jeśli nie doszło u nich do progresji choroby po zakończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny w</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16]-[28], zawarte w raporcie HTA [85]-[86], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	<p>przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed jako terapia podtrzymująca po ukończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny.</p>		<p>połączeniu z gemcytabiną, paklitaksem lub docetaksemem.</p> <p>Ocena dotychczasowych wyników badania wskazuje na skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem w zakresie dłuższego czasu całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu do placebo. Raport wskazuje na brak wystarczających danych w zakresie oceny jakości życia pacjentów leczonych pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa odnotowano, że pemetreksed wywołuje mniej działań niepożądanych od innych chemioterapeutyków. W raporcie odnotowano również, że jedynie pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w dobrym stanie sprawności poddawani są chemioterapii I linii, a 1/3 z nich doświadcza progresji choroby w czasie leczenia.</p>	
<p>[87] Raport LRiG 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (stoper III B lub IV stopień zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed jako terapia podtrzymująca po ukończeniu leczenia I linii z uwzględnieniem pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Ovid Medline, Medline (R) In-Process, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, ACP Journal Club, DARE, Health Technology Assessment, NHS Evaluation database, Biosys Previews and Current Contents, American Society of Clinical Oncology website, Eli Lilly databases w okresie do 25 lipca 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, III fazy, z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): badanie RCT o akronimie PARAMOUNT: Paz-Ares 2012, Gridelli 2011 (doniesienie konferencyjne), Paz-Ares 2012 (abstrakt LBA7507), Paz-Ares 2011 (abstrakt LBA7510), Pujol 2012 (doniesienie konferencyjne), Reck 2012 (doniesienie konferencyjne), Paz-Ares 2010, Gridelli 2012, Scagliotti 2011 (doniesienie konferencyjne – analiza porównawcza), Gridelli 2011 (doniesienie konferencyjne), raport z badania klinicznego PARAMOUNT <i>Eli Lilly & Company</i> 2011.</p>	<p>W niniejszym raporcie HTA oceniano efektywność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako terapia podtrzymująca po ukończeniu leczenia I linii z zastosowaniem pemetreksedu w połączeniu z cisplatiną w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (stoper III B lub IV stopień zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, u których nie doszło do progresji choroby.</p> <p>Ocenę pemetreksedu oparto na wynikach badania o akronimie PARAMOUNT, którego metodykę oceniono wysoko, z podkreśleniem, że badanie prowadzono głównie w Europie. Uwzględniona populacja pacjentów była w dobrym stanie sprawności, z dużym odsetkiem chorych z IV stopniem zaawansowania raka płuca i w dużej mierze niepalących. Badanie trwało do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności leczenia. Duży odsetek pacjentów przyjął ponad 6 cykli leczenia. Wyniki badania o akronimie PARAMOUNT wykazały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność pemetreksedu w porównaniu do placebo w zakresie dłuższego czasu wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS). Jakość życia pacjentów pozostała niezmienną przez leczenie, a profil bezpieczeństwa pemetreksedu okazał się zgodny z dotychczas istniejącymi danymi.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [2], [4], [7], [8], [9], [10], [12], zawarte w raporcie HTA [87], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP, nie włączono jedynie raportu z badania klinicznego PARAMOUNT <i>Eli Lilly & Company</i> 2011 [106] oraz doniesienia konferencyjnego Gridelli 2011 [105] z powodu braku dostępu do powyższych referencji, wyniki badania PARAMOUNT [1]-[13] przedstawiono jednak w oparciu o opublikowane pełnotekstowe artykuły.</p>
<p>[88] Greenhalgh i wsp. 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> brak danych. <u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w</p>	<p>W niniejszym raporcie HTA oceniano efektywność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako terapia podtrzymująca po ukończeniu 4 cykli chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny w populacji pacjentów</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	<p>terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed jako terapia podtrzymująca po ukończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny.</p>	<p>terapii podtrzymującej): badanie RCT o akronimie H3E-MC-JMEN: Ciuleanu 2009.</p>	<p>z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, u których nie doszło do progresji choroby.</p> <p>Ocenę pemetreksedu oparto na wynikach badania o akronimie H3E-MC-JMEN. Wyniki badania wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem w zakresie istotnie statystycznie dłuższego czasu wolnego od progresji choroby (PFS; $p < 0,00001$) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS; $p = 0,002$) w porównaniu do placebo. Ponadto, istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów leczonych pemetreksedem osiągnął odpowiedź na leczenie (RR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów leczonych pemetreksedem z 1-letnim i 2-letnim przeżyciem był również istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy od odsetka pacjentów otrzymujących placebo. W zakresie oceny jakości życia pacjentów przedstawiono ograniczone dane, niepozwalające wyciągnąć jednoznacznych wniosków.</p>	<p>w raporcie HTA [88], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[89] Raport EMA 2009	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed jako terapia podtrzymująca po ukończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): badanie RCT o akronimie H3E-MC-JMEN.</p>	<p>W niniejszym raporcie HTA oceniano efektywność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako terapia podtrzymująca (monoterapia) po ukończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny (w połączeniu z gemcytabiną, paklitaksemem lub docetaksemem) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie doszło do progresji choroby.</p> <p>Ocenę pemetreksedu oparto na wynikach badania o akronimie JMEN. Wyniki badania wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem w zakresie istotnie statystycznie dłuższego czasu wolnego od progresji choroby (PFS; $p < 0,00001$) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS; $p = 0,01192$) w porównaniu do placebo. W zakresie profilu bezpieczeństwa pemetreksed okazał się dobrze tolerowany, nie odnotowano żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano żadnych nowych działań niepożądanych.</p> <p>Ostatecznie uznano, że korzyści z zastosowania pemetreksedu jako terapii podtrzymującej w analizowanym wskazaniu przewyższają potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16]-[28], zawarte w raporcie HTA [89], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[90] Raport EMA 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii podtrzymującej niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stopniu IIIB/IV zaawansowania.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): badanie RCT o akronimie PARAMOUNT.</p>	<p>W niniejszym raporcie HTA oceniano efektywność kliniczną pemetreksedu stosowanego jako terapia podtrzymująca (monoterapia) po ukończeniu 4 cykli chemioterapii I linii uwzględniającej pemetreksed w połączeniu z cisplatiną w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej w stopniu IIIB/IV zaawansowania, u których nie doszło do progresji choroby.</p> <p>Ocenę pemetreksedu oparto na wynikach badania o akronimie PARAMOUNT. Wyniki badania wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego pemetreksedem w zakresie istotnie statystycznie dłuższego czasu wolnego od progresji choroby (PFS; $p = 0,00006$) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS; $p = 0,034$) w porównaniu do placebo.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [1]-[13], zawarte w raporcie HTA [90], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Interwencje:</u> pemetreksed jako terapia podtrzymująca po ukończeniu 4 cykli chemioterapii I linii uwzględniającej pemetreksed w połączeniu z cisplatyną.</p>		<p>Ponadto, większy odsetek pacjentów leczonych pemetreksedem osiągnął odpowiedź na leczenie (RR) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, przy czym różnica była nieistotna statystycznie ($p=0,067$). W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnotowano nowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pemetreksedu, z wyjątkiem zatorowości płucnej. W trakcie badania odnotowano 11 zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Ostatecznie uznano, że korzyści z zastosowania pemetreksedu jako terapii podtrzymującej w analizowanym wskazaniu przewyższają potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.</p>	
Przeglądy systematyczne				
<p>[91] Baldwin i wsp. 2009</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed w I linii leczenia w połączeniu z cisplatyną, jako terapia podtrzymująca lub terapia II linii.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, AdisBase w okresie od 1980 roku do 7 września 2009 roku, przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji, uwzględniono również badania nieopublikowane.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z zastosowaniem pemetreksedu u pacjentów z NDRP.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>Wyniki przeglądu wskazują, że pemetreksed jest skuteczny zarówno w I linii terapii w połączeniu z cisplatyną, jak i w II linii leczenia NDRP. Skuteczność pemetreksedu wykazano również w terapii podtrzymującej w populacji pacjentów z NDRP, którzy ukończyli 4 cykle chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, i u których nie doszło do progresji choroby. Pacjenci leczeni pemetreksedem osiągnęli istotnie statystycznie dłuższy czas wolny od progresji choroby (PFS; $p<0,0001$) oraz czas przeżycia całkowitego (OS; $p=0,012$), jak również istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów odpowiadał na leczenie (RR) i uzyskał wskaźnik odpowiedzi na leczenie (DCR; $p<0,0001$) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Skuteczność pemetreksedu w ramach terapii podtrzymującej była większa w subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej, w porównaniu do subpopulacji o histologii płaskonabłonkowej.</p> <p>Ponadto, pemetreksed był dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia pemetreksedem obejmowały: toksyczność hematologiczną, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, zmęczenie, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, neuropatię sensoryczną i wysypki skórne. Podsumowując, pemetreksed stanowi wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu NDRP, szczególnie w subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym [91], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
<p>[92] Fuld i wsp. 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej pemetreksedu stosowanego w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed w I i II</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikacje dotyczące zastosowania pemetreksedu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z lat 1995-2009.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>Wyniki przeglądu wskazują na skuteczność kliniczną pemetreksedu stosowanego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP, zarówno w I, jak i II linii leczenia oraz w ramach terapii podtrzymującej. Pacjenci leczeni z zastosowaniem pemetreksedu jako terapii podtrzymującej osiągnęli istotnie statystycznie dłuższy czas całkowitego przeżycia (OS; $p=0,012$) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS, $p<0,0001$). Pemetreksed większą skuteczność wykazywał w subpopulacji chorych z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej w porównaniu do subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii płaskonabłonkowej. Dodatkowo, profil bezpieczeństwa pemetreksedu oceniono jako korzystny, pomimo faktu, że</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym [92], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	linii leczenia oraz jako terapia podtrzymująca.		<p>pemetreksed wywoływał istotnie statystycznie częściej działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia w porównaniu do placebo (16% vs 4%, $p < 0,0001$), w tym neutropenię (2,9% vs 0%) i zmęczenie (5% vs 0,5%).</p> <p>Podsumowując, pemetreksed jest skuteczny klinicznie w leczeniu zaawansowanego NDRP z korzystnym dla pacjentów profilem bezpieczeństwa.</p>	pacjentów z NDRP.
[93] Standfield i wsp. 2011	<p>Cel opracowania: ocena wpływu histologii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) na skuteczność kliniczną chemioterapeutyków.</p> <p>Analizowana populacja: pacjenci z zaawansowanym (w stopniu IIIB-IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Interwencje: terapia podtrzymująca (pemetreksed, erlotynib, gefitynib, gemcytabina).</p>	<p>Przeszukane bazy: Embase, Medline, w okresie do 20 maja 2009 roku.</p> <p>Kryteria włączenia: badania RCT lub meta-analizy, opublikowane w pełnotekstowych artykułach, publikacje anglojęzyczne, w badaniach uwzględniono ≥ 50 pacjentów w ramieniu, ocena wpływu histologii niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) na skuteczność kliniczną chemioterapeutyków.</p> <p>Badanie włączone (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>W ramach przeglądu uwzględniono 3 badania z zastosowaniem pemetreksedu w I i w II linii leczenia NDRP oraz w terapii podtrzymującej. Wyniki przeglądu wskazują na większą skuteczność pemetreksedu w leczeniu pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej.</p> <p>W ramach terapii podtrzymującej pacjenci leczeni z zastosowaniem pemetreksedu osiągnęli istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS; $p = 0,002$) i czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS; $p < 0,0001$), jak również większy odsetek pacjentów osiągnął odpowiedź na leczenie (RR; $p < 0,0001$) w porównaniu do placebo w subpopulacji chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP. Natomiast, w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP chorzy leczeni pemetreksedem osiągnęli jedynie istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS; $p = 0,039$) w porównaniu do placebo. W subpopulacji chorych z płaskonabłonkowym NDRP nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS; $p = 0,678$) i odsetka pacjentów, który osiągnął odpowiedź na leczenie (RR; $p > 0,999$).</p> <p>Podsumowując, pacjenci z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej odnoszą większe korzyści z leczenia pemetreksedem w porównaniu do chorych o innym typie histologicznym raka płuc.</p>	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym [93], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.
[94] Fidias 2010	<p>Cel opracowania: ocena efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p>Analizowana populacja: pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Interwencje: terapia podtrzymująca (pemetreksed, erlotynib, paklitaksel, gemcytabina, docetaksel).</p>	<p>Przeszukane bazy: PubMed w okresie od stycznia 1999 roku do stycznia 2010 roku, przeszukano również doniesienie konferencyjne: ASCO z lat 2004-2010, Joint European Cancer Organisation-ESMO z 2009 roku, World Lung Cancer Conference z lat 2007-2009.</p> <p>Kryteria włączenia: badania RCT, opublikowane w języku angielskim, dotyczące oceny efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego u pacjentów z zaawansowanym NDRP.</p> <p>Badanie włączone (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 1 badanie RCT z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej u pacjentów z NDRP. Wyniki wszystkich włączonych badań wskazują, że leczenie podtrzymujące z zastosowaniem paklitakselu lub gemcytabiny w formie strategii <i>continuation-maintenance</i> wydłużyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) jedynie czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), ale nie czas przeżycia całkowitego (OS). Natomiast, leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu, erlotynibu lub docetakselu w formie strategii <i>switch-maintenance</i> wydłużyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS). Ponadto, leczenie podtrzymujące było stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów.</p>	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym [94], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.
[95] Pallis i wsp. 2012	<p>Cel opracowania: ocena efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p>	<p>Przeszukane bazy: Medline w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 1 czerwca 2011 roku, przeszukano również doniesienie konferencyjne: World Conference on Lung Cancer, ESMO, ASCO, European Lung Cancer Conference.</p> <p>Kryteria włączenia: publikacje anglojęzyczne, badania fazy</p>	<p>W ramach niniejszego przeglądu uwzględniono 2 badania z zastosowaniem pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p> <p>Wyniki badań wskazują, że leczenie podtrzymujące w formie strategii <i>continuation-maintenance</i> wydłużyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$)</p>	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne [16] i [7], zawarte w przeglądzie

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia podtrzymująca (pemetreksed, erlotynib, gefitynib, bewacyzumab, cetuksymab, gemcytabina, paklitaksel, karboplatyna, cisplatyna).</p>	<p>III i badania fazy II (tylko RCT).</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009, Paz-Ares 2011 (abstrakt CRA7510).</p>	<p>jedynie czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), ale nie czas przeżycia całkowitego (OS). Natomiast, leczenie podtrzymujące w formie strategii <i>switch-maintenance</i> wydłużyło istotnie statystycznie ($p < 0,05$) czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS). Leczenie podtrzymujące było również stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów. Analizę wyników utrudnia heterogenność populacji pacjentów z NDRP, którzy prawdopodobnie będą odnosili różne korzyści w zależności od zastosowanego leczenia.</p>	<p>systematycznym [95], które dotyczyły stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[96] Grossi 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej leczenia podtrzymującego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których stwierdzono stabilizację choroby po ukończeniu chemioterapii I linii.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia podtrzymująca (pemetreksed, erlotynib, gemcytabina).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Pubmed w okresie do 5 sierpnia 2011 roku, przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz doniesienia konferencyjne.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikacje dotyczące oceny skuteczności klinicznej leczenia podtrzymującego u pacjentów z NDRP, u których stwierdzono stabilizację choroby po ukończeniu chemioterapii I linii.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009, Paz-Ares 2011 (abstrakt CRA7510).</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 2 badania kliniczne z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej pacjentów z NDRP, u których stwierdzono stabilizację choroby po ukończeniu chemioterapii I linii. Wyniki niniejszego przeglądu wskazują, że pacjenci poddani terapii podtrzymującej osiągają dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Korzyści takie wykazano w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono stabilizację choroby (SD), natomiast korzyści w zakresie dłuższego przeżycia nie wykazano w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na leczenie. Ponadto, należy podkreślić, że odsetek pacjentów uzyskujących stabilizację choroby oraz tych, u których dochodzi do progresji choroby (PD) jest większy w porównaniu do chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie całkowitą lub częściową w 1 linii leczenia.</p> <p>Podsumowując, leczenie podtrzymujące powinno być rozważone u pacjentów z NDRP, zwłaszcza tych, którym zależy na opóźnieniu progresji choroby lub którzy są zagrożeni nawrotem choroby.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne [16] i [7], zawarte w przeglądzie systematycznym [96], które dotyczyły stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[97] Vilmar i wsp. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena dostosowania leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) do histologii i poziomu biomarkerów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed, cisplatyna, bewacyzumab, gefitynib, erlotynib, gemcytabina, winorelbina.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed w okresie od stycznia 1996 roku do lutego 2010 roku, przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz doniesienia konferencyjne: ASCO i ESMO w okresie do 5 lat wstecz.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> dorosłe osoby (≥ 19 lat) z zaawansowanym NDRP, publikacje angielskojęzyczne, badania z udziałem > 50 pacjentów.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>W ramach niniejszego przeglądu uwzględniono 3 badania z zastosowaniem pemetreksedu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP: w I i II linii leczenia oraz w ramach terapii podtrzymującej. Wyniki uwzględnionych badań wskazują na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność pemetreksedu, w porównaniu do placebo, w subpopulacji pacjentów z NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej. Natomiast, gefitynib okazał się skuteczniejszy od chemioterapii w leczeniu subpopulacji pacjentów z NDRP i mutacją w genie <i>EGFR</i>, a chemioterapia oparta na pochodnych platyny lub na winorelbina okazała się mniej skuteczna u pacjentów z nadprodukcją białka ERCC1 i betabotuliny III. Podsumowując, zindywidualizowane leczenie skierowane na konkretną grupę pacjentów zależnie od typu histologicznego NDRP, czy mutacji w genie <i>EGFR</i>, powinno być stosowane w praktyce klinicznej w celu optymalizacji leczenia chorych z NDRP.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym [97], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
[98] Qi i wsp.	<u>Cel opracowania:</u> ocena	<u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane w okresie	W przeglądzie systematycznym uwzględniono 2 badania z zastosowaniem	W analizie klinicznej

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
1012	<p>efektywności klinicznej pemetreksedu i erlotynibu stosowanych w terapii podtrzymującej zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed i erlotynib jako terapie podtrzymujące.</p>	<p>od 1980 roku do marca 2011 roku, przeszukanie zaktualizowano w październiku 2011 roku, przeszukano również doniesienia konferencyjne: <i>ESMO</i> z lat 2002-2011 i <i>ASCO</i> z lat 2000-2011.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT oceniające efektywność kliniczną pemetreksedu i erlotynibu (monoterapia) w porównaniu do placebo lub obserwacji w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP w ramach terapii podtrzymującej.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu): Ciuleanu 2009, Paz-Ares 2011 (abstrakt CRA7510).</p>	<p>pemetreksedu w terapii podtrzymującej u pacjentów z NDRP. Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą skuteczność pemetreksedu w porównaniu do placebo w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wykazano, że pemetreksed częściej niż placebo wywoływał zmęczenie i neutropenię. Podsumowując, zastosowanie pemetreksedu w terapii podtrzymującej u pacjentów z NDRP niesie korzyści w postaci opóźnienia wystąpienia progresji choroby oraz dłuższego przeżycia w porównaniu do placebo.</p>	<p>uwzględniono obydwie badania kliniczne [16] i [7], zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [98], które dotyczyły stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[99] Yuan i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii podtrzymującej zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) opartej na jednym leku.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia podtrzymująca (pemetreksed, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, gefitynib, erlotynib).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>Medline, Embase</i> w okresie do 8 października 2011 roku oraz doniesienia z konferencji <i>ASCO</i> z lat 2007-2011, przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikacje w języku angielskim i chińskim, opublikowane w pełnotekstowych artykułach zawierających dane dotyczące efektywności klinicznej, badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub leczenie objawowe (BSC) lub nieleczoną, z zastosowaniem monoterapii jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z zaawansowanym NDRP.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 11 badań w ramach oceny efektywności klinicznej terapii podtrzymującej u pacjentów z zaawansowanym NDRP, z których tylko jedno przeprowadzono z zastosowaniem pemetreksedu. Wykazano, że terapia podtrzymująca z zastosowaniem pojedynczego leku jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna od placebo/ braku leczenia/ leczenia objawowego (BSC) w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (ORR; $p < 0,001$), dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p < 0,001$), dłuższego czasu przeżycia całkowitego (OS, $p < 0,001$), ale jednocześnie gorzej tolerowana ($p < 0,001$). Istotnie statystycznie lepsze wyniki uzyskali zarówno pacjenci leczeni z zastosowaniem chemioterapii, jak i chorzy leczeni w ramach terapii celowanej. W zakresie PFS obie strategie leczenia podtrzymującego (<i>continuous</i> oraz <i>switch</i>) okazały się skuteczne, natomiast w zakresie OS strategia <i>switch maintenance</i> okazała się skuteczniejsza. Podsumowując, zastosowanie pojedynczego leku w terapii podtrzymującej u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [99], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
[100] Cai i wsp. 2013	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii podtrzymującej zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia podtrzymująca (pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, gefitynib, erlotynib).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> <i>PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> w okresie od stycznia 1990 do marca 2012 roku oraz doniesienia z konferencji <i>ASCO</i> z lat 1990-2012.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub nieleczoną, z zastosowaniem leczenia podtrzymującego u pacjentów z NDRP, zawierające dane dotyczące efektywności klinicznej.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009, Paz-Ares 2012, Paz-Ares 2012 (abstrakt LBA7507), Barlesi 2011.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 11 badań w ramach oceny efektywności klinicznej terapii podtrzymującej u pacjentów z zaawansowanym NDRP, z których 3 przeprowadzono z zastosowaniem pemetreksedu, jedno w połączeniu z bewacyzumabem. W przypadku terapii podtrzymującej typu <i>continuous</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic, a jedynie trend w kierunku dłuższego przeżycia całkowitego (OS, $p = 0,06$) pacjentów leczonych w porównaniu do nieleczonych. Natomiast, terapia podtrzymująca typu <i>switch</i> istotnie statystycznie przedłużyła czas przeżycia całkowitego (OS, $p = 0,0002$) pacjentów leczonych w porównaniu do nieleczonych. W zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) obie strategie terapii podtrzymującej istotnie statystycznie ($p < 0,00001$) poprawiły wyniki pacjentów leczonych w porównaniu do nieleczonych. Typ histologiczny NDRP okazał się bardzo ważny, ponieważ w przypadku raka płaskonabłonkowego nie odnotowano istotnej</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwie badania kliniczne [16] i [2], [8], zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [100], które dotyczyły stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP, badanie Barlesi 2011</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
			<p>statystycznie poprawy w czasie przeżycia całkowitego (OS, $p=0,60$), jak i w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p=0,17$) pacjentów leczonych w porównaniu do nieleczonych. Natomiast, terapia podtrzymująca istotnie statystycznie poprawiła wyniki pacjentów leczonych w porównaniu do nieleczonych z rakiem niepłaskonabłonkowym, w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS, $p=0,009$), jak i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p<0,00001$). Terapia podtrzymująca była gorzej tolerowana od braku leczenia lub placebo, ale nie wpływało to na ocenę jakości życia pacjentów.</p> <p>Podsumowując, terapia podtrzymująca, zwłaszcza typu <i>switch</i>, jest skuteczna w leczeniu pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP przedłużając ich przeżycie, ale nie daje tak korzystnych efektów leczenia w przypadku chorych z płaskonabłonkowym NDRP.</p>	<p>wykluczono, ponieważ uwzględniało zastosowanie bewacyzumabu.</p>
<p>[101] Zhang i wsp. 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii podtrzymującej zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym (w stopniu IIIB lub IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca. <u>Interwencje:</u> terapia podtrzymująca (pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, gefitynib, erlotynib, bewacyzumab).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials w okresie do sierpnia 2010 roku oraz doniesienia z konferencji ASCO z lat 1994-2010, przeszukano również piśmiennictwo przeglądów systematycznych i meta-analiz oraz rejestry badań klinicznych WHO i ClinicalTrials.gov. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z zastosowaniem terapii podtrzymującej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym (w stopniu IIIB lub IV) NDRP z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub nieleczoną, zawierające dane dotyczące efektywności klinicznej. <u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 8 badań w ramach oceny efektywności klinicznej terapii podtrzymującej u pacjentów z zaawansowanym NDRP, z których jedno przeprowadzono z zastosowaniem pemetreksedu. Terapia podtrzymująca typu <i>switch</i> istotnie statystycznie przedłużyła czas przeżycia całkowitego (OS, $p<0,001$) w populacji pacjentów leczonych w porównaniu do chorych nieleczonych, natomiast nie wykazano takiej różnicy ($p=0,124$) w przypadku terapii podtrzymującej typu <i>continuous</i>. Terapia podtrzymująca (niezależnie od typu) istotnie statystycznie przedłużyła czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p<0,05$) w populacji pacjentów leczonych w porównaniu do chorych nieleczonych. Analiza wykazała również, że zarówno chemioterapia, jak i terapia celowana, są skuteczne jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z zaawansowanym NDRP. Natomiast, terapia podtrzymująca była gorzej tolerowana ($p<0,05$) od placebo lub braku leczenia. Podsumowując, terapia podtrzymująca jest skuteczna u pacjentów z zaawansowanym NDRP w zakresie poprawy czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby, ale wiąże się występowaniem działań niepożądanych.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [101], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.</p>
<p>[102] Zhong i wsp. 2013</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej chemioterapii stosowanej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. <u>Interwencje:</u> chemioterapia</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych artykułów oraz rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov. <u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z zastosowaniem chemioterapii u pacjentów z NDRP z grupą kontrolną otrzymującą leczenie objawowe (BSC), zawierające dane dotyczące efektywności klinicznej z zakresu przeżycia i profilu bezpieczeństwa. <u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009, Paz-Ares 2012.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 8 badań w ramach oceny efektywności klinicznej chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP, z których 2 przeprowadzono z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej. Pacjenci poddani chemioterapii uzyskali istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS, $p<0,001$) w porównaniu do chorych otrzymujących tylko leczenie objawowe (BSC). Ponadto, wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię odnotowano 28% redukcję ($p=0,001$) w 6-miesięcznej umieralności, 11% redukcję ($p<0,001$) w 1-letniej umieralności i 5% redukcję ($p=0,02$) w 2-letniej umieralności w porównaniu do chorych otrzymujących tylko leczenie objawowe (BSC). Natomiast, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było większe wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne [16] i [2], zawarte w przeglądzie systematycznym z meta-analizą [102], które dotyczyły stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym</p>

14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
	(pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, cisplatyna, windezyzna, paklitaksel, docetaksel, karboplatyna, etopozyd, cyklofosfamid, mitomycyna, epirubicyna, metotreksat, lomusyna, winblastyna, doksorubicyna, ifosfamid).		Podsumowując, chemioterapia stosowana u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP znacząco przedłużyła ich przeżycie w porównaniu do chorych otrzymujących tylko leczenie objawowe (BSC).	pacjentów z NDRP.
Meta-analiza				
[103] Behera i wsp. 2012	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii podtrzymującej zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) opartej na jednym leku.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym (w stopniu IIIB lub IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> terapia podtrzymująca (pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina, docetaksel, gefitynib, erlotynib).</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Library oraz doniesienia z konferencji ASCO i World Conference on Lung Cancer z lat 1994-2011, przeszukano również piśmiennictwo odnalezionych artykułów oraz rejestry badań klinicznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z zastosowaniem monoterapii jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z zaawansowanym (w stopniu IIIB lub IV) NDRP, dotyczące efektywności klinicznej.</p> <p><u>Badania włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009, Paz-Ares 2011 (abstrakt 7510).</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono 12 badań w ramach oceny efektywności klinicznej terapii podtrzymującej u pacjentów z zaawansowanym NDRP, z których 2 przeprowadzono z zastosowaniem pemetreksedu. Zarówno czas przeżycia całkowitego (OS, $p=0,0003$), jak i czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p<0,0001$) był istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów poddanych terapii podtrzymującej w porównaniu do chorych nieleczonych. Terapia podtrzymująca typu <i>switch</i> istotnie statystycznie poprawiła czas przeżycia całkowitego (OS, $p=0,00026$) i czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p<0,0001$), natomiast terapia podtrzymująca typu <i>continuous</i> istotnie statystycznie poprawiła czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, $p=0,007$), ale nie czas przeżycia całkowitego (OS, $p=0,33$). Istotną statystycznie ($p<0,05$) poprawę w czasie przeżycia całkowitego (OS) i w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) odnotowano u pacjentów, u których stosowano chemioterapię oraz u chorych leczonych z zastosowaniem terapii celowanej. Terapia podtrzymująca wywoływała częściej działania niepożądane, nie przekładało się to jednak na istotnie statystycznie ($p>0,05$) gorszą jakość życia pacjentów z NDRP leczonych z zastosowaniem terapii podtrzymującej.</p> <p>Podsumowując, leczenie podtrzymujące z zastosowaniem jednego leku jest skuteczne w odniesieniu do poprawy przeżycia pacjentów z zaawansowanym NDRP, przy czym strategia typu <i>switch</i> jest nieco skuteczniejsza od strategii typu <i>continuous</i>.</p>	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne [16] i [7], zawarte w meta-analizie [103], które dotyczyły stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.
Analiza zbiorcza				
[104] Scagliotti i wsp. 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej terapii z zastosowaniem pemetreksedu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w zależności od typu histologicznego.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p><u>Interwencje:</u> pemetreksed.</p>	<p><u>Przeszukane bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT z zastosowaniem pemetreksedu w leczeniu pacjentów z NDRP.</p> <p><u>Badanie włączone</u> (z zastosowaniem pemetreksedu w terapii podtrzymującej): Ciuleanu 2009.</p>	W analizie zbiorczej uwzględniono 3 badania w ramach oceny efektywności klinicznej pemetreksedu u pacjentów z zaawansowanym NDRP. W jednym badaniu pemetreksed stosowano w I linii leczenia, w drugim badaniu – w II linii leczenia, a w trzecim badaniu – w ramach terapii podtrzymującej. Wyniki analizy wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność ($p<0,05$) pemetreksedu w subpopulacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP. Chorzy z płaskonabłonkowym NDRP odnosili mniejsze korzyści z terapii pemetreksedem, niezależnie od linii leczenia. Zarówno w zakresie analizy czasu przeżycia całkowitego (OS), jak i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) interakcja	W analizie klinicznej uwzględniono badanie kliniczne [16], zawarte w analizie zbiorczej [104], które dotyczyło stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z NDRP.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski Autorów opracowania	Komentarz
			<p>między leczeniem i typem histologicznym NDRP była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Natomiast, typ histologiczny NDRP nie wpływał na ryzyko występowania działań niepożądanych.</p> <p>Podsumowując, pacjenci z niepląskonabłonkowym NDRP odnoszą znaczące korzyści z leczenia pemetreksedem w zakresie dłuższego przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby.</p>	

[Redacted text block]

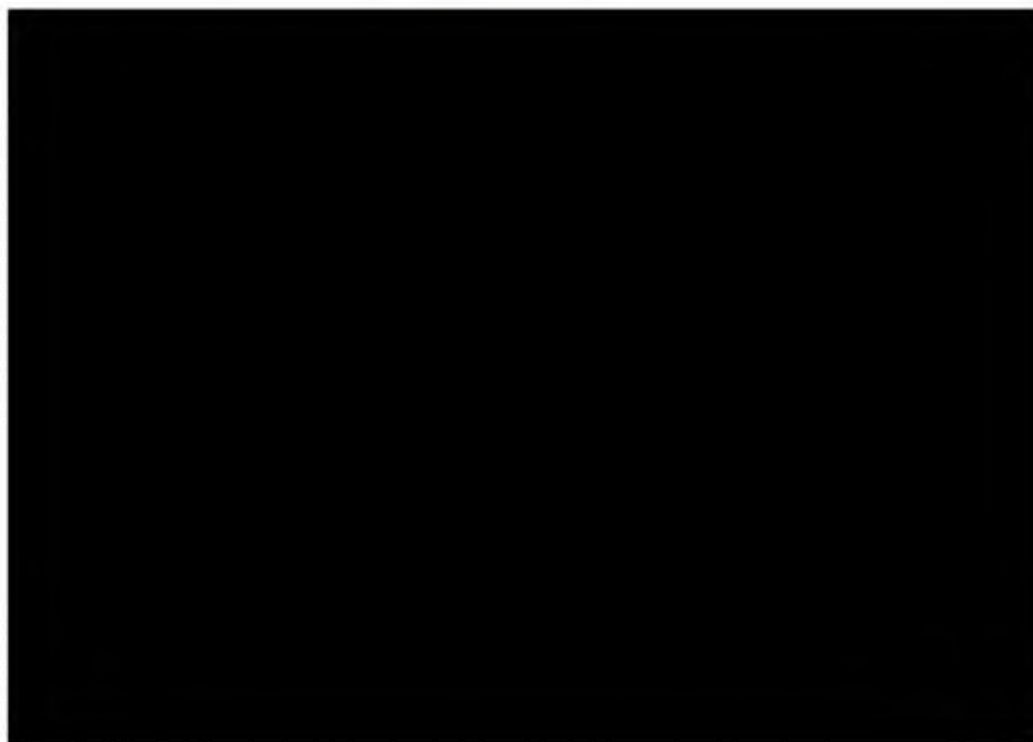
14.11. OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 96. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Klasyfikacja stopnia sprawności według kryteriów ECOG	Omówione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [161].
Skala oceny sprawności według Karnofsky'ego	
Skala odpowiedzi na leczenie na podstawie klasyfikacji RECIST	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete Response</i>, CR): całkowite zniknięcie zmian; zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.</p> <p>Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial Response</i>, PR): zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.</p> <p>Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>, PD): zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.</p> <p>Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>, SD): sytuacja nie pozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.</p>
Kwestionariusz EQ-5D	Kwestionariusz stosowany u osób powyżej 12. roku życia. Analizuje stan zdrowia przy uwzględnieniu 5 kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina), lęk/ depresja, ból/ dyskomfort. Kwestionariusz podzielony jest na 2 części: pierwsza opiera się na wyżej wymienionych kategoriach oceny stanu zdrowia (EQ Index), a druga zawiera skalę VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) - skalę wizualno-analogową, na której respondent ocenia swój stan zdrowia (EQ-VAS).
Skala nasilenia objawów raka płuca (LCSS)	Skala nasilenia objawów raka płuca ocenia objawy związane z rakiem płuca: utratę apetytu, zmęczenie, kaszel, duszność, krwiotłucie, ból, nasilenie objawów, wpływ na aktywność, ogólną jakość życia. Każda pozycja jest oceniana z zastosowaniem skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) -

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	skali wizualno-analogowej, na której respondent ocenia nasilenie objawów: niższe wartości oznaczają lepszą jakość życia lub mniejsze nasilenie objawów.
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1. stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2. stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3. stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4. stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5. stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 2	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf). 0 stopień nasilenia: brak działań niepożądanych lub w granicach normy, 1. stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2. stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3. stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4. stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5. stopień nasilenia: działania niepożądane prowadzące do zgonu.

14.12. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ



[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 100. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 101. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 102. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:		Zwiększ punktację w przypadku, gdy:		
Ograniczenia w metodycie badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znacznych czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1	
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1	

Tabela 103. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 104. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 105. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE [201].

		Pytanie	Punkt
		Referencja	[...]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
Raportowanie przez samego chorego			
Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak		
	Nie		
Porównywalność	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii		
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny		
	Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		

Pytanie		Punkt
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu	
	Tak	
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Nie	
	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
	Brak informacji	

*według Wells GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 106. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.