

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Pemetrexed Alvogen przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pemetreksed jest stosowany w leczeniu dwóch typów raka płuca:

- Złośliwego międzybłoniaka opłucnej: nowotworu złośliwego błony otaczającej płuca (opłucnej), który prawie zawsze powodowany jest przez narażenie na azbest<sup>2</sup>; u osób pracujących w warunkach ekspozycji na azbest prawdopodobieństwo zachorowania na ten rodzaj nowotworu w ciągu całego życia wynosi 1 na 10<sup>4</sup>. Międzybłoniak opłucnej rozwija się średnio po 30 latach od wystąpienia ekspozycji na azbest<sup>4</sup>. Nowotwór ten jest nieuleczalny; pacjenci zwykle przeżywają 9-12 miesięcy od momentu rozpoznania. Leczenie (operacyjne, radioterapia, chemioterapia lub inne) ma na celu zmniejszenie bólu i innych objawów występujących u pacjenta<sup>4</sup>.
- Zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca należącego do typu innego niż płaskonabłonkowy<sup>2</sup>: jest to taki rodzaj raka płuc, który w około 85% przypadków jest spowodowany paleniem papierosów<sup>3</sup>. Metody leczenia są różne, w zależności od stopnia agresywności nowotworu, który jest oznaczony jako stadium zaawansowania (II, III, IV – od mniej do bardziej agresywnego)<sup>3</sup>. W przypadku pacjentów bez przerzutów (skupisk nowotworu rozprzestrzeniających się do innych części ciała) lub z przerzutami tylko w obrębie węzłów chłonnych (stadium II lub III) możliwe jest całkowite wyleczenie choroby za pomocą radioterapii, chemioterapii lub terapii skojarzonej (polegającej na podawaniu kilku leków)<sup>3</sup>. U pacjentów z przerzutami w innych częściach ciała (stadium IV), celem leczenia jest złagodzenie objawów i poprawa jakości życia<sup>3</sup>. Po pięciu latach od rozpoznania przeżywa około 39-55% pacjentów w stadium II i 5-25% pacjentów w stadium III<sup>3</sup>. Pacjenci z rakiem w IV stadium zaawansowania przeżywają około sześć miesięcy bez leczenia; po zastosowaniu leczenia mniej niż 25% chorych pozostaje przy życiu po upływie roku od rozpoznania, a po pięciu latach – mniej niż 1%<sup>3</sup>.

### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Pemetreksed może być podawany w połączeniu z cisplatiną (innym lekiem przeciwnowotworowym) w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.

- W leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej pemetreksed w połączeniu z cisplatiną porównywano z cisplatiną w monoterapii w jednym głównym badaniu z udziałem 456 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w związku z tą chorobą<sup>2</sup>. Pacjenci otrzymujący pemetreksed z cisplatiną przeżywali średnio 12,1 miesiące, czyli około trzy miesiące dłużej niż pacjenci otrzymujący tylko cisplatinę<sup>2</sup>.

U pacjentów z zaawansowanym stadium raka płuca pemetreksed może być podawany albo w połączeniu z cisplatiną jako leczenie początkowe, albo jako leczenie drugiej linii, jeśli wcześniej jako leczenie początkowe zastosowano inny rodzaj chemioterapii<sup>1</sup>.

- W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, pemetreksed porównywano z gemcytabiną (innym lekiem przeciwnowotworowym), w połączeniu z cisplatiną, w badaniu z udziałem 1725 pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii<sup>2</sup>. Pemetreksed porównywano również z docetakselem (innym lekiem przeciwnowotworowym) w jednym badaniu z udziałem 571 pacjentów, którzy w przeszłości otrzymywali chemioterapię. Pemetreksed wykazywał taką samą skuteczność, jak leki porównawcze (tzn. gemcytabina lub

docetaksel), z okresami przeżycia około 10,3 miesiący u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii i około 8,1 miesiący u pacjentów leczonych w przeszłości chemioterapią<sup>2</sup>.

- Pemetreksed był również porównywany z placebo (leczenie nieaktywne) w dwóch badaniach z udziałem 1202 pacjentów, u których nie doszło do pogorszenia choroby nowotworowej w trakcie poprzedniej chemioterapii<sup>2</sup>. W jednym z tych badań pacjenci otrzymujący pemetreksed przeżywali kolejne 4,3 miesiące bez pogorszenia choroby nowotworowej, podczas gdy w przypadku pacjentów otrzymujących placebo okres ten wynosił 2,6 miesiący; w drugim badaniu wartości te wynosiły 4,1 miesiący w grupie otrzymującej pemetreksed i 2,8 miesiący w grupie otrzymującej placebo<sup>2</sup>.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak wystarczających informacji dotyczących stosowania pemetreksedu u dzieci i młodzieży, u pacjentów z zaburzeniami wątroby oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenie krwi, w którym szpik kostny wytwarza mniejszą liczbę krwinek niż w warunkach prawidłowych (mielosupresja)	U więcej niż jednego na 10 pacjentów leczonych pemetreksedem liczba komórek krwi (krwinek białych, krwinek czerwonych lub płytek) może być poniżej normy	Lekarze powinni kontrolować stan tych parametrów u pacjentów. U pacjentów, u których stwierdza się zbyt małą liczbę krwinek białych lub płytek, nie należy stosować pemetreksedu do czasu, gdy liczby te wzrosną do wartości minimalnej prawidłowego zakresu.
Ciężkie zaburzenia skórne (pęcherzowe reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i zespół toksycznej nekrolizy naskórka)	Ciężkie zaburzenia skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona i zespół toksycznej nekrolizy naskórka) występowały u mniej niż jednego na 1000 pacjentów leczonych pemetreksedem.	Podanie pacjentowi kortykosteroidu (np. deksametazonu) przed leczeniem pemetreksedem może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie reakcji skórnych.
Bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowe zapalenie płuc)	Podczas badań klinicznych u mniej niż jednego na 100 pacjentów leczonych pemetreksedem wystąpiło śródmiąższowe zapalenie płuc i trudności z oddychaniem (niewydolność oddechowa).	Brak możliwości zapobiegania.
Działania niepożądane dotyczące krwi i żołądka, związane z nieprzyjmowaniem kwasu foliowego i witaminy B12 podczas leczenia pemetreksedem (nieprzestrzeganie zaleceń schematu suplementacji kwasu	U więcej niż jednego na 10 pacjentów leczonych pemetreksedem występowały działania niepożądane dotyczące żołądka i krwi. Zmniejszenie występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących krwi i żołądka, w	Aby zmniejszyć opisane działania niepożądane, pacjenci leczeni pemetreksedem muszą: 1) codziennie przyjmować doustnie kwas foliowy lub preparat wielowitaminowy z kwasem foliowym (350-1000 mikrogramów). Co najmniej

<p>foliowego i witaminy B12, objawiające się głównie toksycznym wpływem na układ krwiotwórczy i żołądkowo-jelitowy)</p>	<p>tym małą liczbę krwinek białych, małe stężenie hemoglobiny (niedokrwistość), małą liczbę płytek krwi i biegunkę, opisywano po zastosowaniu kwasu foliowego i witaminy B12 przed chemioterapią.</p>	<p>pięć dawek kwasu foliowego trzeba przyjąć w ciągu siedmiu dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu. Stosowanie kwasu foliowego należy kontynuować podczas całego cyklu chemioterapii i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu; 2) otrzymać zastrzyk domięśniowy z witaminy B12 (1000 mg) w tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki, a następnie powtarzać wstrzyknięcie raz na trzy cykle chemioterapii. Kolejne zastrzyki z witaminy B12 mogą być podawane w tym samym dniu, co pemetreksed.</p>
<p>Bliznowacenie pęcherzyków płucnych związane z radioterapią (popromienne zapalenie płuc)</p>	<p>Popromienne zapalenie płuc wystąpiło u mniej niż jednego na 100 pacjentów, u których stosowano radioterapię bezpośrednio przed leczeniem pemetreksedem, w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu.</p>	<p>Prawdopodobieństwo wystąpienia popromiennego zapalenia płuc można zmniejszyć, pod warunkiem, że lekarz będzie szczególnie starannie obserwował stan pacjentów otrzymujących pemetreksed i radioterapię w zbliżonym czasie.</p>
<p>Wysypka skórna przypominająca ciężkie oparzenie słoneczne, występująca w związku z radioterapią (nawrót objawów popromiennych)</p>	<p>Nawrót objawów popromiennych wystąpił u mniej niż jednego na 1000 pacjentów, u których stosowano radioterapię na kilka tygodni lub lat przed leczeniem pemetreksedem.</p>	<p>Zapobieganie nawrotom objawów popromiennych nie jest możliwe.</p>
<p>Ciężkie zakażenie (posocznica)</p>	<p>Podczas badań klinicznych posocznica występowała z częstością sięgającą 1 na 10 pacjentów leczonych pemetreksedem. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem.</p>	<p>Zapobieganie nie jest możliwe. Jednak prawdopodobieństwo zakażenia można zmniejszyć, pod warunkiem, że pacjenci przyjmują kwas foliowy i witaminę B12 przed podjęciem leczenia pemetreksedem.</p>
<p>Zaburzenia jelit (zaburzenia żołądkowo-jelitowe)</p>	<p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogą występować u więcej niż jednego na 10 pacjentów przyjmujących pemetreksed. Do zaburzeń tych należą utrata apetytu, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, przelyku i jelita grubego (niekiedy z krwawieniem).</p>	<p>Zapobieganie nie zawsze jest możliwe. Lekarz powinien upewnić się, że pacjent otrzymał wystarczającą ilość płynów oraz leki przeciwwymiotne przed i (lub) po zastosowaniu pemetreksedu. Nie należy przyjmować ibuprofenu na dwa dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez dwa dni</p>

	<p>Pemetreksed stosowany w połączeniu z cisplatyną może powodować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do utraty płynów z organizmu (odwodnienia).</p> <p>Stosowanie pemetreksedu w połączeniu z lekami z grupy NLPZ (np. ibuprofen, piroksydam, rofekoksyb) może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.</p>	<p>po podaniu; piroksydamu lub rofekoksybu nie należy przyjmować co najmniej na pięć dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania i przez co najmniej dwa dni po podaniu.</p>
Zaburzenia czynności nerek	<p>Podczas badań klinicznych u niektórych pacjentów leczonych pemetreksedem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii występowały zaburzenia czynności nerek. U mniej niż jednego na 100 pacjentów doszło do ostrej niewydolności nerek (nagłego zahamowania zdolności do prawidłowej pracy nerek). U wielu z tych pacjentów ryzyko wystąpienia problemów z nerkami istniało już przed leczeniem, np. u pacjentów odwodnionych, z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą.</p>	<p>W celu zmniejszenia odwodnienia, lekarz powinien upewnić się, że pacjent otrzymał wystarczającą ilość płynów oraz leki przeciwwymiotne przed i (lub) po zastosowaniu pemetreksedu. Zapobieganie innym zaburzeniom nerek nie jest możliwe.</p>

### Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Brak	Nie dotyczy

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
Brak	Nie dotyczy

### VI.2.5 Zestawienie środków minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie zaproponowano żadnych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu**

Nie zaplanowano rozwoju nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy.