

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

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL) (*acute nonlymphocytic leukemia*) / ostra białaczka szpikowa (AML) (*acute myeloid leukemia*)

Każdego roku w krajach zachodnich ANLL/AML rozpoznawana jest u około 4 na 100 000 osób². Choroba ta rzadko występuje u dzieci, lecz u dorosłych jest najbardziej rozpowszechnionym typem białaczki^{100, 101}. ANLL/AML jest zwykle diagnozowana u osób w wieku powyżej 50 lat⁹, przy czym nieco częściej występuje wśród mężczyzn^{101, 2, 7}. Choć odsetek śmiertelności z powodu tej choroby w ostatnim czasie zmniejszył się², w dalszym ciągu pozostaje on wysoki: w przybliżeniu 78–91% dorosłych pacjentów z ANLL/AML w Europie umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby⁵. Odsetek śmiertelności jest nieco niższy u dzieci z ANLL/AML⁸, u których często występują zakażenia mogące prowadzić do niewydolności wielonarządowej i zgonu⁶⁷. Pacjenci w podeszłym wieku są często narażeni na występowanie zakażeń, zatrucia ośrodkowego układu nerwowego, ostrej niewydolności nerek i zaburzenia czynności wątroby⁶⁹.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) (*acute lymphoblastic leukaemia*)

ALL występuje częściej u dzieci^{19, 21}. W Europie każdego roku ALL rozpoznaje się u około 4 na 100 000 dzieci (w wieku od 0 do 14 lat) i u 1 na 100 000 osób dorosłych¹⁸. W zależności od wieku, aż do 20% pacjentów umiera w okresie wstępnej fazy leczenia²¹. Odsetek śmiertelności wśród dzieci jest niższy (18% dzieci umiera w ciągu 10 lat od rozpoznania choroby)²³, jednakże z powodu ALL ostatecznie umiera około połowa dorosłych pacjentów²². W wyniku toksyczności chemioterapii pacjenci z ALL są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych (np. zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca, choroby osierdzia)⁷⁰, zdarzeń neurologicznych (np. udaru mózgu, drgawek, otępienia)⁷¹ oraz zdarzeń zakrzepowych⁷².

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) (*chronic myelocytic leukemia*) – faza przełomu blastycznego

CML przebiega w trzech fazach: przewlekłej, akceleracji i blastycznej²⁶. Większość pacjentów diagnozowanych jest w fazie przewlekłej i dosyć niewielki ich odsetek zdaje się dożywać terminalnej (blastycznej) fazy choroby³¹. Biorąc pod uwagę wszystkie fazy, w Europie CML występuje u około 1 na 100 000 osób¹⁸. Zazwyczaj choroba ta rozpoznawana jest u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet^{35, 37}. 56% pacjentów z CML umiera w okresie 5 lat od rozpoznania choroby³⁵. Jednakże w podgrupie pacjentów z CML, którzy osiągnęli fazę blastyczną, około połowa umiera w okresie 3–6 miesięcy³⁴. Niektóre schematy chemioterapii stosowanej w leczeniu CML prowadzą do częstszych powikłań sercowo-naczyniowych⁷³. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego istotne jest przeprowadzenie oceny innych czynników, które mogą powodować u pacjentów występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. otyłość, palenie papierosów).

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) (*non-Hodgkin lymphoma*) – dzieci i młodzież

NHL stanowią 6% rozpoznawanych nowotworów u dzieci i młodzieży w Europie¹⁰². Każdego roku NHL rozpoznaje się u około 1 na 100 000 dzieci (w wieku od 0 do 14 lat) i u około 2 na 100 000 nastolatków (w wieku od 15 do 19 lat)¹⁰². U chłopców NHL rozwija się dwukrotnie częściej niż u dziewcząt, co powiązane jest również z obecnością niektórych wirusów, zaburzeń genetycznych i czynników okołoporodowych^{49, 43}. 23% dzieci i 34% młodzieży z NHL umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby¹⁰². Młodzi pacjenci z NHL, którzy dożyją pełnoletności, są przez resztę życia narażeni na większe ryzyko wystąpienia powikłań płucnych i sercowych, problemów z kośćmi oraz zaburzeń neuropoznawczych^{75, 76}.

Nacieki białaczkowe opon mózgowo-rdzeniowych (ML) (*meningeal leukemia*)

W niektórych przypadkach ML uznaje się za powikłanie ze strony ośrodkowego układu nerwowego wywołane innym nowotworem złośliwym, np. ANLL/AML, ALL⁵³. Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego występują u 2–9% pacjentów z AML, a jedynie w niektórych przypadkach odnotowuje się nacieki opon mózgowych⁵⁶. Natomiast u około 30% dorosłych pacjentów z ALL, u których nie zastosowano leczenia zapobiegawczego, wystąpiły nawroty powiązane z ośrodkowym układem nerwowym⁵⁵. Ponadto ALL wykazuje największą tendencję do przenikania do opon mózgowych i powodowania ML⁵⁷. Ryzyko wystąpienia ML u pacjentów z CML w fazie blastycznej jest porównywalne do ryzyka występującego u pacjentów z ALL⁵⁸. W przypadku niezastosowania leczenia u pacjentów z ML zgon zazwyczaj następuje w ciągu 1–2 miesięcy od progresji nowotworu układowego^{55, 61}. Odsetek śmiertelności jest również wysoki u pacjentów z przerzutami do opon miękkich: u 40–90% pacjentów występują objawy neurologiczne^{54, 63}.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Cytarabina jest lekiem przeciwnowotworowym (cytostatykiem) należącym do grupy leków zwanych analogami nukleozydów pirymidynowych. Pozytywny stosunek korzyści do ryzyka przedstawiono poniżej.

Ostra białaczka szpikowa (AML) / ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL):

Cytarabina jest jednym z najskuteczniejszych leków stosowanych w monoterapii ANLL¹⁰³. U pacjentów w wieku poniżej 40 lat, którym cytarabinę podawano jako lek pierwszego rzutu, w 80% uzyskano całkowitą odpowiedź^{104, 105, 106, 107, 108, 109}. Skuteczność leku można zwiększyć, podając większe dawki cytarabiny, zwłaszcza u pacjentów, którzy nie zareagowali na schematy leczenia z zastosowaniem standardowych dawek lub u pacjentów z nawrotem choroby. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 25–84% pacjentów, którym podawano duże dawki cytarabiny^{110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117}. W przypadku pacjentów w wieku poniżej 46 lat oraz 46 lat i starszych odsetek całkowitej odpowiedzi po podaniu dużych dawek cytarabiny w połączeniu z innymi metodami leczenia przeciwnowotworowego wynosił odpowiednio 82,4% i 74,8%¹¹⁸.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Ogólny wskaźnik 5-letniego przeżycia po zastosowaniu pierwszego cyklu schematu leczenia skojarzonego obejmującego średnie dawki cytarabiny, prednizonu i podawanego dokanałowo metotreksatu, a następnie drugiego cyklu schematu leczenia skojarzonego obejmującego duże

dawki cytarabiny, prednizonu i podawanego dokanałowo metotreksatu wyniósł 35%. Stwierdzono, że czas przeżycia wolnego od choroby w ciągu 5-letniej obserwacji pacjentów wyniósł 45%¹¹⁹.

Przewlekła białaczka szpikowa (CML)

W przypadku pacjentów w fazie przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej skuteczne okazało się leczenie dużymi dawkami cytarabiny¹²⁰. Zastosowanie schematu farmakoterapii skojarzonej z cytarabiną, a następnie przeszczepu komórek macierzystych lub terapii podtrzymującej w postaci jednorazowego wstrzyknięcia leku, było dobrze tolerowane i uzyskano wysoki stopień odpowiedzi. U ponad 55% pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź¹²¹.

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

U dzieci z NHL skuteczne okazało się zastosowanie schematu farmakoterapii skojarzonej z cytarabiną^{122, 123, 124, 125, 126}.

Nacieki białaczkowe opon mózgowo-rdzeniowych (ML)

Cytarabina podawana poprzez wstrzyknięcie do kanału kręgowego wykazywała aktywność terapeutyczną w leczeniu nacieków białaczkowych opon mózgowo-rdzeniowych i była tolerowana przez dzieci¹²⁶. Po zastosowaniu ogólnoustrojowym dużej dawki cytarabiny u pacjentów z naciekami białaczkowymi opon mózgowo-rdzeniowych z grupy niskiego ryzyka, wcześniej poddawanych intensywnemu leczeniu, odsetek całkowitej odpowiedzi wyniósł 65%¹²⁷. Leczenie dużymi dawkami cytarabiny i L-asparaginazy spowodowało całkowite oczyszczenie płynu mózgowo-rdzeniowego u 6 (86%) z 7 pacjentów z naciekami białaczkowymi opon mózgowo-rdzeniowych¹²⁸.

Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo wykazane w różnych badaniach klinicznych cytarabiny dla zatwierdzonych wskazań, ogólny profil korzyści do ryzyka uzyskany dla cytarabiny pozostaje pozytywny.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie zaobserwowano znaczących różnic pod względem korzyści z leczenia cytarabiną w zależności od wieku, płci lub pochodzenia etnicznego. Badacze kontynuują aktywne badanie leku w kontrolowanych warunkach klinicznych w różnych protokołach w celu optymalizacji jego korzyści terapeutycznych dla zatwierdzonych wskazań.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 30. Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowo niska liczba krwinek białych, krwinek czerwonych lub płytek krwi w krwiobiegu (mielosupresja)	Spadek liczby krwinek czerwonych, krwinek białych lub nieprawidłowo niska liczba płytek krwi może występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów otrzymujących cytarabinę.	Nadzór i opieka lekarza. Przeprowadzanie regularnych badań lekarskich oraz okresowych badań krwi (morfologii z rozmazem) w celu określenia liczby leukocytów, krwinek czerwonych i płytek krwi.
Ciężkie schorzenie będące powikłaniem terapii przeciwnowotworowej, polegające na zbyt szybkim umieraniu komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)	Zespół rozpadu guza może występować, gdy umierające komórki nowotworowe przy rozpadzie uwalniają substancje do krwiobiegu, powodując uszkodzenie nerek. Do objawów zalicza się: nudności, duszność, nieregularne bicie serca, skurcze mięśni, napady (drgawki), zmętnienie moczu i zmniejszenie ilości moczu oraz zmęczenie. Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.	Nadzór i opieka lekarza.
Objawy toksyczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego spowodowane podawaniem dużych dawek cytarabiny	Paraliż, problemy z chodzeniem, zaburzenia mowy i mimowolne ruchy mięśni mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób przyjmujących duże dawki cytarabiny.	Nadzór i opieka lekarza.
Reakcje neurologiczne (ból głowy, paraliż, śpiączka i zdarzenia podobne do udaru mózgu) (dotyczy skojarzenia cytarabiny z metotreksatem)	U dzieci i młodych osób dorosłych, którym podawano cytarabinę (dożylnie) w skojarzeniu z metotreksatem (podawanym do płynu rdzeniowo-kręgowego), zgłaszano ból głowy, paraliż, utratę przytomności (śpiączkę) i nagłe problemy z chodzeniem i/lub zaburzenia mowy.	Nadzór i opieka lekarza.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innego fachowego personelu opieki zdrowotnej na temat stosowania leku, jak również zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizowania. Skrócona wersja napisana przystępnym językiem zapewniona jest w postaci ulotki dla pacjenta, dołączonej do opakowania. Środki zaradcze opisane w tych dokumentach stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Oprócz oznakowania opakowań produkt leczniczy nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie planuje się żadnych badań po wprowadzeniu do obrotu.

VI.2.7 Badania, które są warunkiem przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie ma badań, które są warunkami przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.8. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Główne zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	11 lipiec 2016	Inicjalne RMP	-
1.1	30 listopad 2016	1) Edycja tekstu w punkcie SVI.2 Możliwość zarażenia chorobami zakaźnymi 2) Edycja punktu SVII.3. Tabela 17 Zespół Rozpadu Guza: "Wpływ na indywidualnego pacjenta". 3) Edycja punktu VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego przeznaczone do publicznej wiadomości (zastąpienie skrótów pełnymi wyrażeniami)	Aktualizacja jest odpowiedzią na dzień 55 do procedury WS: EE/H/xxxx/WS/003