

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Imatinib Fair-Med. przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) z dodatnim (Ph+) chromosomem Philadelphia (bcr-abl)
Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest zaburzeniem krwiotwórczych komórek macierzystych, w którym diagnoza jest potwierdzana przez wykrycie markera genetycznego: chromosomu Philadelphia (Ph), w niemal 90% przypadków. W CML zbyt wiele komórek macierzystych krwi zamienia się w typ białych krwinek zwany granulocytami. Granulocyty te są nieprawidłowe i nie zamieniają się w zdrowe białe krwinki (1). Są one również określane jako komórki białaczkowe. W takim przypadku może wystąpić infekcja, anemia lub łatwe krwawienie. Częstość występowania CML wynosi jeden-dwa przypadki na 100 000 dorosłych i stanowi ~15% świeżo zdiagnozowanych przypadków białaczki u dorosłych (2).

Ostra białaczka limfoblastyczna z pozytywnym chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL)

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest niejednorodną grupą zaburzeń wynikających z proliferacji klonalnej i wzrostu złośliwych komórek limfoidalnych w szpiku kostnym, krwi i innych narządach. U pacjentów z Ph+ ALL występuje zwiększone ryzyko zajęcia centralnego układu nerwowego i agresywnego przebiegu klinicznego. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania ALL wynosi w przybliżeniu 6000 nowych przypadków rocznie (dane na rok 2009), czyli w przybliżeniu 1 na 50 000. ALL stanowi około 70% wszystkich przypadków białaczki wieku dziecięcego (w wieku od 0 do 19 lat), dzięki czemu jest to najbardziej powszechny typ nowotworu u dzieci. Szczyt częstości występowania osiąga w wieku od 2 do 5 lat, po czym wraz z wiekiem następuje spadek, a następnie ponowny wzrost w wieku około 50 lat. ALL występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zwiększone występowanie notuje się u osób z zespołem Downa, niedokrwistością Fanconiego, zespołem Blooma, zespołem ataksja-teleangiektazja, agammaglobulinemią Brutona oraz ciężkimi złożonymi niedoborami odporności (3).

Choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) powiązane z receptorem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)

Choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) są grupą chorób krwi i szpiku kostnego, w których szpik kostny wytwarza zbyt wiele białych krwinek. W MDS komórki macierzyste krwi nie dojrzewają do postaci zdrowych czerwonych krwinek, białych krwinek czy płytek krwi. W MPD większa niż normalnie liczba komórek macierzystych krwi rozwija się w jeden lub więcej typów krwinek i całkowita liczba krwinek powoli rośnie (4). Częstość występowania MDS u osób w wieku powyżej 70 lat wzrasta do ponad 30 na 100 000 rocznie, przede wszystkim u mężczyzn. U dzieci i młodzieży MDS występuje rzadko, stanowiąc mniej niż 5% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego u pacjentów w wieku poniżej 14 lat (5).

Zespół hipereozynofilowy (HES) i/lub przewlekła białaczka eozynofilna (CEL) ze zmianą ustawienia FIP1L1-PDGFR

Hipereozynofilia jest ogólnie określana jako liczba eozynofili we krwi obwodowej wyższa niż $1.500/\text{mm}^3$ i może być powiązana z uszkodzeniem tkanek. Częstość występowania zespołu hipereozynofilowego (HES) wynosi w przybliżeniu 0,036 na 100 000. Mediana częstości fuzji FIP1L1-PDGFR u pacjentów z hipereozynofilią w ośmiu opublikowanych seriach badań

rekrutujących powyżej 10 pacjentów wynosiła 23% (przedział 3-56%). Szersze badania przeprowadzone w krajach rozwijających się wykazują, że fuzja FIP1L1-PDGFR α występuje u około 10-20% pacjentów z idiopatyczną hipereozynofilią. Chociaż idiopatyczna hipereozynofilia bądź CEL są zwykle diagnozowane w wieku pomiędzy 20 i 50 lat, mogą pojawić się w krańcowych grupach wiekowych, a rzadkie przypadki opisano u niemowląt i dzieci. Z nieznanych powodów przeważająca większość pacjentów z FIP1L1-PDGFR α lub mieloproliferacyjnymi wariantami HES to mężczyźni, natomiast inne podtypy eozynofilii nie wykazują wyraźnego obciążenia związanego z płcią (6).

Nieresekcyjne i/lub metastatyczne złośliwe nowotwory tkanki podścieliskowej układu pokarmowego (GIST) z pozytywnym genem Kit (CD 117)

Nowotwory tkanki podścieliskowej układu pokarmowego (GIST) są najbardziej powszechnymi nowotworami mezenchymy przewodu pokarmowego (GI) i charakteryzują się wykrywaniem ekspresji KIT metodą immunochemiczną w ~95% przypadków [(KIT (CD117) jest transbłonową kinazą tyrozynową, działającą jako receptor czynnika wzrostu komórek tucznych)]. GIST stanowi około 1% to 3% wszystkich złośliwych nowotworów układu pokarmowego. Częstość występowania GIST w USA oszacowano na około 5.000 nowych przypadków rocznie. Badania populacyjne donoszą o rocznym występowaniu GIST w przedziale od 11 do 14,5 na milion ludności. Ostatnie badania sugerują, że przypadkowo wykryte zmiany GIST o wielkości mniejszej niż centymetr mogą być częstsze, niż się spodziewano. Zalecanym leczeniem zlokalizowanego GIST jest wycięcie chirurgiczne, chociaż istnieje istotne ryzyko nawrotu po zabiegu chirurgicznym. Pęknięcie guza i obecność mutacji w genach KIT i PDGFR α także odgrywa istotną rolę w prognozowaniu (7, 8).

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) jest rzadkim powierzchownym guzem, który charakteryzuje się wysokimi wskaźnikami miejscowego nawrotu i niskim ryzykiem przerzutów. DFSP występuje najczęściej na tułowie i kończynach górnych, atakuje wszystkie rasy i często rozwija się między drugą i piątą dekadą życia. Guz rośnie wolno, zazwyczaj latami. Pod względem histologicznym opisano kilka wariantów DFSP i należy je dobrze scharakteryzować, aby uniknąć mylnego zdiagnozowania innego nowotworu. Standardowe leczenie obejmuje szerokie miejscowe wycięcie z przynajmniej dwucentymetrowym marginesem. Występuje jednak dobrze rozpoznany miejscowy nawrót po pozornie wystarczającym chirurgicznym wycięciu. Mikrograficzna chirurgia Mohsa mogłaby stanowić leczenie z wyboru, z lepszym wskaźnikiem wyleczeń i maksymalnym zachowaniem tkanki. Gdy zabieg chirurgiczny jest niewystarczający, doświadczenie kliniczne sugeruje, że mesylan imatinibu jest bezpiecznym i skutecznym leczeniem w DFSP, zwłaszcza w przypadkach miejscowej zaawansowanej lub metastatycznej postaci choroby (9).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- Imatinib jest wskazany do stosowania u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z pozytywnym chromosomem Philadelphia (bcr-abl) (Ph $^{+}$)_w fazie przewlekłej (CP) oraz u pacjentów z Ph $^{+}$ CML w fazie blastycznej (BP), w fazie akceleracji (AP), lub w CP po niepowodzeniu leczenia IFN- α . Aktywność kliniczną zademonstrowano w zasadniczym międzynarodowym randomizowanym badaniu klinicznym fazy III Interferonu w porównaniu do STI571 (IRIS), które miało na celu porównanie imatinibu z IFN- α z dodatkiem niskiej dawki cytarabiny u 1106 pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną CML w CP (10, 11, 12).

- Standardowe leczenie pacjentów z ciężką białaczką limfoblastyczną z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+ALL) nadal obejmuje imatinib stosowany w skojarzeniu z chemioterapią od momentu diagnozy, w celu osiągnięcia szybkiej odpowiedzi i ułatwienia wczesnego przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych, co jak się obecnie uważa oferuje najlepsze działanie przeciwbiałaczkowe (13, 14, 15).
- Imatinib indukuje trwałe odpowiedzi u pacjentów z przewlekłymi chorobami mieloproliferacyjnymi powiązanych z aktywacją PDGFRB (16). Mesylian imatinibu IM, który jest powszechnie stosowany w leczeniu pacjentów z CML, podawano małej grupie pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES), wykazując znaczną skuteczność w czterech na pięć przypadków. IM reprezentuje leczenie pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z FIP1L1-PDGFR (F/P), warto też wypróbować IM w leczeniu pacjentów z F/Pneg o cechach choroby mieloproliferacyjnej; zaleca się rozpocząć podawanie IM w skojarzeniu z prednisonem (17).
- W przypadku zlokalizowanych pierwotnych nowotworów tkanki podścielającej układu pokarmowego (GIST), resekcja chirurgiczna jest podstawowym sposobem leczenia, ze wskaźnikiem pięcioletniego przeżycia po całkowitej resekcji wynoszącym średnio około 50-65%. Nieresekcyjny, metastatyczny lub nawracający GIST można leczyć imatinibem ze znacznym wskaźnikiem odpowiedzi (50-70%) i wydłużonym czasem przeżycia (18).
- W przypadku dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) zabieg chirurgiczny jest działaniem w wyborze, metodą chirurgii mikrograficznej Mohsa (MMS) lub szerokiego miejscowego wycięcia (WLE), chociaż imatinib ujawnił się jako obiecująca opcja leczenia zaawansowanej postaci choroby (19).

VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia

U dorosłych i dzieci, skuteczność imatinibu opiera się na ogólnych wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz czasu przeżycia wolnego od progresji w CML, na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na wskaźnikach obiektywnej odpowiedzi u pacjentów dorosłych z nierekcyjnym i/lub metastatycznym GIST i DFSP oraz na czasie przeżycia wolnym od nawrotu w adjuwantowym GIST. Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie dotyczące leczenia imatinibem u pacjentów z MDS/MPD powiązanych z przemieszczeniami genu PDGFR. Brak kontrolowanych badań klinicznych demonstrujących korzyść kliniczną lub zwiększony czas przeżycia w przypadku tych chorób, z wyjątkiem świeżo zdiagnozowanej przewlekłej fazy CML.

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CLM w wieku poniżej 2 lat. Istnieje ograniczone doświadczenie udzieli z Ph-pozytywnym ALL i bardzo ograniczone doświadczenie udzieli z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
Niedoczynność tarczycy	Przypadki kliniczne niedoczynności tarczycy odnotowano u pacjentów z tyreoidektomią doznających przemieszczenia lewotyroksyny podczas leczenia imatinibem.	U takich pacjentów należy uważnie kontrolować poziom stężenia hormonu tyreotropowego (TSH)
Hepatotoksyczność	Przy podawaniu imatinibu stwierdzono przypadki uszkodzenia wątroby, łącznie z niewydolnością wątroby i martwicą wątroby. Kiedy imatinib jest skojarzony z wysokodawkowymi reżimami chemioterapii, wykrywa się wzrost ciężkich reakcji wątrobowych.	Należy uważnie kontrolować czynność wątroby w okolicznościach, kiedy imatinib jest skojarzony z reżimami chemioterapii, o których wiadomo, że są powiązane z dysfunkcją wątroby. Należy uważnie kontrolować morfologia krwi obwodowej i enzymy wątrobowe.
Gwałtowny przyrost masy ciała - Ciało zatrzymuje wodę (obrzęk i zatrzymywanie płynów)	Różne działania niepożądane, takie jak obrzęk płucny i gwałtowny przyrost masy ciała z wystąpieniem lub bez obrzęku mogą być zbiorczo opisywane jako "zatrzymywanie płynów". Zatrzymywanie płynów odnotowano u około 2,5% świeżo zdiagnozowanych pacjentów z CML przyjmujących imatinib. Niektóre z tych reakcji mogą być poważne lub zagrażające życiu.	Reakcje te mogą zwykle być powstrzymane przez czasowe wstrzymanie podawania imatinibu oraz przy pomocy diuretyków i innych właściwych środków leczenia wspierającego. Zdecydowanie zaleca się regularne ważenie pacjentów.
Krwotok do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i z układu pokarmowego	Krwotok do OUN i układu pokarmowego jest rzadkim działaniem niepożądanym przyjmowania imatinibu i jest najczęściej stwierdzany u pacjentów z GIST.	U wszystkich pacjentów należy zastosować standardowe praktyki i procedury kontroli i leczenia krwawienia.
Powikłania metaboliczne, takie jak hiperkaliemia,	Zespół rozpadu guza jest rzadkim działaniem	Przed rozpoczęciem leczenia imatinibem zaleca się

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
hiperfosfatemia, hiperurykemia i hiperurykozuria, hipokalcemia, z następczą ostrą nefropatią kwasu moczowego i ostrą niewydolnością nerek. (Zespół rozpadu guza)	niepożądanym przyjmowania imatinibu.	poprawę klinicznie istotnego odwodnienia i leczenie wysokiego poziomu kwasu moczowego.
Mielosupresja	Mielosupresja jest częstym działaniem niepożądanym przyjmowania imatinibu. Leczenie pacjentów z CML imatinibem może być powiązane z neutropenią lub tromocytopenią i takie przypadki są częstsze u pacjentów z CML w fazie akceleracji lub przełomem blastycznym, w porównaniu z pacjentami z CML w fazie przewlekłej.	Leczenie imatinibem może być przerwane lub dawka może zostać obniżona.
Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży (opóźnienie wzrostu u dzieci)	Istnieją doniesienia o przypadkach opóźnienia wzrostu występujących u dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania otrzymujących imatinib. Długotrwały wpływ przedłużonego leczenia imatinibem na wzrost u dzieci nie jest znany.	Zaleca się ścisłą kontrolę wzrostu u dzieci, u których zastosowano leczenie imatinibem.
Niewydolność serca	Niewydolność serca jest rzadkim działaniem niepożądanym stosowania imatinibu.	u pacjentów z HES/CEL, oraz u pacjentów z MDS/MPD powiązanych z wysokimi poziomami eozynofili, należy rozważyć konsultację kardiologa, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie troponiny w surowicy przed podaniem imatinibu. Jeśli którykolwiek z wyników jest nieprawidłowy, należy rozważyć na wstępie terapii obserwację kardiologiczną oraz profilaktyczne zastosowanie sterydów

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
		układowych (1–2 mg/kg) przez jeden do dwóch tygodni jednocześnie z imatinibem.
Wyjątkowo niski poziom fosforanu w krwi Hypofosfatemia	Hypofosfatemia jest rzadkim działaniem niepożądanym stosowania imatinibu.	Nieznana
Ciężkie reakcje niepożądane ze strony układu oddechowego	Częstość ciężkich reakcji niepożądanych ze strony układu oddechowego podczas podawania imatinibu nie jest znana. Odnotowano jednak przypadki śmiertelne u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, ciężkimi infekcjami, ciężką neutropenią i innymi ciężkimi chorobami współistniejącymi.	Nieznana
Uszkodzenie tkanki mięśni szkieletowych, osłabienie mięśni (rabdomioliza i miopatia)	Rabdomioliza i miopatia są rzadkimi działaniami niepożądanymi stosowania imatinibu.	Nieznana
Uszkodzenie/choroba nerek (Ostra niewydolność nerek)	Niewydolność nerek jest rzadkim działaniem niepożądanym stosowania imatinibu.	Pacjentów z niewydolnością nerek w wywiadzie należy poddać uważnej obserwacji, i każdego pacjenta z cechami lub objawami zgodnymi z niewydolnością nerek należy poddać ocenie i leczeniu.
Niedrożność, perforacja lub owrzodzenie jelito	Niedrożność i perforację jelit zgłaszano w okresie po wprowadzeniu produktu do leczenia natomiast owrzodzenie zgłaszano podczas badań klinicznych.	Nieznana
Wysypki skórne i ostre reakcje skórne	W okresie po wprowadzeniu produktu do leczenia odnotowano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, takie jak toksyczna nekroliza epidermalna.	Nieznana
Krwotok z jajnika i torbiel krwotoczna jajnika	Krwotok z jajnika i torbiel krwotoczna jajnika były rzadko stwierdzane w trakcie	Nieznana

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
	badań klinicznych.	
Interakcja z silnymi inhibitorami CYP3A4, silnymi induktorami CYP3A4 i lekami eliminowanymi przez CYP3A4	Jednoczesne stosowanie imatinibu i produktów leczniczych, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub Hypericum perforatum, znany także jako dziurawiec) może istotnie zmniejszyć ekspozycję na lek Imatinib, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.	Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 z imanitibem

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	To, co jest znane (włącznie z powodem, dla którego rozważane jest potencjalne ryzyko)
Hipoglikemia	Istnieją doniesienia o pacjentach z GIST leczonych imatinibem, u których wystąpiły objawy hipoglikemii. Jednak brak jest zależności między imatinibem a stężeniami glukozy u pacjentów z GIST leczonych imatinibem nie mających epizodów hipoglikemii, co sugerowałoby, że hipoglikemia indukowana imatinibem występuje tylko u pacjentów z zaburzonym metabolizmem glukozy.
Drugi nowotwór u pacjentów, leczonych z powodu białaczki	W dwuletnich badaniach nad rakotwórczością u szczurów podawanie imatinibu w dawkach 15, 30 i 60 mg/kg/na dobę spowodowało statystycznie istotny spadek długości życia osobników męskich i żeńskich. Odnotowano gruczolak/rak nerki, brodawczak pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraki jelita cienkiego, gruczolaki przytarczyc, łagodne i złośliwe nowotwory rdzeniowe nadnerczy i niegruczolowe brodawczaki/raki żołądka przy dawce 60 mg/kg/dobę.
Tolerancja w czasie ciąży i przebieg ciąży	Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatinibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jednak toksyczność reprodukcyjną i potencjalne ryzyko dla płodu nie jest znane. Nie powinno się stosować imatinibu w czasie ciąży bez wyraźnej konieczności. Jeśli stosuje się go w czasie ciąży, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobietom, które mogą zająć w ciążę należy doradzać stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia.
Interakcja z: - Lekami eliminowanymi przez CYP2C9,	Niektóre leki przyjmowane jednocześnie z lekiem imatinib mogą wpływać na jego działanie. Mogą nasilać lub osłabiać działanie leku imatinib, prowadząc do wzmożonych działań

Ryzyko	To, co jest znane (włącznie z powodem, dla którego rozważane jest potencjalne ryzyko)
CYP2C19 i CYP2D6	niepożądanych lub zmniejszając działanie leku imatinib. Imatinib może mieć taki sam wpływ na działanie niektórych innych leków.
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	Brak ostatecznych danych wskazujących na zależność przyczynową w tym czasie. W przypadku odkrycia dodatkowych danych przez działania PV; wiadomości dotyczące ryzyka zostaną przekazane przy pomocy oznakowania, a w razie konieczności mogą pojawić się propozycje dodatkowych działań minimalizujących ryzyko.
Zachowania samobójcze	W literaturze naukowej rozpoznano jeden przypadek próby samobójczej przy pomocy przedawkowania imatinibu (20), jednak brak ostatecznych danych wskazujących na zależność przyczynową w tym czasie. W przypadku odkrycia dodatkowych danych przez działania PV; wiadomości dotyczące ryzyka zostaną przekazane przy pomocy oznakowania, a w razie konieczności mogą pojawić się propozycje dodatkowych działań minimalizujących ryzyko.

Brakujące informacje

Ryzyko	Co jest znane
Brak długoterminowej obserwacji u dzieci	Długotrwały wpływ przedłużonego leczenia imatinibem na wzrost u dzieci nie jest znany. Dlatego zaleca się ścisłą kontrolę wzrostu u dzieci, u których zastosowano leczenie imatinibem.
Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CLM w wieku poniżej 2 lat	Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z Ph+ ALL i bardzo ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD oraz DFSP. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży z GIST i HES/CEL.
Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek	U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek ekspozycja na imatinib w osoczu wydaje się wyższa niż u pacjentów z normalną czynnością nerek. Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek należy podawać minimalną dawkę początkową. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Dawkę można obniżyć, jeśli nie jest tolerowana.
Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby	Imatinib jest metabolizowany głównie przez wątrobę. Pacjentom z łagodną, umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją wątroby należy podawać minimalną zalecaną dawkę w wysokości 400 mg na dobę. Dawkę można obniżyć, jeśli nie jest tolerowana.
Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów w podeszłym wieku	Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących farmakokinetyki imatinibu u osób starszych. Nie zaobserwowano istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku u pacjentów dorosłych w badaniach

Ryzyko	Co jest znane
	klinicznych, które obejmowały ponad 20% pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Nie są potrzebne specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u osób starszych.

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

Nie dotyczy

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu na rynek

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym na przestrzeni czasu

Nie dotyczy