

МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Велика Британія	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		БЛЕОНКО (BLEONCO)
	Версія	0.3	

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

- Плоскоклітинний рак голови та шиї, стравоходу і шийки матки. Злоякісні пухлини області голови і шиї представляють одну з найскладніших медико-соціальних проблем в сучасній онкології і відносяться до групи соціально значущих захворювань, будучи однією з причин смерті і інвалідизації населення. Щорічно абсолютне число хворих даної локалізації і показник захворюваності на 100000 жителів постійно збільшуються і складають в загальній структурі онкологічної захворюваності 20- 30%. Серед усіх злоякісних новоутворень значна частка пухлин в області голови та шиї - це рак гортані [3,4%], рак органів порожнини рота [2,3%], рак порожнини носа і навколоносових пазух [0,5-1,4%], рак щитовидної залози (0,4-2%). Злоякісні новоутворення голови та шиї є важливою проблемою сучасної онкології. Їх питома вага становить близько 10 % всіх онкологічних захворювань.

Рак стравоходу входить у 10 найбільш розповсюджених локалізацій пухлин та є однією з основних причин смертності від злоякісних новоутворень. Щороку в світі реєструють 8 млн нових випадків захворювання на рак стравоходу і 5,2 млн випадків смерті від нього. У 90% випадків це є плоскоклітинний рак. Загальна 5-річна виживаність хворих на рак стравоходу в середньому становить 6,3%. В Україні захворюваність на рак стравоходу становить у чоловіків приблизно 7 випадків на 100 тис. населення, у жінок — 1 на 100 тис. Показник смертності становить в середньому 3 випадки на 100 тис.

За даними Національного канцер-реєстру, в структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України РШМ (рак шийки матки) посідає 5-те місце, а серед хворих на рак у віці від 30 до 54 років — 2-ге рангове місце. У 2011 році виявлено 5344 первинних пацієнток з РШМ, захворюваність на РШМ в Україні становила 21,8 випадків на 100 тис. жіночого населення, смертність - 8,9 випадків на 100 тис. жіночого населення. По відношенню до всіх злоякісних новоутворень у жінок частка хворих на РШМ становить 6,0 %. Найбільш високий показник захворюваності зафіксовано в Одеській області (31,4 випадків на 100 тис. жіночого населення), та в Закарпатті (28,8 випадків на 100 тис. жіночого населення); найнижчий - в м. Севастополь, Чернівецькій обл. та в м. Київ (14,1, 16,9, та 18,1 випадків на 100 тис. жіночого населення відповідно). Показник 5-річної виживаності для жінок, що захворіли протягом 2000-2005 років, складав 53,8 % (1-2 стадія - 64,6 %; 3 стадія - 27,0 %; 4 стадія - 6,0 %)

- Хвороба Ходжкіна і неходжкінські лімфоми. Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2016 році в Україні зареєстровано 2182 підтверджених випадків неходжкінської лімфоми (1097 – у чоловіків, 1085 – у жінок). Серед них серед дитячого населення (0-17 років) зареєстровано 57 підтверджених випадків неходжкінської лімфоми (44 – у хлопчиків, 13 – у дівчаток). Показник захворюваності на неходжкінську лімфому склав 5,8 випадків на 100 000 населення, в тому

МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Велика Британія	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		БЛЕОНКО (BLEONCO)
	Версія	0.3	

числі 6,2 на 100 000 чоловічого населення, 5,4 на 100 тис. жіночого населення. Показник захворюваності на неходжинську лімфому серед дитячого населення (0-17 років) склав 0,9 випадків на 100 000 населення, в тому числі 1,3 на 100 000 хлопчиків, 0,4 на 100 тис. дівчаток. Кількість зареєстрованих летальних випадків від неходжинської лімфоми в 2016 р. склала 1074 (591 – у чоловіків, 483 – у жінок), серед дітей (0-17 років) - 16 (10 хлопчиків, 6 дівчаток). Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2017 році в Україні зареєстровано 840 підтверджених випадків ходжинської лімфоми (396 – у чоловіків, 444 – у жінок). Кількість зареєстрованих летальних випадків від ходжинської лімфоми в 2017 р. склала 252 (143 – у чоловіків, 109 – у жінок)

- Рак яєчка (несеміномні та семіномні пухлини).

Частка пухлин яєчка складає 1-1,5% у структурі загальної онкологічної захворюваності серед чоловіків і 5% від усіх пухлин уrogenітального тракту. За останні 40 років захворюваність тестикулярними пухлинами майже подвоїлася. Найбільші показники захворюваності – в Західній (7,8%) і Північній Європі (6,7%), Австралії (6,5%), Північній Америці (6,5%), найнижчі – в Азії (0,5-1,5%) і Африці (0,2-0,7%)

- Паліативна внутрішньоплевральна терапія злоякісного плеврального випоту.

Близько 40% всіх плевритів мають пухлинне походження, а у людей старше 50 років злоякісні пухлини є другою за частотою причиною виникнення випоту в плеврі. Найбільш часто пухлинний плеврит обумовлений раком легені (35%), рак молочної залози (23%), рак яєчників, лімфоми (10%).

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Двадцять вісім пацієнтів старше 65 років проспективно лікувалися електрохіміотерапією при раку шкіри голови та шиї. У дослідній групі (n = 12 пацієнтів; 24 ураження) застосовували дози редукованого блеоміцину (10 000 МО / м²). У контрольній групі (n = 16 пацієнтів; 28 уражень) використовували стандартні дози блеоміцину (15 000 МО / м²). Відстежували відповіді пухлини та побічні ефекти. Ці дві групи були ідентичними щодо характеристик пацієнтів (вік, стать) та їх пухлин (діаметр, тип гістології, рецидивні ураження).

Повна відповідь пухлини через 2 місяці після електрохіміотерапії зі зниженою дозою блеоміцину становила 100%, а при стандартній дозі блеоміцину - 96%. Не було виявлено статистично значущої різниці щодо токсичності шкіри між 2 групами (P = .20). Шкірна токсичність 3 ступеня або менше була зареєстрована тільки в контрольній групі (7% оброблених уражень).

З метою поліпшення лікування на ранніх стадіях IA і IIA хвороби Ходжкіна, Британське національне дослідження лімфом (BNLI) оцінило два режими неoad'ювантної хіміотерапії з включеною радіотерапією. Було проведено дослідження метотрексату, вінбластину та преднізолону (MVP) у 39 пацієнтів і оновлено дані попереднього дослідження застосування вінбластину, блеоміцину та метотрексату (VBM) у 30 пацієнтів. Обидва дослідження

МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Велика Британія	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		БЛЕОНКО (BLEONCO)
	Версія	0.3	

набрали пацієнтів з клінічною стадією IA або IIA Ходжкіна з проміжним ризиком рецидиву в перспективному багатоцентровому дослідженні Фази II. Вони отримали два цикли хіміотерапії з подальшою променевою терапією, а потім ще чотирма циклами хіміотерапії. Для MVP 5-річна виживаність становить 97%, а для VBM - 93%. 5-річна виживаність без подій становить 71% і 87% відповідно.

У клініці урології м. Вісбаден провели дослідження 11 пацієнтів с діагнозом одностороннього РЯ і підтвердженої ТІН (тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії) в контралатеральному яєчку с допомогою біопсії (у 5 пацієнтів - семінома, у 6 - несеміномних герміногенна пухлина). Чотири пацієнти отримали 2 курси монотерапії карбоплатином, 4 пацієнтам провели 2 курси поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою ВЕР (блеоміцин, етопозид, карбоплатин) і 3 пацієнта отримали 3 курсу ПХТ за схемою ВЕР. Після завершення курсів хіміотерапії всім пацієнтам для виявлення ТІН провели ребіопсію в середньому через 8,8 (2-31) міс. У 5 пацієнтів постійно за даними ребіопсії виявляли ТІН. У 2 пацієнтів ребіопсія ТІН не виявила, але в подальшому у цих пацієнтів діагностували інвазивний РЯ. У 3 пацієнтів після ребіопсії виявили повне пригнічення сперматогенезу, у решти відзначили різні рівні його порушення. Резекцію яєчка с наступною ЛТ виконали 4 хворим. Рецидивів або прогресування захворювання не виявили ні в одному випадку

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності лікування дітям.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Ураження легень (Легенева токсичність)	Найбільш серйозним небажаним ефектом (який може відзначатися під час або після закінчення лікування блеоміцином у 2-10 % пацієнтів) є пневмонія. Якщо вона вчасно не діагностована і не призначене відповідне лікування, це може спричинити необоротний фіброз легенів (заміщення легеневої тканини сполучною). Ризик розвитку ураження легень зростає зі збільшенням дози блеоміцину, однак вона може проявлятися навіть при низьких дозах,	Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування. Слід ретельно моніторувати стан пацієнтів. При появі перших ознак ураження легенів слід припинити лікування і звернутися до лікаря.

МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Велика Британія	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		БЛЕОНКО (BLEONCO)
	Версія	0.3	

	<p>особливо у літніх хворих, пацієнтів, які отримували променеву терапію на ділянку грудної клітки, а також пацієнтів, які отримують кисень.</p> <p>Можуть розвиватися зміни у кровоносних судинах легенів, зокрема може знижуватися еластичність стінок судин.</p> <p>При появі кашлю, задишки, хрипів в легенях або змін на рентгенограмі грудної клітки (будь-якого з цих симптомів) слід припинити введення препарату.</p> <p>Не існує специфічної терапії легеневих токсичних ефектів, спричинених блеоміцином. В деяких випадках введення кортикостероїдів дає певний позитивний ефект.</p>	
Ураження шкіри та слизових оболонок	<p>Найпоширенішими побічними ефектами при лікуванні блеоміцином (які відзначаються приблизно у половини пацієнтів) є реакції з боку шкіри і слизових оболонок (потовщення і ущільнення шкіри, почервоніння, підвищення чутливості і набряк шкірних покривів кінчиків пальців, зміни кольору нігтів, набряк шкіри у місцях, які зазнають тиску, наприклад на ліктях, випадіння волосся, стоматит). Ці побічні ефекти рідко є серйозними і зазвичай минають після завершення курсу лікування. Тяжкість уражень слизових оболонок може зростати при комбінованій хіміотерапії або супутній променевої терапії.</p>	<p>Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування.</p> <p>Слід оглядати шкіру і слизові з метою раннього виявлення можливих змін.</p> <p>При появі ознак ураження шкіри або слизових оболонок слід припинити лікування і звернутися до лікаря.</p>
Реакції підвищеної чутливості/реакції ідіосинкразії	<p>Під час застосування препарату можливі реакції підвищеної чутливості та незвичні реакції організму, які проявляються індивідуально.</p>	<p>Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування.</p> <p>При появі ознак підвищеної</p>

МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Велика Британія	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		БЛЕОНКО (BLEONCO)
	Версія	0.3	

	З найбільш поширених індивідуальних реакції є підвищення температури, зниження артеріального тиску.	чутливості або індивідуальних реакції слід звернутись до лікаря, для вирішення подальшої тактики лікування.
Інфаркт міокарду	В літературі повідомлялось про поодинокі випадки розвитку інфаркту міокарду у осіб молодого віку на фоні лікування пухлин яєчка.	Застреження внесено в інструкцію для медичного лікування. Слід стежити за загальним станом пацієнта і при появі ознак інфаркту негайно звернутись до лікаря.
Репродуктивна токсичність	Блеоміцин показав тератогенні і абортівні у щурів і кроликів, відповідно. Даних щодо застосування блеоміцину у вагітних жінок немає. Немає даних для оцінки потенційного впливу блеоміцину на немовлят або фертильність.	Враховуючи можливу тератогенну дію блеоміцину, пацієнти (і чоловіки, і жінки) повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування і щонайменше протягом 3 місяців після закінчення терапії.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Канцерогенність	Протипухлинні препарати володіють цитотоксичною та мутагенною дією. В літературних даних існують поодинокі випадки виникнення злоякісних пухлин на фоні лікування цитостатиками. Канцерогенність виявлена на основі доклінічних досліджень блеоміцину.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо

МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Велика Британія	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ		БЛЕОНКО (BLEONCO)
	Версія	0.3	

Застосування дітям	Оскільки дотепер немає достатньої інформації щодо застосування блеоміцину у педіатричній практиці, препарат призначають дітям лише в особливих випадках; дози розраховують залежно від площі поверхні тіла пацієнта.
--------------------	--

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Це перший ПУР

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар