

АЛЕМТУЗУМАБ

1. Алемтузумаб.

2. Кэмпас.

3. Биологические средства для таргетной терапии.

4. Алемтузумаб - генно-инженерные гуманизированные IgG1 каппа моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови. Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52, который не подвержен модуляции и экспрессируется на поверхности всех В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов, тимоцитов и макрофагов. Лизис лимфоцитов, опосредованный антителами, обусловлен фиксацией комплемента и антитело-зависимым клеточным цитотоксическим эффектом. Данный антиген обнаружен на поверхности незначительной части (менее 5%) гранулоцитов и отсутствует на эритроцитах и тромбоцитах. Алемтузумаб не повреждает стволовые кроветворные клетки и клетки-предшественники.

5. Уровень убедительности доказательств В. По препарату проведены исследования II и III фазы. Исследования II фазы являются открытыми проспективными несравнительными, включают от 36 до 93 пациентов с хроническим лимфолейкозом. В одном из исследований II фазы на 36 пациентах с В-хроническим лимфолейкозом была показана эффективность схемы флударабин+алемтузумаб (FluSam) – уровень общего ответа 83%. В другом исследовании II фазы на 93 пациентах с хроническим лимфолейкозом, ранее получавших терапию флударабином без эффекта, общий ответ на алемтузумабе составил 33%, медиана ответа 1,5 месяца, медиана прогрессирования заболевания 4,7 месяцев. В мультицентровом сравнительном рандомизированном открытом исследовании III фазы на 297 пациентах с хроническим лимфолейкозом, получавших алемтузумаб (n=149) или хлорамбуцил (n=148), была показана достоверно большая эффективность алемтузумаба в отношении прогрессирования заболевания, уровня общего ответа, времени до назначения альтернативной терапии (p=0,0001).

6. Цена за 1 флакон (30 мг/мл, 1 мл) – 12 529,67 руб.[3].

Проведенный в Нидерландах фармакоэкономический анализ показал, что по сравнению с другими возможными вариантами лечения алемтузумаб представляет собой экономически выгодное терапевтическое решение для пациентов с хроническим лимфолейкозом. Общий объем затрат, связанных с курсом терапии алемтузумабом, в Нидерландах составляет приблизительно 23 810 евро на одного пациента, если препарат назначается внутривенно, и по крайней мере на 3 035 евро меньше при подкожном введении. В аспекте экономической эффективности алемтузумаб в качестве монотерапии представляется как менее дорогостоящим, так и более эффективным, чем монотерапия ритуксимабом, которая оценивается примерно в 30 155 евро на одного пациента. СНОР (циклофосфан, доксирубицин, винкристин и преднизолон) является наименее дорогостоящей альтернативой алемтузумабу и связывается с минимальными средними затратами примерно в 7 134 евро на одного пациента. Вместе с тем, монотерапия алемтузумабом обеспечивает лучшие показатели ответа, более продолжительные ремиссии и улучшенную общую выживаемость по сравнению с СНОР.

7. При однократных в/в инфузиях 7,5, 24 и 75 мг препарата Cmax и AUC пропорционально зависят от дозы. T1/2 - 23-30 ч.

При введении в дозе 30 мг в виде в/в инфузии 3 раза в неделю пиковый и последующие уровни препарата увеличиваются в первые недели лечения, а затем, приблизительно, к 6 нед. достигают устойчивых показателей. Увеличение концентрации препарата в сыворотке соответствует значительному уменьшению выраженности лимфоцитоза, обусловленного опухолевым процессом. У больных с исходным числом лимфоцитов в крови более $30 \times 10^9/\text{л}$ пиковый и последующие уровни препарата в первые 4-5 нед лечения существенно ниже по сравнению с больными с числом лимфоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$, что свидетельствует о том, что повышенное число малигнизированных лимфоцитов представляет собой пул клеток крови, в котором накапливается препарат. При снижении лимфоцитоза данный пул элиминируется, что приводит к увеличению Cmin и Cmax препарата в сыворотке. Индивидуальная вариабельность фармакокинетических свойств, вероятно, отчасти обусловлена различием в опухолевой массе.

8. Хронический лимфолейкоз.

9. Гиперчувствительность (в т.ч. к мышинным белкам), острый или обострение хронического системного инфекционного процесса, ВИЧ-инфекция, сопутствующие опухоли, требующие лечения, беременность, период лактации.

10. Улучшение общего состояния, исчезновение симптомов, связанных с заболеванием, уменьшение размеров селезенки, печени, исчезновение анемии и тромбоцитопении, требовавших переливания крови и ее компонентов, частота общего ответа, частота полной ремиссии, частота общей и безрецидивной выживаемости, медиана прогрессирования заболевания.

11. Вводится в/в инфузионно, в течение не менее 2 ч.

В первую неделю лечения назначают в возрастающих дозах - 3 мг - в 1-й день, 10 мг - во 2-й день и 30 мг в 3-й день при условии хорошей переносимости каждой дозы. Далее - 30 мг в день 3 раза в неделю (через день). Максимальная продолжительность лечения - 12 нед. У большинства больных увеличение дозы препарата до 30 мг может быть осуществлено в течение 3-7 дней. Однако при развитии тяжелых побочных реакций (снижение АД, озноб, лихорадка или бронхоспазм) как при дозе 3 мг, так и 10 мг, следующая

суточная доза препарата должна быть такой же и не должна увеличиваться до тех пор, пока переносимость препарата не станет удовлетворительной.

В большинстве случаев максимальный ответ на лечение достигается при применении препарата в течение 4-12 нед. После достижения всех лабораторных и клинических признаков полной ремиссии терапию прекращают при продолжающемся наблюдении за состоянием больного. При улучшении состояния больного (т.е. получении частичной ремиссии или стабилизации) и дальнейшем достижении плато без признаков улучшения в течение 4 нед. и более, терапию прекращают при продолжающемся наблюдении за состоянием больного. Лечение также должно быть прекращено при наличии признаков прогрессирования заболевания.

При развитии тяжелой инфекции или выраженных признаках гематологической токсичности лечение прекращают до их исчезновения. Рекомендуется прервать терапию при снижении числа тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ или снижении абсолютного числа нейтрофилов менее $0,25 \times 10^9/\text{л}$. Терапия может быть продолжена после купирования инфекции или исчезновения токсических явлений. Рекомендации по изменению дозы препарата при развитии в процессе терапии гематотоксичности (тромбоциты менее $25 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное число нейтрофилов $0,25 \times 10^9/\text{л}$): первый случай возникновения – после исчезновения признаков гематотоксичности возобновляют лечение в дозе 30 мг, второй случай возникновения – после исчезновения признаков гематотоксичности лечение возобновляют в дозе 10 мг. При прекращении терапии более чем на 7 дней возобновление терапии осуществляется в режиме постепенного увеличения дозы. Третий случай возникновения – лечение прекращают.

12. Больные получали повторяющиеся введения однократных доз препарата до суммарной дозы 240 мг. В подобных случаях частота снижения АД, лихорадки, анемии 3-4 ст. по классификации NCI может быть выше. Лечение: прекращение введения препарата и проведение поддерживающей терапии. Специфический антидот неизвестен.

13. Препарат следует применять под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Содержимого ампулы следует добавить к 100 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы через стерильный безволоконный фильтр с размером пор 5 микрон.

Больным следует проводить премедикацию антигистаминными и анальгезирующими лекарственными средствами перед введением первой дозы (за 30 мин), при каждом увеличении дозы и по клиническим показаниям при последующих инфузиях. Рекомендуемая премедикация: 50 мг дифенгидрамина и 500 мг парацетамола. В случаях прекращения увеличения дозы препарата для предотвращения развития реакций, связанных с инфузией, целесообразно проводить премедикацию 200 мг гидрокортизона в/в.

К остро развивающимся побочным реакциям, которые могут возникать в результате высвобождения цитокинов во время начального увеличения дозы препарата, относятся: снижение АД, озноб, лихорадка, одышка и сыпь. При их умеренной и значительной выраженности введение препарата следует продолжить в уменьшенной дозе, предшествующей ее увеличению, с проведением необходимой премедикации до удовлетворительной переносимости каждой вводимой дозы. При прекращении терапии более чем на 7 дней, возобновление введения должно осуществляться в режиме постепенного увеличения дозы, как при начале терапии.

Выраженное снижение числа лимфоцитов, как ожидаемый фармакологический эффект препарата, может быть длительным и наблюдается у всех больных. Число CD4 и CD8 лимфоцитов начинает увеличиваться после прекращения лечения, но может не вернуться к исходному уровню в течение 1 года и более. В связи с этим возрастает риск развития оппортунистических инфекций. Поэтому во время терапии и в течение не менее 2 мес. после прекращения лечения рекомендуется назначение соответствующих антибактериальных препаратов для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, а также эффективных пероральных препаратов для лечения герпеса. При развитии выраженной и тяжело протекающей инфекции необходимо прекратить лечение до исчезновения данного осложнения с последующим возобновлением.

Преходящая нейтропения 3 и 4 ст. (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается очень часто на 5-8 нед. после начала лечения. Преходящая тромбоцитопения 3 и 4 ст. (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) отмечается очень часто в течение первых 2 нед. терапии, в дальнейшем у большинства больных ее тяжесть уменьшается. Необходимо контролировать гематологические показатели в эти сроки, при развитии выраженной гематотоксичности лечение следует прекратить и продолжить после исчезновения признаков гематотоксичности.

В повседневной клинической практике не предусмотрен регулярный систематический контроль экспрессии CD52. Однако при решении вопроса о проведении повторного лечения целесообразно подтвердить наличие экспрессии CD52.

Беременным женщинам работать с препаратом запрещено.

При приготовлении и использовании раствора необходимо соблюдать осторожность. Для предотвращения риска воздействия препарата на организм в случае разбивания флакона или проливания раствора рекомендуется использование латексных перчаток и защитных очков.

Следует соблюдать необходимые правила использования и уничтожения препарата. Неиспользованный препарат может быть утилизирован сжиганием.

Не содержит консервантов, обладающих противомикробной активностью. Препарат следует использовать непосредственно после растворения или при хранении в течение 8 ч при температуре 15-30 град.С.

14. Специальные исследования влияния возраста на эффективность и токсичность препарата не проводились. В целом, пожилые больные (в возрасте старше 65 лет) переносят цитотоксическую терапию хуже по сравнению с лицами молодого возраста. В связи с тем, что хронический лимфолейкоз встречается преимущественно в пожилом возрасте, больные данной возрастной группы должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

Исследования эффективности и безопасности применения у детей и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились, в связи с чем, применение препарата у данной категории больных не рекомендуется, за исключением, случаев, когда ожидаемая польза превосходит потенциальный риск.

Мужчинам и женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии.

Препарат противопоказан во время беременности. Известно, что человеческие IgG проникают через плацентарный барьер; препарат также проникает через плацентарный барьер, в связи с чем может потенциально снижать уровень В- и Т-лимфоцитов плода. Исследование репродуктивной функции животных не проводились.

Не известно выделяется ли препарат с грудным молоком. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения и не менее чем в течение 4 недель после терапии.

Влияние терапии на способность пациентов водить автомобиль или работать с механизмами не изучалось. Однако следует соблюдать осторожность в связи с описанными случаями спутанности сознания и сонливости.

15. Более чем у 80% больных могут развиваться побочные реакции; наиболее частые известные побочные реакции наблюдаются в течение первой недели терапии.

Реакции, связанные с инфузией: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, снижение АД, повышенная утомляемость, сыпь, крапивница, диспноэ, головная боль, зуд, диарея. Большинство перечисленных реакций выражены слабо и умеренно. Остро развивающиеся реакции, связанные с инфузией, обычно возникают в течение первой недели терапии и в последующем практически полностью исчезают. Тяжелые реакции на введение препарата (3 и 4 ст. по классификации Национального Института рака (NCI) США) после первой недели терапии наблюдаются нечасто. Данные симптомы могут быть предотвращены или их выраженность может быть снижена за счет премедикации и режима увеличения дозы препарата.

Инфекции: тяжелые инфекции (3 и 4 ст. по классификации NCI) в т.ч. очень часто - пневмония с развитием сепсиса и генерализованная герпетическая инфекция. Часто оппортунистические инфекции (пневмоцистная и аспергиллезная пневмонии и инфекции, вызванные ЦМВ и вирусом Herpes zoster). Имеются немногочисленные сообщения о развитии риноцеребрального мукомикоза. Инфекции, вызванные *Pneumocystis Carinii* и *Herpes zoster* наблюдались только у больных, не получавших профилактической антибактериальной терапии.

Гематологические реакции: выраженная кровоточивость, панцитопения 3 и 4 ст. выраженности (Гемоглобин - менее 80 г/л, лейкоциты - менее 2×10^9 /л, тромбоциты – менее 50×10^9 /л), положительная проба Кумбса. На настоящий момент о случаях развития у больных клинически значимого гемолиза не сообщалось.

Сообщалось о развитии у 1 больного идиопатической тромбоцитопенической пурпуры с летальным исходом.

Местные реакции наблюдаются часто, нечасто – кровоизлияние, дерматит и боль в месте введения.

Общие реакции: озноб, лихорадка, повышенная утомляемость, анорексия, боль в поясничной области, нейтропеническая лихорадка, боль в груди, отек слизистой оболочки полости рта, астения, недомогание, гриппоподобный синдром, ощущение жара, обморок, периферические отеки, боль в ногах, аллергические реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы – снижение или повышение АД, тахикардия, ангиоспазм, гиперемия лица, сердцебиение, возможны ишемия периферических сосудов, брадикардия, изменения на ЭКГ, аритмия (в т.ч. наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, остановка сердца.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, потеря вкуса, тремор, гипестезия, головокружение, гиперкинезия, конъюнктивит, парестезия, спутанность сознания, тревога, сонливость, депрессия, бессонница, нарушение походки, энцефалопатия, дистония, гиперестезия, повышение внутричерепного давления, потеря слуха, звон в ушах, извращение вкуса, нейропатия, нервозность, нарушение мышления, деперсонализация, расстройства личности, импотенция.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, диарея, боль в животе, кровотечения, стоматит, мукозит, нарушение функции печени, запор, диспепсия, язвенный стоматит, метеоризм, гастроэнтерит, гингивит, отрыжка, икота, сухость во рту, язвы слизистых оболочек кишечника, язвенный гингивит.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, лейкопения, лимфопения, пурпура, аплазия костного мозга, снижение гемоглобина, ДВС-синдром, гемолитическая анемия, угнетение костно-мозгового кроветворения, носовые, десневые кровотечения, изменения показателей крови.

Со стороны обмена веществ: гипонатриемия, дегидратация, снижение массы тела, гипокальциемия, жажда; обострение течения сахарного диабета, периорбитальные отеки, гипокалиемия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: оссалгия, артралгия, миалгия.

Со стороны дыхательной системы: пневмония, одышка; пневмонит, бронхоспазм, синусит, кашель, гипоксия, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, кровохарканье; ларингит, ринит, раздражение глотки, плевральный выпот, ослабление дыхания, затруднение дыхания, респираторные заболевания, инфильтрация легочной ткани.

Со стороны кожных покровов: крапивница, кожная сыпь, зуд кожи, повышенная потливость, эритематозная, буллезная сыпь.

Со стороны мочевыделительной системы: инфекции мочевыводящих путей нарушение функции почек, полиурия, гематурия, недержание мочи, олигурия.

Инфекции: сепсис, простой герпес, цитомегаловирусная-инфекция, инфекция, вызванная *Pneumocystis carinii*, кандидамикоз, опоясывающий герпес, грибковая инфекция, абсцессы, другая вирусная, бактериальная инфекция.

Прочие: лимфомоподобный синдром.

16. Исследования взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводились. Клинически значимые взаимодействия неизвестны. Однако рекомендуемый интервал между введением препарата и другими химиотерапевтическими лекарственными средствами должен составлять не менее 3 недель.

Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, больным не рекомендуется применение живых вирусных вакцин в течение, по крайней мере, 12 месяцев после терапии. Возможность формирования первичного или вторичного гуморального ответа после использования вакцин не исследовалась. Для приготовления раствора данного препарата не должны применяться другие растворы, помимо указанных в режиме дозирования. Не следует смешивать раствор с другими растворами лекарственных средств и вводить их одновременно через одну инфузионную систему. Несовместимость с другими препаратами неизвестна.

17. Не применяется.

18. Пациента информируют о режиме приема препарата, дозировании, длительности использования лекарства и возможных осложнениях. Пациентов детородного возраста информируют о необходимости использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение 6 месяцев после окончания терапии. Кормящих женщин необходимо информировать о необходимости прекращения грудного вскармливания во время лечения и не менее чем в течение 4 недель после терапии.

Пациентов, управляющих автомобилем или работающих с другими механизмами, следует информировать о соблюдении осторожности в связи с описанными случаями спутанности сознания и сонливости.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл 3 мл, 30 мг/мл 1 мл.

Фирмы: Шеринг АГ, Германия; Берингер Ингельхайм Фарма КГ, Германия.

21. Хранить в защищенном от света месте, при температуре 2-8 °С (не замораживать). Препарат следует использовать непосредственно после растворения или в течение 8 ч при температуре 15-30 °С. Указанные характеристики препарата имеют силу только при приготовлении раствора в стерильных условиях и его защите от света. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.