



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

24.12.2024 № ОДЧ - 1475/24

На № _____ от _____

Об образовательных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Колумви® (Глофитамаб)



2615716

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств образовательные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные АО «Рош-Москва» в качестве дополнительных мер минимизации возможных рисков, связанных с применением лекарственного препарата Колумви® (МНН – Глофитамаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2.5 мг, 10 мг.

- Приложение:
1. Руководство для специалистов системы здравоохранения на 9 л. в 1 экз.
 2. Карточка-памятка для пациента на 2 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко

Колумви (глофитамаб)

Важная информация по безопасности для минимизации риска транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли, неврологической токсичности, включая синдром нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), и напоминание о карточке-памятке для пациента

Для специалистов системы здравоохранения

Важная информация по безопасности

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли является важным идентифицированным риском для глофитамаба, наряду с синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ). Данное руководство предназначено для предоставления информации об управлении риском транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли.

Если Вы назначаете препарат Колумви, заполняйте соответствующую контактную информацию и выдавайте карточку-памятку для пациента всем пациентам, получающим лечение глофитамабом, чтобы проинформировать их о симптомах СВЦ и необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов СВЦ. Пациентам также следует всегда иметь при себе карточку-памятку для пациента и показывать ее всем участвующим в лечении медицинским работникам.

Контакты для получения копий карточки-памятки для пациента: +7 (495) 229 29 99, или загрузите карточку на сайте www.roche.ru в соответствующем разделе для препарата Колумви® (глофитамаб).

Дополнительная информация представлена в Общей Характеристике Лекарственного Препарата Колумви на сайте www.roche.ru в соответствующем разделе для препарата Колумви® (глофитамаб).

Более подробная информация о тактике при транзиторном усугублении клинических проявлений опухоли представлена в следующих разделах:

Содержание

1. Что из себя представляет глوفитамаб?	4
2. Важные идентифицированные риски, связанные с применением глوفитамаба	4
3. Руководство по минимизации риска неврологической токсичности, включая ICANS	4
3.1 Что такое неврологическая токсичность, включая ICANS?	4
3.2 Шкала оценки ICANS	5
3.3 Неврологическая токсичность, включая ICANS, и терапия глوفитамабом	6
4. Руководство по минимизации риска транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли	8
4.1 Что такое транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли?	8
4.2 Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли и глوفитамаб	8
4.3 Наблюдение за пациентами.....	8
5. Литературные источники	9

1. Что из себя представляет глофитамаб?

Глофитамаб – это гуманизированное Т-клеточно-зависимое биспецифическое моноклональное антитело «2:1», которое связывается с рецептором CD20 на поверхности В-клеток через два антигенсвязывающих (Fab) домена и с субъединицей эpsilon (CD3) Т-клеточного рецепторного комплекса на поверхности Т-лимфоцитов человека через один Fab домен. Эта молекула образована на основе изотипа IgG1 человека, но содержит часть кристаллизующегося фрагмента (Fc), лишенную Fc-гамма рецептора (FcγR) и способности связываться с комплементом (C1q).

2. Важные идентифицированные риски, связанные с применением глофитамаба

- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)*
- Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли
- Серьезные инфекции
- Неврологическая токсичность, включая ICANS

*Информация о возникновении, профилактике и лечении СВЦ при применении глофитамаба представлена в Общей характеристике лекарственного препарата для глофитамаба. Медицинские работники осведомлены о риске СВЦ, однако признаки/симптомы СВЦ могут быть не совсем понятны пациентам (см. напоминание о карточке-памятке для пациента на стр. 2).

3. Руководство по минимизации риска неврологической токсичности, включая ICANS

3.1 Что такое неврологическая токсичность, включая ICANS?

Неврологическая токсичность – это частое осложнение CAR (химерный антигенный рецептор) Т-клеточной терапии и лечения биспецифическими антителами (Lee et al. 2019; Crombie et al. 2024). Явления неврологической токсичности обычно оценивались в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений (CTCAE), а также критериями Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT), которые были разработаны для описания неврологического синдрома, связанного с иммунными эффекторными клетками (Crombie et al. 2024). Неврологическая токсичность, связанная с терапией биспецифическими антителами, встречается реже и, как правило, имеет более низкий уровень, чем при CAR Т-клеточной терапии (Crombie et al. 2024). Кроме того, неврологические проявления токсичности, наблюдавшиеся в клинических исследованиях биспецифических антител, часто клинически отличались от синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICAN), и чаще всего заключались в головной боли и головокружении (Crombie et al. 2024).

ICANS - это заболевание, характеризующееся патологическим процессом в центральной нервной системе после любой иммунной терапии, которая приводит к активации или вовлечению эндогенных или введенных Т-клеток и/или других иммунных эффекторных клеток (Lee et al. 2019). Хотя симптомы могут быть более разнообразными, чем при синдроме выброса цитокинов (СВЦ), у многих пациентов с нейротоксичностью наблюдается стереотипное развитие определенного набора симптомов. Самые ранние признаки ICANS могут проявляться в виде делирия, энцефалопатии, афазии, вялости, затруднения концентрации внимания, возбуждения, тремора, судорог и, в редких случаях, отека головного мозга. Кроме того, головная боль - это распространенное явление и не обязательно свидетельствует о нейротоксичности. Нейротоксичность, которую ранее

объединяли с СВЦ, теперь рассматривается как отдельное явление, так как время возникновения и реакция на вмешательство отличаются (Lee et al. 2019).

Несмотря на отсутствие или ограниченность доказательств циркуляции биспецифических антител к лекарственным молекулам CD3 и CD20, активированных Т-клеток или повышенного уровня провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с нейротоксичностью при применении биспецифических антител (Crombie et al. 2024), у пациентов, получающих глофитамаб, концентрация глофитамаба в СМЖ составляет от 0,1 до 0,4 %.

Неврологическая токсичность, подобная ICANS, включает бред, дисграфию, тремор, вялость и трудности с концентрацией внимания - явления, которые во всех исследованиях биспецифических антител возникали редко (1–8 %) (Crombie et al. 2024). Степень тяжести ICANS оценивается в соответствии с согласованными критериями ASTCT (Lee et al. 2019), которые описаны в таблице ниже:

3.2 Шкала оценки ICANS

Разработанные Американским обществом трансплантологии и клеточной терапии Единые критерии классификации ICANS у взрослых

Домен нейротоксичности	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Оценка ICE ^a	7–9	3–6	0–2	0 (пациент не в сознании и оценка ICE невозможна)
Угнетенный уровень сознания ^b	Пробуждается спонтанно	Пробуждается от голоса	Пробуждается только от тактильных раздражителей	Пациент не пробуждается или для пробуждения необходимы сильные или повторяющиеся тактильные стимулы Ступор или кома
Судороги	Н/П	Н/П	Любой клинический фокальный или генерализованный припадок, который быстро проходит, или неконвульсивные припадки на ЭЭГ, которые проходят после вмешательства	Представляющий угрозу для жизни продолжительный припадок (5 мин); или повторяющиеся клинический приступ или вспышка повышенной электрической активности без возвращения к исходному уровню в промежутках.
Двигательные изменения ^c	Н/П	Н/П	Н/П	Глубокая очаговая двигательная слабость, например, гемипарез или парапарез
Повышение ВЧД/отек головного мозга	Н/П	Н/П	Очаговый/локальный отек по данным нейровизуализации ^d	Диффузный отек головного мозга по данным нейровизуализации; дещеребрационная или декортикационная поза; или поражение черепно-мозговых нервов

NCI CTCAE в. 5.0 – Общие терминологические критерии для нежелательных явлений Национального института рака, версия 5.0; ЭЭГ – электроэнцефалография; ICANS - синдром нейротоксичности, связанный с

Руководство по глофитамабу для специалистов системы здравоохранения, версия 1.0.1

иммунными эффекторными клетками; ICE – энцефалопатия, связанная с иммунными эффекторными клетками; ВЧД - внутричерепное давление; Н/П – неприменимо. Примечание. Класс ICANS определяется по наиболее тяжелому явлению (оценка ICE, уровень сознания, судороги, двигательные проявления, повышение ВЧД/отек головного мозга), не связанному ни с какой другой причиной; например, пациента с оценкой ICE 3, у которого произошел генерализованный судорожный припадок, считают имеющим ICANS 3-й степени.

^a У пациента с оценкой ICE 0 может быть ICANS 3-й степени, если пациент находится в сознании, но у него тотальная афазия. Тем не менее при оценке ICE 0 состояние пациента может оцениваться как ICANS 4-й степени, если пациент не в сознании.

^b Угнетение сознания не должно быть связано с какой-либо другой причиной (например, пациент не получал седативных препаратов).

^c Тремор и миоклональные судороги, связанные с терапией иммунными эффекторными клетками, могут оцениваться по СТСАЕ версии 5.0, но это не влияет на оценку по критериям ICANS.

^d Внутричерепное кровоизлияние с сопутствующим отеком или без него не считается признаком нейротоксичности и не учитывается при оценке по критериям ICANS. Для этого используют NCI СТСАЕ в. 5.0.

3.3 Неврологическая токсичность, включая ICANS, и терапия глюкофитамабом

После применения глюкофитамаба пациенты должны находиться под наблюдением для исключения признаков и симптомов неврологической токсичности, включая ICANS. Раннее выявление симптомов важно для своевременного принятия мер для предотвращения СВЦ и неврологической токсичности, включая ICANS. Для снижения риска тяжелой формы СВЦ необходимо проводить поддерживающую терапию, и крайне важно рано начать лечение. Рекомендации по лечению в случае развития неврологической токсичности, включая ICANS, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 Указания по лечению неврологической токсичности^a, включая ICANS^b

Степень тяжести ^{a,b}	Действия
1-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжать инфузии препарата Колумви и отслеживать симптомы неврологической токсичности. • В случае возникновения ICANS 1-й степени тяжести,^b рассмотреть возможность однократного применения дексаметазона в дозе 10 мг, если пациент не получает другие глюкокортикостероиды.
2-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать инфузии препарата Колумви до того момента, пока симптомы неврологической токсичности не ослабнут до 1-й степени тяжести или до исходного уровня.^{c,d} • Назначить симптоматическое лечение и рассмотреть возможность консультации у невролога и неврологического обследования. • В случае возникновения ICANS 2-й степени тяжести,^b вводить дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно каждые 12 часов при отсутствии лечения другими глюкокортикостероидами, до ослабления симптомов до 1-й степени тяжести, затем постепенно снижать дозу.
3-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать инфузии препарата Колумви до того момента, пока симптомы неврологической токсичности не ослабнут до 1-й степени тяжести или до исходного уровня, по меньшей мере на 7 дней.^{d,c} • При развитии неврологических явлений 3-й степени тяжести длительностью более 7 дней рассмотреть возможность полной отмены препарата Колумви. • Назначить симптоматическое лечение, которое может включать интенсивную терапию, и рассмотреть возможность консультации у невролога и неврологического обследования.

Степень тяжести ^{a,b}	Действия
	<ul style="list-style-type: none"> В случае возникновения ICANS 3-й степени тяжести,^b вводить дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно каждые 6 часов при отсутствии лечения другими глюкокортикостероидами, до ослабления симптомов до 1-й степени, затем постепенно снижать дозу. Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных препаратов в целях профилактики судорог до разрешения ICANS. Применять противосудорожные препараты в целях купирования судорог по мере необходимости.
4-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> Полностью отменить препарат Колумви. Назначить симптоматическое лечение, которое может включать интенсивную терапию, и рассмотреть возможность консультации у невролога и неврологического обследования. В случае возникновения ICANS 4-й степени тяжести,^b вводить дексаметазон в дозе 10 мг внутривенно каждые 6 часов при отсутствии лечения другими глюкокортикостероидами, до ослабления симптомов до 1-й степени, затем постепенно снижать дозу. Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных препаратов в целях профилактики судорог до разрешения ICANS. Применять противосудорожные препараты в целях купирования судорог по мере необходимости.

^a Критерии гармонизированной классификации ASTCT.

^c Перед принятием решения об отмене препарата Колумви Степень тяжести неврологической токсичности основана на Общих терминологических критериях для оценки нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI-CTCAE), версия 4.03.

^b следует обратить внимание на тип неврологической токсичности.

^d Указания по возобновлению введения препарата Колумви после задержки введения приведены в разделе «Задержка введения или пропуск дозы».

^e Перед возобновлением инфузий препарата Колумви следует оценить соотношение «польза - риск».

4. Руководство по минимизации риска транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли

4.1 Что такое транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли?

При применении некоторых противоопухолевых препаратов (например, иммуномодулирующих средств, терапии, активирующей Т-лимфоциты, ингибиторов контрольных точек),^{1,2,3,4,5} механизм действия которых включает перенаправление иммунного ответа на уничтожение опухоли, что приводит к активации и направленной миграции иммунных клеток в участки опухоли, сообщалось о транзиторном усугублении клинических проявлений опухоли. В популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной агрессивной НХЛ поступали нечастые сообщения о транзиторном усугублении клинических проявлений опухоли после применения иммуномодулирующих средств^{2,3,4,5}.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли обычно сопровождается местной реакцией с такими клиническими проявлениями, как болезненность в области опухоли, увеличение объема пораженных опухолью тканей, отек или воспаление, обычно во время первых циклов лечения. Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли - это явление, вызванное притоком иммунных клеток в ответ на лечение глофитамабом. Псевдопрогрессирование опухоли – это преимущественно рентгенологический диагноз, в отличие от клинических симптомов, которые возникают при транзиторном усугублении клинических проявлений опухоли (Taleb 2019).¹

В зависимости от размера и анатомической локализации опухоли, явления, связанные с транзиторным усугублением клинических проявлений опухоли, могут привести к объемному воздействию на окружающие ткани, что может приводить к нарушению функции органа, например, к одышке в результате сдавления дыхательных путей, к появлению плеврального или перикардального выпота, а также к кровотечению или перфорации, если затронуты крупные кровеносные сосуды или области усиленной васкуляризации.

4.2 Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли и глофитамаб

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли сопровождалось болезненным поражением лимфатических узлов головы и шеи, а также поражением лимфатических узлов грудной клетки с одышкой из-за образования плеврального выпота. Во время цикла 1 сообщалось о транзиторном усугублении клинических проявлений опухоли, а после цикла 2 случаев транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли зарегистрировано не было. Медиана длительности составляла 3,5 дня (диапазон: от 1 до 35 дней).

4.3 Наблюдение за пациентами

Риск серьезных последствий наиболее высок у пациентов с опухолями в критических анатомических областях, так как при транзиторном усугублении клинических проявлений опухоли возможно поражение окружающих структур. Поэтому до начала лечения важно оценить объем опухолевого поражения при лимфоме, чтобы спрогнозировать возможный спектр клинических проявлений транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли после применения глофитамаба.

Необходимо тщательно следить за состоянием пациентов с опухолями с поражением жизненно-важных анатомических областей (например, крупных сосудов, трахеобронхиального дерева и верхних дыхательных путей, сердца и перикарда) для исключения транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли. У таких пациентов может быть целесообразно рассмотрение или планирование профилактических или интервенционных мер до начала лечения препаратом.

Может потребоваться активный мониторинг показателей жизненно важных функций, физиологических параметров или профилактические меры (например, трахеостомия).

В зависимости от клинических проявлений транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли может потребоваться дальнейшее медикаментозное и/или хирургическое лечение (например, применение противовоспалительных препаратов, обеспечение проходимости дыхательных путей, декомпрессия, трахеостомия, стентирование, длительная госпитализация).

Сообщение о нежелательных явлениях

Руководство по глофитамабу для специалистов системы здравоохранения, версия 1.0.1

Важно сообщать о возникновении нежелательных явлений после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет проводить непрерывный контроль соотношения «польза-риск» при применении лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

По всем вопросам, связанным с препаратом Колумви, обращайтесь в компанию АО «Рош-Москва»:

АО «Рош-Москва»

Телефон: +7 (495) 229 29 99, Факс: +7 (495) 229 79 99;

e-mail: moscow.ds@roche.ru (для сообщения о нежелательных явлениях);

e-mail: moscow.medinfo@roche.ru (для получения медицинской информации по препарату);

Форма обратной связи на сайте: www.roche.ru

5. Литературные источники

- 1.. Taleb BA. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs* 2019;30(9):953-958.
2. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24:5343–49.
3. Chanan-Khan AA, Whitworth A, Bangia N, et al. Lenalidomide-associated tumor flare reaction is manageable in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:4851–52.
4. Chanan-Khan A, Miller KC, Takeshita K et al. Results of a phase 1 clinical trial of thalidomide in combination with fludarabine as initial therapy for patients with treatment-requiring chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2005;106:3348–52.
5. Corazzelli G, De Filippi R, Capobianco G, et al. Tumor flare reactions and response to lenalidomide in patients with refractory classic Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010 Jan;85(1):87–90. doi: 10.1002/ajh.21571. PMID: 20029955.
6. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3xCD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024;143:1565-1575.



Важная информация по безопасности для пациентов, получающих препарат Колумви (глофитамаб)

Карточка-памятка для пациента

- Держите эту карточку при себе на протяжении всего лечения препаратом Колумви (глофитамаб).
- Показывайте эту карточку врачам, принимающим участие в Вашем лечении.

<сложить здесь>

Информация для пациента

Свяжитесь с врачом или немедленно обратитесь за **медицинской помощью**, при появлении **любого** из перечисленных симптомов:

- Повышение температуры (38 °C или выше)
- Тахикардия (Учащенное сердцебиение)
- Озноб
- Одышка
- Чувство головокружения или слабость
- Спутанность сознания
- Сонливость
- Измененное состояние сознания

Любой из этих симптомов может быть связан с **синдромом высвобождения цитокинов и нейротоксичностью**, которые требуют немедленного обращения за медицинской помощью.

Синдром высвобождения цитокинов

- это группа симптомов, вызванных небольшими белками, цитокинами, которые образуются при воспалении.
- может возникать при лечении препаратом Колумви (глофитамаб).

Информация для лечащего врача

Этот пациент получает лечение препаратом Колумви (глофитамаб). **Данный препарат может вызвать синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS).**

- Пациент должен быть незамедлительно осмотрен, и для купирования симптомов должно быть назначено лечение.
- Подробные сведения о мерах, которые должны быть предприняты при подозрении на СВЦ, описаны в разделе 4.8 Нежелательные реакции.
- **По возможности свяжитесь с врачом, назначившим препарат - возможно нужно будет скорректировать следующую инфузию препарата Колумви (глофитамаб).**

Контактная информация

Имя пациента:

ФИО врача, назначившего препарат:

Телефон врача, назначившего препарат:

Дата начала применения препарата Колумви (глофитамаб):

Дополнительная информация о препарате Колумви (глофитамаб), представлена в Общей Характеристике Лекарственного Препарата Колумви на сайте www.roche.ru в соответствующем разделе для препарата Колумви® (глофитамаб).

По всем вопросам, связанным с препаратом Колумви, обращайтесь в компанию АО "Рош-Москва":
Телефон: +7 (495) 229 29 99, Факс: +7 (495) 229 79 99;
e-mail: moscow.ds@roche.ru (для сообщения о нежелательных явлениях);
e-mail: moscow.medinfo@roche.ru (для получения медицинской информации по препарату);
Форма обратной связи на сайте: www.roche.ru