



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

15.07.2024 № 024-755/24

На № _____ от _____



2595419

Специалистам системы
здравоохранения

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Лансумио®
(мосунетузумаб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения письмо АО «Рош-Москва» с новой информацией по безопасности лекарственного препарата Лансумио® (МНН – Мосунетузумаб).

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко



03 июля 2024 г.

Письмо-обращение к специалистам системы здравоохранения:

ЛАНСУМИО (мосунетузумаб):

Новые важные идентифицированные риски развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и неврологической токсичности, включая синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), с соответствующими мерами по минимизации рисков

Уважаемые специалисты системы здравоохранения,

Компания АО «Рош-Москва» по согласованию с Росздравнадзором информирует Вас о следующем:

Краткий обзор

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) и неврологическая токсичность, включая синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), являются двумя новыми важными идентифицированными рисками для препарата ЛАНСУМИО, которые требуют соответствующих мер по минимизации рисков.

ГЛГ представляет собой жизнеугрожающий синдром, в связи с чем раннее выявление и своевременное лечение имеют исключительно важное значение. ГЛГ, включая ГЛГ-подобный синдром, связанный с иммунными эффекторными клетками (ИЭК-ГС), может напоминать тяжелый синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), но он характеризуется клиническими отличиями, включая более позднее начало по сравнению с СВЦ, быстрое повышение уровня ферритина и различия в цитокиновом профиле. При любом подозрении на ГЛГ следует прекратить инфузии препарата ЛАНСУМИО и начать лечение в соответствии с действующими практическими рекомендациями, например ([Hines et al. 2023](#)).

После введения препарата ЛАНСУМИО следует отслеживать состояние пациентов на предмет признаков и симптомов неврологической токсичности, включая ICANS. Специалист, назначающий лечение, должен проинформировать пациента о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью при возникновении признаков или симптомов после введения препарата ЛАНСУМИО. При развитии ICANS может потребоваться лечение глюкокортикостероидами, неседативными противосудорожными препаратами, поддерживающая терапия и консультация невролога. Лечение препаратом ЛАНСУМИО следует прервать или прекратить в зависимости от степени тяжести ICANS.

Исходная информация о проблемах, связанных с безопасностью

Препарат ЛАНСУМИО представляет собой полноразмерное полностью гуманизированное биспецифическое анти-CD20хCD3 Т-клеточно-зависимое антитело иммуноглобулина G1 (IgG1), предназначенное для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или



рефрактерной фолликулярной лимфомой (ФЛ), которые ранее получили как минимум две линии системной терапии.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) представляет собой тяжелый гипервоспалительный синдром, обусловленный патологической активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, что при отсутствии должного лечения приводит к цитокиновому шторму и повреждению органов. У взрослых пациентов распространенным пусковым механизмом ГЛГ являются инфекции и злокачественные опухоли, а лимфомы представляют собой наиболее часто встречающийся пусковой механизм связанного со злокачественными опухолями ГЛГ, частота новых случаев которого среди пациентов с лимфомой составляет 1-20 % (Wang et al. 2017). ГЛГ, вызванный методами лечения, активирующими Т-клетки, также называемый ГЛГ-подобный синдром, связанный с иммунными эффекторными клетками (ИЭК-ГС), представляет собой неожиданно развивающуюся токсичность, связанную с жизнеугрожающими осложнениями, при которых крайне важное значение имеют раннее выявление и своевременное лечение. В ходе клинических испытаний препарата ЛАНСУМИО и в рамках программ благотворительно-испытательного применения были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с ГЛГ, включая летальные исходы, которые наблюдались на фоне прогрессирования заболевания и развития инфекций. Частота развития ГЛГ в клинических исследованиях и применения в рамках программы применения незарегистрированного препарата из соображений гуманности составляет 0,7 % (7 случаев/1052 пациента). ГЛГ может напоминать тяжелый СВЦ по клиническим признакам и симптомам, но может отличаться отсроченным началом, быстрым повышением уровня ферритина в сыворотке крови и различиями в цитокиновом профиле. Хотя симптомы могут совпадать с симптомами СВЦ, рекомендации по неотложному лечению ГЛГ отличаются от таковых при СВЦ. При любом подозрении на ГЛГ следует прекратить инфузии препарата ЛАНСУМИО и рассмотреть возможность лечения в соответствии с действующими практическими рекомендациями, например, руководящими указаниями, принятыми в медицинском учреждении, или согласованными экспертными рекомендациями Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT) (Hines et al. 2023). В согласованных рекомендациях предлагается начинать лечение анакинрой (антагонист рецептора интерлейкина-1) с глюкокортикостероидами или без них. При подозрении на ГЛГ рекомендуется консультация специалиста.

Неврологическая токсичность, включая ICANS

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), представляет собой клинический и нейропсихиатрический синдром, который может возникнуть после применения терапии, активирующей Т-клетки. У пациентов, получающих препарат ЛАНСУМИО, были зарегистрированы проявления неврологической токсичности, включая ICANS. Недавний совокупный анализ показал, что нежелательные явления, соответствующие ICANS (Lee 2019), включая тяжелые и жизнеугрожающие явления, наблюдались у 1,9 % из 1219 пациентов, участвовавших в клинических исследованиях препарата ЛАНСУМИО и программе применения незарегистрированного препарата из соображений гуманности. Проявления ICANS у пациентов, получавших препарат ЛАНСУМИО, включали спутанность сознания, делирий, нарушение внимания и когнитивные расстройства, дезориентацию, летаргию, ухудшение памяти и энцефалопатию. Большинство случаев ICANS произошло во время 1-го цикла лечения. ICANS может развиваться как на фоне синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), так и независимо от СВЦ. Лечение препаратом ЛАНСУМИО следует приостановить или прекратить в зависимости от степени тяжести ICANS, может



потребоваться лечение глюкокортикостероидами, неседативными противосудорожными препаратами, поддерживающая терапия и консультация невролога (см. таблицу ниже).

Степень тяжести ^{a,b}	Меры
Степень 1	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжать инфузии препарата Лансумио 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.
Степень 2	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать инфузии препарата Лансумио до того момента, пока симптомы неврологической токсичности не ослабнут до 1-й степени 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, затем постепенно снижать дозу.
Степень 3	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать инфузии препарата Лансумио до того момента, пока симптомы неврологической токсичности не ослабнут до 1-й степени или до исходного уровня, по меньшей мере на 7 дней.^{d,e} • При развитии неврологических явлений 3-й степени тяжести длительностью более 7 дней рассмотреть возможность полной отмены препарата Лансумио. • Назначить симптоматическое лечение, которое может включать интенсивную терапию, и рассмотреть возможность консультации у невролога и неврологического обследования. • 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.
Степень 4	<ul style="list-style-type: none"> • Полностью прекратить лечение препаратом Лансумио. • 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



	<p>дозу. Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных препаратов в целях профилактики судорог до разрешения ICANS. Применять противосудорожные препараты в целях купирования судорог по мере необходимости.</p>
--	--

а Степень тяжести неврологической токсичности на основании общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI-CTCAE), версия 4.03.

б Критерии гармонизированной классификации Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT).

с Перед принятием решения об отмене препарата Лансумио следует обратить внимание на тип неврологической токсичности.

д Указания по возобновлению введения препарата Лансумио после задержки введения приведены в разделе «Задержка введения или пропуск дозы».

е Перед возобновлением инфузий препарата Лансумио следует оценить соотношение «польза/риск».

Инструкция по медицинскому применению препарата будет соответствующим образом обновлена для внесения вышеуказанной информации.

Карточка пациента по препарату ЛАНСУМИО будет обновлена, чтобы проинформировать пациентов и лиц, осуществляющих уход, о риске развития неврологической токсичности, включая ICANS, с указанием немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов неврологической токсичности.

Соотношение «польза/риск» для препарата ЛАНСУМИО при применении по зарегистрированным показаниям остается положительным.

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Контактная информация

Контактная информация Росздравнадзора:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Контактная информация компании:

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

e-mail: moscow.reception@roche.com



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

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

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

Форма обратной связи на сайте: www.roche.ru

Литература:

- Crombie et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*. 2024 Apr 18;143(16):1565-1575. doi: 10.1182/blood.2023022432. PMID: 38252906.
- Hines et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2023 Jul;29(7):438.e1-438.e16. doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.006. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36906275; PMCID: PMC10330221.
- Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625-638.
- Wang H, Xiong L, Tang W, Zhou Y, Li F. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions. *Oncotarget*. 2017 Jul 14;8(35):59977-59985. doi: 10.18632/oncotarget.19230. PMID: 28938698; PMCID: PMC5601794.

С уважением,

Екатерина Фадеева

Ekatrina Fadeeva

Руководитель Отдела по научному и медицинскому взаимодействию
АО «Рош-Москва»

Сергей Королёв

Sergey Korolev

Партнер по безопасности лекарственных средств для пациентов

АО «Рош-Москва»

Адрес: АО «Рош-Москва» (официальный дистрибьютор компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»).

107045, Москва, Трубная площадь, дом 2, помещение I, этаж 1, комната 42

Рабочий телефон: +7 495 229 29 99;

Факс: +7 495 229 79 99

Электронная почта: moscow.ds@roche.com;