

Сучасні підходи до лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей і дорослих

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) є найпоширенішим онкогематологічним захворюванням у дітей і складає значну частку серед лейкемій у дорослих. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні ГЛЛ у дітей, де рівень виживаності сягає 90%, результати терапії у дорослих залишаються незадовільними. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань: підведення підсумків 2023 року» (15-16 грудня 2023 року) проведено секцію, присвячену ГЛЛ. Її модератором став Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Експерти галузі – Михайло Васильович Адиров, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» ВП Лікарня Святого Миколая та Юрій Степанович Кароль, кандидат медичних наук, завідувач відділення гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», провідний лікар-гематолог клініки гематології «Доктор Смарт», – розглянули сучасні досягнення в лікуванні ГЛЛ.

Рекомендації щодо лікування ГЛЛ



Михайло Адиров

– ГЛЛ – злоякісне захворювання крові, яке виникає внаслідок клональної проліферації незрілих попередників лімфоїдних клітин. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні дітей з ГЛЛ, виживаність дорослих пацієнтів залишається незадовільною. Тому оптимізація терапевтичних підходів при ГЛЛ є актуальною проблемою сучасної онкогематології. Зокрема, протоколи лікування ГЛЛ у дітей можуть бути успішно екстрапольовані на дорослих пацієнтів. ГЛЛ є генетично гетерогенним захворюванням, яке включає множинні біологічні підтипи з різним прогнозом, тому застосування уніфікованих протоколів для всіх пацієнтів без урахування індивідуальних особливостей пухлинного клону не може забезпечити оптимальних результатів. Натомість стратифікація хворих на групи ризику відповідно до генетичного профілю й адаптація інтенсивності терапії є запорукою успіху лікування.

При менеджменті пацієнтів цієї групи також важливо враховувати той факт, що існують істотні відмінності ГЛЛ у дітей і дорослих з точки зору молекулярно-генетичних характеристик. Зокрема, у дітей частіше зустрічаються сприятливі варіанти лейкемії, асоційовані з хорошим прогнозом (у 60-70% випадків). У дорослих пацієнтів зі збільшенням віку зростає частка прогностично несприятливих форм ГЛЛ з комплексними хромосомними аберраціями та химерними онкогенами. Відповідно лікування дорослих вимагає інтенсифікації режимів хіміотерапії та застосування інноваційних таргетних препаратів, про які йтиметься далі.

На сьогодні у світі існує ціла низка дослідницьких груп та кооперативних об'єднань, які займаються розробленням та оптимізацією протоколів лікування ГЛЛ у дітей. Втім, найбільшого визнання та поширення набули програми терапії, засновані на досвіді німецької групи Berlin – Frankfurt – Muenster (BFM). Ефективність BFM-подібних протоколів доведена у численних клінічних дослідженнях і підтверджена багаторічним досвідом провідних онкогематологічних центрів світу. **Водночас національні рекомендації передбачають можливість адаптації різних міжнародних протоколів до місцевих умов з метою досягнення максимальної користі для пацієнтів. Це дозволяє враховувати особливості організації медичної допомоги та доступність певних лікарських засобів у кожній країні.**

При менеджменті пацієнтів з ГЛЛ критично важливим є врахування факторів, які визначають ефективність сучасних протоколів лікування ГЛЛ. Зокрема, при веденні пацієнтів цієї групи важливим є моніторинг мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) на певних етапах індукційної терапії, а саме на 33-й та 78-й день. Досягнення МРХ менше 0,01% (або 10-4) є надійним сурогатним маркером сприятливого прогнозу та дозволяє стратифікувати пацієнтів до групи низького ризику. І навпаки, персистенція або збільшення МРХ асоціюється з високим ризиком рецидиву та потребує інтенсифікації подальшої терапії,

включно з аlogenною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. У цьому контексті порогове значення МРХ 0,01% на певних часових точках є загальновищаним стандартом, який має враховуватися при прийнятті клінічних рішень незалежно від методу детекції резидуальних лейкемічних клітин.

Ще один важливий аспект лікування ГЛЛ – індукційна терапія, яка є фундаментом для досягнення повної ремісії та визначає подальшу долю пацієнта. Сьогодні виділяють чотири основних підходи до вибору схеми індукції з урахуванням імунофенотипу бластних клітин та відповіді на ініціальну стероїдну префазу: IA, IA', IA-CPM та IA-DEXA. Зокрема, при T-клітинній ГЛЛ (T-ГЛЛ) з високою чутливістю до преднізолону рекомендується застосування дексаметазону замість стандартного препарату. Це рішення ґрунтується на результатах рандомізованого дослідження А. Моєгіске та співавт. (2016), що продемонстрували істотне покращення 5-річної загальної виживаності (майже на 10%) у пацієнтів з T-ГЛЛ, які отримували дексаметазон у фазі індукції. Втім, така заміна є доцільною лише за умови хорошої відповіді на преднізолон. Що стосується підсиленої індукційної консолідаційної терапії, вона не виявилася особливо ефективною, тому так і залишилася рандомізаційною гілкою, фактично досліджуваним лікуванням, ефективність якого не підтверджено.



Юрій Кароль

– Ключовим компонентом протоколів терапії ГЛЛ є L-аспарагіназа – бактеріальний фермент, який селективно інгібує синтез білка в лейкемічних клітинах. Перша аспарагіназа була виділена з крові морських свинок ще у 1961 році, що стало одним з визначних досягнень експериментальної онкології того часу.

Пізніше було налагоджено біотехнологічне виробництво ферменту з використанням бактерій *Escherichia coli* та *Erwinia chrysanthemi*. У 1994 році була розроблена пегільована форма аспарагінази (пегаспарагаза – Онкаспар[®], Servier), яка у 1996 отримала схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для лікування ГЛЛ.

У нещодавніх рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2023) запропоновано низку термінологічних змін, зокрема поняття «мультиагентна хіміотерапія» замінено на «мультиагентна терапія», а «інтратекальна хіміотерапія» – на «інтратекальна терапія». Проте головною інновацією є перехід на пегаспарагазу як препарат вибору першої лінії терапії ГЛЛ. Рутинне застосування нативної аспарагінази більше не рекомендується з огляду на гірший профіль безпеки та нижчу ефективність.

За сучасними настановами основою лікування ГЛЛ у дорослих залишаються протоколи групи BFM, які включають циклофосфамід, вінкрестин, метотрексат, доксорубіцин та інші цитостатики, а також преднізон. Ці режими базуються на протоколі Hoelzer, розробленому у 1991 році за результатами багатоцентрових досліджень під керівництвом професора Дітера Хелцера.

Говорячи про сучасні тенденції в терапії онкогематологічних захворювань, важливо акцентувати увагу на широкому застосуванні пегаспарагази у сучасних протоколах лікування ГЛЛ. При T-ГЛЛ схеми терапії залишаються переважно незмінними, за винятком додавання ритуксимабу та неларабіну (аналога пурину). Для рефрактерних і рецидивуючих B-клітинних ГЛЛ пропонується низка таргетних препаратів (анти-CD19, анти-CD22), які, на жаль, в Україні наразі малодоступні. Відповідно, пегаспарагаза не втрачає актуальності. Пацієнтам старшого віку (понад 65 років) рекомендовано низку протоколів, які також передбачають застосування пегаспарагази.

Переваги пегаспарагази для лікування ГЛЛ

Михайло Адиров

– Вибір оптимального протоколу хіміотерапії при ГЛЛ є критично важливим фактором, що визначає ефективність лікування та тривалу виживаність. Передусім слід відзначити, що вибір протоколу лікування ГЛЛ значно залежить від вікової категорії пацієнтів. Так, у країнах Заходу, зокрема США, протокол терапії нерідко визначається тим, в яке саме відділення потрапляє хворий, – педіатричне чи для дорослих. Ця проблема особливо актуальна для пацієнтів підліткового та молодого дорослого віку (adolescents and young adults). При потраплянні в «доросле» відділення їм часто призначають блокові режими, такі як Нурег-CVAD, тоді як в педіатричній клініці перевага віддається тривалим програмам лікування, подібним до протоколу BFM.

В українській практиці домінують саме пролонговані режими терапії ГЛЛ, серед яких провідну роль відіграє німецький протокол GMALL. Втім, цей протокол має проблемні моменти, зокрема, високі дози метотрексату, які можуть спричинити виражену токсичність у пацієнтів з порушеною функцією нирок. **Альтернативою є протокол GRAALL, який за своєю структурою та інтенсивністю дуже близький до педіатричного BFM. Більше того, GRAALL вже включений до рекомендацій NCCN, що значною мірою легітимізує його використання.**



Сергій Клименко

– Якщо проаналізувати історію впровадження протоколів лікування ГЛЛ в Україні, то можна відзначити домінуючу роль німецького протоколу GMALL. Широке застосування цієї програми терапії значною мірою було зумовлене доступністю оригінального протоколу, розробленого у 2003 році. Втім, клінічний досвід українських центрів свідчить про певні проблеми, пов'язані з високою інтенсивністю GMALL, особливо в контексті тривалої підтримуючої терапії.

Зокрема, в Центрі гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС використовується модифікований варіант GMALL, який за своєю структурою та дозовою інтенсивністю більше відповідає французькому протоколу GRAALL або британським програмам лікування ГЛЛ. Такий вибір ґрунтується на результатах клінічних досліджень і власних спостереженнях, які свідчать про кращу переносимість і нижчу токсичність вказаних режимів. Слід відзначити, що ефективна терапія ГЛЛ вимагає тривалого застосування цитостатичних препаратів у достатньо високих дозах протягом щонайменше 6-8 місяців. За таких умов використання високоінтенсивних схем, як-от класичний GMALL, може призводити до виникнення виражених гематологічних і негематологічних ускладнень. Наприклад, розвиток цитопеній або інших проявів непереносимості, що потребують редукції доз або відтермінування введень, може нівелювати початковий позитивний ефект. Відповідно доцільно віддавати перевагу менш інтенсивним, проте більш збалансованим протоколам.

*В Україні пегільована аспарагіназа зареєстрована за торговою назвою Онкаспар[®]. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції, зареєстрований профіль безпеки тощо – повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар[®]. P/n № UA/18776/01/01, наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021, зміни внесені наказом МОЗ України № 2258 від 15.12.2022.

Михайло Адиров

— 3 точки зору підтримання антилейкемічного ефекту пегаспаргаза стала революцією в лікуванні ГЛЛ і сьогодні є ключовим компонентом програм лікування. Пегаспаргаза має істотні фармакологічні переваги, зокрема пегілювання дозволяє подовжити період напіввиведення аспарагінази, забезпечуючи стабільну терапевтичну концентрацію та тривалу (до 18 днів) деплецію аспарагіну в крові. Тим самим досягається потужний антилейкемічний ефект, критично важливий саме при ГЛЛ. Крім того, кон'югація з поліетиленгліколем знижує імуногенність L-аспарагінази, запобігаючи утворенню нейтралізуючих антитіл.

Переваги пегілюваної форми аспарагінази чітко продемонстровані в дослідженні ALL NOPHO (2008). У цьому протоколі частка пацієнтів, у яких досягнута тривала (понад 18 днів) деплеція аспарагіну, була істотно вищою в групі пегаспаргази порівняно зі стандартним ферментом. Більше того, використання пегілюваної форми асоціювалося з вищою 5-річною ВБП, особливо при генетично несприятливих варіантах ГЛЛ. Таким чином, максимальна ефективність і безпека сучасних протоколів лікування ГЛЛ можуть бути досягнуті за умов застосування пегаспаргази.

Юрій Кароль

— Антинеопластичний ефект аспарагінази зумовлений селективним виснаженням позаклітинного пулу аспарагіну — амінокислоти, есенціальної для синтезу білка в лейкемічних клітинах. Однак для реалізації цього механізму необхідно підтримувати терапевтичну концентрацію ферменту в крові на рівні $>0,1$ МО/мл. Результати порівняльних фармакокінетичних досліджень переконливо свідчать, що саме пегаспаргаза найкраще відповідає цьому критерію.

Зокрема, при використанні нативної аспарагінази *E. coli* концентрація $>0,1$ МО/мл утримується лише протягом 5 днів. Застосування аспарагінази *E. chrysanthemi* має кращий профіль з періодом ефективної дії до 10 днів. Натомість пегаспаргаза (Онкаспар®) забезпечує терапевтичний рівень ферменту протягом щонайменше 20 днів. Ця перевага зумовлена пролонгованим періодом напіввиведення пегілюваної форми, що дозволяє підтримувати стабільну експозицію аспарагінази.

Клінічна значущість відмінностей фармакокінетики різних форм аспарагінази чітко показана в дослідженні А.Е. Плассе та співавт. (2015). При застосуванні нативного ферменту медіана активності аспарагінази протягом 29 тижнів лікування становила близько $0,1$ МО/мл, тоді як на тлі введення пегаспаргази цей показник досягав $0,8$ МО/мл. Відповідно у групі пегілюваної форми частка пацієнтів з повною деплецією аспарагіну була істотно вищою, що корелювало з кращими показниками виживаності без подій.

На сьогодні пегаспаргаза розглядається як препарат вибору для лікування ГЛЛ у рекомендаціях авторитетних професійних спільнот, зокрема NCCN. У більшості клінічних ситуацій пегілювана форма має замінити нативну аспарагіназу *E. coli* з огляду на вищу ефективність та безпеку. Більше того, пегаспаргаза дозволена для продовження терапії навіть при розвитку небажаних явищ I-II ступеня, що раніше вважалося абсолютним протипоказанням. Зокрема, при виникненні таких небажаних явищ, як гарячка, кропив'янка або локалізована висипка, ми проводимо десенсибілізацію та відновлюємо введення пегаспаргази. Ця стратегія виправдана з огляду на нижчу імуногенність пегілюваної форми порівняно з нативним ферментом.

Алгоритм вибору препарату аспарагінази при ГЛЛ**Михайло Адиров**

— Розглядаючи сучасні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з ГЛЛ, насамперед слід відзначити, що пегаспаргаза сьогодні розглядається як засіб першої лінії лікування ГЛЛ. Якщо говорити про алергічні реакції та інші прояви токсичності, то істинна частота гіперчутливості до пегаспаргази є нижчою порівняно з нативною формою ферменту. У клінічній практиці нерідко спостерігається гіпердіагностика алергії. Зокрема, симптоми, які помилково трактуються як алергічні, насправді можуть бути проявом вивільнення аміаку — метаболічного ефекту аспарагінази. На відміну від справжньої гіперчутливості, ці реакції є тимчасовими та не потребують відміни препарату.

З метою мінімізації ризику псевдоалергічних явищ доцільно здійснювати повільне введення пегаспаргази.

Інфузію розпочинають з мінімальною швидкістю, поступово збільшуючи до повної дози протягом години. Важливо розуміти, що поява гарячки або висипки під час введення не обов'язково свідчить про алергію. В такому разі ми рекомендуємо тимчасово призупинити інфузію на 20-30 хвилин та оцінити динаміку симптомів. Якщо стан пацієнта покращується спонтанно або після введення антигістамінних засобів, терапію пегаспаргазою можна продовжити в повному обсязі.

Також важливо зважати на інші явища, пов'язані з використанням пегаспаргази, такі як коагулопатія. Зниження рівня фібриногену та інших факторів згортання є очікуваним фармакологічним ефектом аспарагінази та не потребує відміни препарату. Більше того, помірне гіпофібриногенемія не асоціюється з підвищенням ризику кровотеч. Проте при розвитку тяжких коагуляційних порушень показана замісна терапія препаратами плазми під контролем гемостазіограми.

Гепатотоксичність у вигляді транзиторного підвищення рівня трансамінази та білірубину є характерним побічним ефектом пегаспаргази, який рідко досягає клінічно значущого рівня. Здебільшого ці зміни є зворотними та не асоціюються з печінковою недостатністю або іншими серйозними наслідками. Такий «лабораторний» характер гепатотоксичності дозволяє безпечно продовжувати лікування пегаспаргазою під ретельним моніторингом функції печінки.

Ще одним клінічно значущим побічним ефектом аспарагінази є гіпертригліцеридемія. Хоча це явище може ускладнювати лабораторну діагностику, його клінічне значення є обмеженим.

Слід зауважити, що інфекційні ускладнення на тлі індукційної хіміотерапії ГЛЛ можуть імітувати токсичність аспарагінази. Передусім це стосується персистоючого фебрилітету, гепатоспленомегалії та коагулопатії, які нерідко є проявами сепсису. Хибна інтерпретація цих симптомів може призвести до безпідставної відміни пегаспаргази та субоптимального контролю лейкемії. Тому в кожному конкретному випадку необхідно ретельно зважувати ймовірність інфекційного процесу та проводити відповідну діагностику.

Єдиним абсолютним протипоказанням до продовження терапії пегаспаргазою ми вважаємо гострий панкреатит. При підозрі на панкреатит діагноз має бути підтверджений за допомогою візуалізаційних методів і динамічного контролю панкреатичних ферментів. Своєчасна відміна аспарагінази й інтенсивна терапія дозволяють мінімізувати ризик некротичних ускладнень та смерті.

При менеджменті пацієнтів з ГЛЛ доцільно використовувати алгоритм вибору аспарагінази, який допоможе оптимізувати застосування ферменту в лікуванні ГЛЛ та знизити ризик розвитку небажаних явищ.

Юрій Кароль

— На сьогодні загально визнаною є істотна різниця виживаності дітей і дорослих з ГЛЛ. Зокрема, при аналізі кривих виживаності можна чітко побачити драматичне зниження цього показника у віці 17-20 років. У відділенні гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова» лікарі постійно стикаються з проблемою рецидивів ГЛЛ у молодих дорослих, які завершили лікування за «дитячими» протоколами та були переведені на «дорослі» схеми хіміотерапії. Причини цього феномену є комплексними та включають як біологічні, так і клінічні фактори. З одного боку, несприятливий цитогенетичний профіль ГЛЛ зустрічається у дорослих в 4 рази частіше, ніж у дітей. Це значною мірою пояснює гіршу відповідь на стандартну хіміотерапію. З іншого боку, токсичність «дорослих» режимів може бути летальною для пацієнтів, які ще не повністю відновились після інтенсивного лікування в дитячому віці. Не можна виключати також негативну роль гормональної перебудови організму в пубертатний період.

Втім, досвід провідних гематологічних центрів світу переконливо свідчить, що застосування педіатричних протоколів може істотно покращити прогноз у молодих дорослих з ГЛЛ. За даними багаточисельних досліджень, використання «дитячих» схем терапії дозволяє підвищити показники виживаності з 40-50 до 70-80% порівняно з традиційними «дорослими» режимами. Ці результати повністю узгоджуються з нашими власними спостереженнями.

Подолання цих проблем можливе шляхом оптимізації протоколів терапії з урахуванням профілю токсичності окремих препаратів. Зокрема, в нещодавньому дослідженні

італійських авторів (R. Bassan, 2023) представлені результати застосування ризик-адаптованого протоколу GIMEMA LAL1913 з модифікованим режимом введення пегаспаргази. У групі молодих дорослих з ГЛЛ виживаність склала понад 60% завдяки трансплантації або хіміотерапії, що додатково покращувалося при негативній МРХ і віці менше 40 років.

Ключовою відмінністю протоколу GIMEMA LAL1913 є застосування пегаспаргази (Онкаспар®) на всіх етапах консолідувальної терапії. Пегілювання аспарагінази дозволяє подовжити період напіввиведення препарату, що забезпечує ефективну деплецію аспарагіну протягом 14 днів після одноразового введення. Крім того, пегілювана форма має нижчу імуногенність та асоціюється з нижчим ризиком гіперчутливості. Наш власний досвід повністю підтверджує ці дані: при застосуванні пегаспаргази частота алергічних реакцій і гепатотоксичності є мінімальною, тоді як при лікуванні нативною аспарагіназою ці ускладнення спостерігались у половини пацієнтів.

Протокол десенсибілізації до пегаспаргази**Михайло Адиров**

— Одним з ключових обмежень терапії ГЛЛ є гіперчутливість до препаратів аспарагінази, зокрема й пегаспаргази. У попередні роки клініцисти активно застосовували нативну аспарагіназу, але за даними сучасних досліджень пегілювана форма має істотні переваги. Перш за все мова йде про значно нижчу частоту і вираженість токсичних ефектів. Втім, навіть при використанні пегаспаргази у певної частки пацієнтів розвивається клінічна гіперчутливість, що потребує відміни препарату. За таких умов альтернативою є застосування аспарагінази *E. chrysanthemi*, але висока вартість та проблеми з постачанням обмежують її доступність.

Саме тому в світі зростає інтерес до протоколів десенсибілізації, які дозволяють відновити терапію пегаспаргазою у пацієнтів з алергічними реакціями. Ці протоколи базуються на поступовому підвищенні дози шляхом послідовних розведень препарату. Наприклад, розчин пегаспаргази розводять фізіологічним розчином у співвідношенні 1:100, потім 1 мл отриманого розчину розводять ще в 10 разів і так далі. Десенсибілізацію починають із введення максимально розведеного розчину, поступово збільшуючи концентрацію до досягнення повної дози протягом 6 годин. Інший підхід передбачає поступове нарощування швидкості інфузії — з дуже повільного введення протягом 15 хвилин з подальшим прискоренням через кожні 15 хвилин до досягнення стандартної швидкості.

Важливо відзначити, що десенсибілізація не впливає на фармакокінетику та протипухлинну активність пегаспаргази, що було підтверджено у фармакологічних дослідженнях. Імовірно, в основі цього феномену лежить виснаження імунної відповіді внаслідок швидкого надходження великої кількості алергену. Інакше кажучи, імунна система ніби перевантажується і втрачає здатність реагувати на введення препарату. На сьогодні протоколи десенсибілізації до пегаспаргази активно впроваджуються в клінічну практику і можуть розглядатися як варіант вибору при розвитку гіперчутливості.

Отже, сучасні підходи до лікування ГЛЛ у дітей і дорослих дозволяють досягти покращення показників виживаності. Необхідним компонентом комплексного лікування пацієнтів з ГЛЛ є застосування пегаспаргази, що є модифікованою формою нативної аспарагінази та має покращені фармакологічні властивості завдяки пегілюванню молекули ферменту. Ця модифікація подовжує період напіввиведення препарату, дозволяючи підтримувати його терапевтичну концентрацію протягом 18 днів після одноразового застосування, що асоціюється з достовірно вищими виживаністю без подій і загальною виживаністю пацієнтів з ГЛЛ. Окрім покращення ефективності лікування, перевагою пегаспаргази є нижча імуногенність, що зменшує ризик розвитку алергічних реакцій.

Таким чином, застосування пегаспаргази (Онкаспар®) замість нативної аспарагінази є одним із ключових досягнень сучасної терапії ГЛЛ, що дозволяє істотно покращити прогноз пацієнтів та оптимізувати співвідношення користі й ризику.

Підготувала Анна Сочнева

Матеріал містить погляди експертів на лікування ГЛЛ, клінічні спостереження і наданий ними на основі інформації з їхньої клінічної практики.

онкаспар®

пегаспаргаза

порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій

Перша лінія лікування гострого лімфобластного лейкозу¹⁻⁴

Фото з фотобанку.

1. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо повну інформацію дивіться в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/П № UA/18776/01/01, Наказ МОЗ України № 1768 від 20.08.2021; зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р. 2. NCCN. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2024. 3. NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3, 2023. 4. Стандарти медичної допомоги: гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді), Наказ МОЗ України №1935 від 09.11.2023.

КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Онкаспар®

СКЛАД: 1 флакон містить 3750 МО пегаспаргази; після відновлення в 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Антинеопластичні та імунomodulatory засоби, інші антинеопластичні засоби, пегаспаргаза. Код АТХ: L01XX24.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Механізм дії Ласпаргази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти Ласпаргазину на аспарагінову кислоту та амоній. Нестача Ласпаргазину в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкоцитних бластних клітинах, не здатних до синтезу Ласпаргазину, через що відбувається їх апоптоз.

ПОКАЗАННЯ: Онкаспар® показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфатичному лейкозі (ПЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубину у > 3 рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансамінази – у > 10 разів вищий за ВМН); серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням Ласпаргазину та аспарагінової кислоти та амонію. Нестача Ласпаргазину в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкоцитних бластних клітинах, не здатних до синтезу Ласпаргазину, через що відбувається їх апоптоз.

ВЗАЄМОДІЯ: Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білків у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками. Взаємодія метотрексату та цитарабіну з препаратом Онкаспар® може розширяться: їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Пегаспаргаза може перешкоджати метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білків та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хімотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з СУР-ферментами. При застосуванні препарату Онкаспар® можливе копіявання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережними при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати, або при одночасному введенні хімотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів. У разі одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад, преднізону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, AT III) можуть бути більш істотними. Пегаспаргаза може підвищити ризик виникнення глюкокортикоїд-індукованого остеонекрозу у дітей та підлітків при одночасному застосуванні обох препаратів, з більш високою частотою виникнення у дітей, через потенційно вищий ризик впливу дексаметазону. При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитися. При введенні засобу Онкаспар® перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити прийнятні за 12 годин до введення засобу Онкаспар®, для мінімізації токсичного впливу. Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів не може бути виключена, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження вмісту в печінковій тканині гормонів контрацептивів. Отже, одночасне застосування препарату Онкаспар® та оральних контрацептивів не рекомендується. Жінкам дітородного віку слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів. Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявності осередкової захворювання та комбінованою хімотерапією. З огляду на це, вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Антитіла до аспарагінази. Наявність антитіл до аспарагінази може бути асоційованою із низькою активністю аспарагінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. Реакції гіперчутливості: Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозливою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспарагінази, отри-

маних з *E. coli*. Провести премедикацію пацієнтів за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання. У випадку серйозної реакції гіперчутливості до препарату, застосування засобу Онкаспар® слід припинити.

Вплив на підшлункову залозу: При застосуванні препарату Онкаспар® повідомлялось про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками. Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною летальних випадків. При підозрі на панкреатит подальше застосування препарату Онкаспар® слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар® не слід.

Коагулопатія: Можливе виникнення тромбозу серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Застосування препарату Онкаспар® пацієнтами із тромбозом серйозного ступеня необхідно припинити. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення. Остеонекроз: При застосуванні глюкокортикоїдів, остеонекроз (аваскулярний некроз) є можливим ускладненням гіперкоагуляції, яке спостерігається у дітей та підлітків, з більшою частотою виникнення у дітей. Тому рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів дитячого та підліткового віку для виявлення будь-яких клінічних ознак/симптомів остеонекрозу. На основі клінічної оцінки та оцінки користі/ризик для індивідуального пацієнта. Вплив на печінку: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня. Слід бути обережними при застосуванні засобу Онкаспар® в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функції печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів функції печінки. Вплив на центральну нервову систему: Комбінована терапія із застосуванням препарату Онкаспар® може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялось про випадки енцефалопатії (в тому числі синдромом задньої оборотної лейкоенцефалопатії). Онкаспар® може спричиняти ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар® застосовують одночасно із лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкристин та метотрексат). Мієлосупресія: Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано. Отже, застосування препарату Онкаспар® може підвищити ризик інфекцій. Гіперамоніємія: Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспарагіну на глутаміну на аспарагінову кислоту та глутамінову кислоту, із виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій. Внутрішньовенне введення аспарагінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення. Симптоми гіперамоніємії часто носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювання, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до летального випадку. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію. Контрацепція: Слід застосовувати ефективний метод контрацепції в період терапії препаратом Онкаспар® та протягом прийнятних шість місяців після завершення терапії. Вміст натрію: Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично вільний від натрію.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДЮ: Жінки дітородного віку / Контрацепція для чоловіків та жінок: Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період лікування та протягом прийнятних шість місяців після завершення терапії із застосуванням препарату Онкаспар®. Жінкам дітородного віку слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів. Вагітність: Не слід застосовувати в період вагітності. Годування груддю: Годування груддю слід припинити на період терапії препаратом Онкаспар® і його не слід поновлювати аж до завершення лікування цим препаратом. Фертильність: Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами: Пегаспаргаза може спричинити побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар® з іншими хімотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, неперитомість, судоми. Пацієнтам, які отримують Он-

каспар®, рекомендується не керувати транспортними засобами та не працювати за механізмами, якщо у них наявні або інші побічні реакції, які впливають на здатність керувати транспортними засобами та роботу за механізмами. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Онкаспар® призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістами галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Препарат слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Онкаспар®, як правило, застосовують у складі комбінованої хімотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами. Рекомендована премедикація. Необхідно провести премедикацію пацієнтів парацетамолом, блокаторами H₁-рецепторів (наприклад, дифенгідрамін) та блокаторами H₂-рецепторів (наприклад, фамотидин) за 30–60 хв. до застосування препарату Онкаспар® для зниження ризику та ступеня тяжкості як інфузійних реакцій, так і реакцій гіперчутливості. Діти та дорослі віком <21 року: Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ [BSA]) ≥ 0,6 м² та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар®/м² площі поверхні тіла кожні 14 днів. Для дітей з площею поверхні тіла < 0,6 м² доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар®/кг маси тіла кожні 14 днів. Дорослі віком >21 року: Якщо лікар не призначив інакше, рекомендована доза для дорослих віком >21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар®/м² площі поверхні тіла кожні 14 днів. Онкаспар® слід вводити в формі внутрішньовенної (в/в) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії. При меншій об'ємній перевазі слід надавати внутрішньовенною способом введення. При введенні препарату Онкаспар® внутрішньовенною, об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. Якщо потрібно ввести більший об'єм, дозу слід розподілити та вводити у кілька ділянок. Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар®, як правило, становить від 1 до 2 годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9%) розчин для ін'єкцій або 5% розчин глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар®.

ПЕРЕДІЗУВАННЯ: ПОВІЧНІ РЕАКЦІЇ: Дуже часто: фебрильна нейтропенія, реакції підвищеної чутливості, кропив'янка, анафілактична реакція, зниження апетиту, гіперлікемія, емболія, панкреатит, діарея, абдомінальний біль, нудота, шкірні висипання, зниження маси тіла, гіпоальбунемія, збільшення рівня аланіну амінотрансферази, збільшення рівня аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія, зниження рівня фібриногену в крові, збільшення рівня ліпази, збільшення рівня аліламілази, збільшення часткового активованого тромбопластинового часу, підвищення рівня пірибутиру в крові. Часто: інфекційні захворювання, сепсис, анемія, коагулопатія, гіперлікемія, гіперхлоремія, гіперхлоремія, судоми, периферична моторна нейропатія, неперитомість, тромбоз, гіпоксія, блювання, стоматит, асцит, гепатотоксичність, стеатоз печінки, біль в кінцівках, збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія, збільшення холестерину в крові, гіпофібриногенемія, збільшення вмісту гамма-глутамілу трансферази. Рідко: синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії, некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит, некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність. Частота невідома: недостатність кісткового мозку, анафілактичний шок, діабетичний кетоацидоз, гіпоглікемія, остеонекроз, сплутана свідомість, сонливість, тремор, інсулт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу, псевдокіста підшлункової залози, паротит, токсичний епідермальний некроліз, гостра ниркова недостатність, пірексія, збільшення рівня сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження кількості нейтрофілів, пірексія, збільшення рівня сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження рівня нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів, гіперамоніємія.

УПАКОВКА: По 3750 МО у флаконі; по 1 флакону в коробці з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці з маркуванням іноземною мовою, яка міститься в коробці з маркуванням українською мовою; по 3750 МО у флаконі з маркуванням іноземною мовою; по 1 флакону в коробці з маркуванням іноземною мовою зі стікером українською мовою.

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ*: За рецептом.

ВИРОБНИК*: Лабораторії Серв'є Індустрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Детальна інформація вилічена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ОНКАСПАР® Р/П № UA/18776/01/01; Наказ МОЗ України №1768 від 20.08.2021; зміни внесено Наказ МОЗ України № 2258 від 15.12.2022 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

SERVIER
moved by you

Імпортер: товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41.
Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua
Copyright © 2023 рік. ТОВ «Серв'є Україна». Всі права захищені.
OSP-C1-2 (2023-2025, 2 years)-20