Rituximab (MabThera) for subcutaneous administration, new opportunities well-studied drug

G.S. Tumyan

ABSTRACT

The current concept of anticancer therapy optimization means reduction of health care costs, decreased toxicity with the same or greater efficacy of the administered drug, and, as the result, more comfortable and convenient management of cancer patients. The new formulation of Rituximab (Mabthera) for subcutaneous (SC) administration meets all above criteria. The clinical studies of this drug demonstrate non-inferiority of the fixed dose 1400 mg SC compared to the approved dose of 375 mg/m^2 intravenously. Mabthera SC shows the safety profile similar to the formulation for intravenous administration and makes the delivery of the drug faster (mean SC injection time = 10 minutes), safer, and more convenient for patients.

Keywords: Mabthera, formulation for subcutaneous administration.

Accepted December 27, 2013

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

G.S. Tumyan, DSci, Leading scientific worker, Division of chemotherapy for hematological malignancies

Correspondence should be sent to
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 3249829, e-mail: gaytum@mail.ru

Ритуксимаб (МабТера) для подкожного введения — новые возможности хорошо изученного препарата

Г.С. Тумян

РЕФЕРАТ

Современное понятие оптимизации противоопухолевой терапии означает уменьшение затрат медицинских ресурсов, снижение токсичности при условии сохранения или увеличения эффективности вводимого лекарственного средства и, в конечном итоге, предполагает сделать лечение онкологических больных более комфортным и удобным. Всем перечисленным требованиям отвечает новая лекарственная форма ритуксимаба (Мабтера) для подкожного введения. На основании проведенных исследований было показано, что фармакокинетические параметры сывороточной концентрации фиксированной дозы ритуксимаба 1400 мг для подкожного введения и 375 мг/м^2 — для внутривенного сопоставимы. Ритуксимаб для подкожного введения хорошо переносится и имеет тот же профиль токсичности, что и внутривенная форма препарата. Однако ритуксимаб подкожно вводится быстро и безопасно (среднее время введения составляет менее 10 мин).

Ключевые слова:
ритуксимаб (Мабтера), подкожная форма.

Принято в печать: 27 декабря 2013 г.

Ритуксимаб (Мабтера) — первые в мире терапевтические моноклональные анти-CD20-антитела, зарегистрированные в России более 10 лет назад. Сегодня трудно представить современное лечение В-клеточных опухолей без ритуксимаба, причем сфера препарата постоянно расширяется. Ритуксимаб входит в состав всех программ индукции и применяется в качестве поддерживающей терапии. При фолликулярной лимфоме, если больному показано лекарственное лечение, то оно должно начинаться с ритуксимаба. При большой опухолевой нагрузке речь может идти о комбинации с химиотерапией (иммунохимиотерапия), при низкой — о монотерапии ритуксимабом.

И все же, несмотря на высокую эффективность, имеется ряд моментов, которые создают некоторые проблемы, связанные с его применением. Это в первую очередь касается способа введения ритуксимаба. Необходимость доступа к периферической вене, длительная инфузия в течение 3–4 ч, обеспечение медицинским персоналом и специальным помещением с креслами или кроватями, мониторинг за состоянием больного во время и после завершения инфузии — вот круг основных неудобств, связанных с процессом введения препарата.

Решением описанного круга вопросов стало создание новой подкожной лекарственной формы ритуксимаба. В случаях с другими противоопухолевыми средствами (алемтузумабом или бортезомибом) п/к вводится уже существующий для в/в применения препарат, что становится возможным из-за малой его концентрации и небольшого объема: средняя разовая доза алемтузумаба — 30 мг/мл, бортезомиба — 2,5 мг/мл [1]. Средняя разовая доза ритуксимаба составляет 700 мг/70 мл, а значит, для его введения следует минимум в 10 раз увеличить концентрацию препарата в единице объема. Таким образом, для получения п/к формы ритуксимаба необходимо разработать способ облегченной доставки большого объема

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация

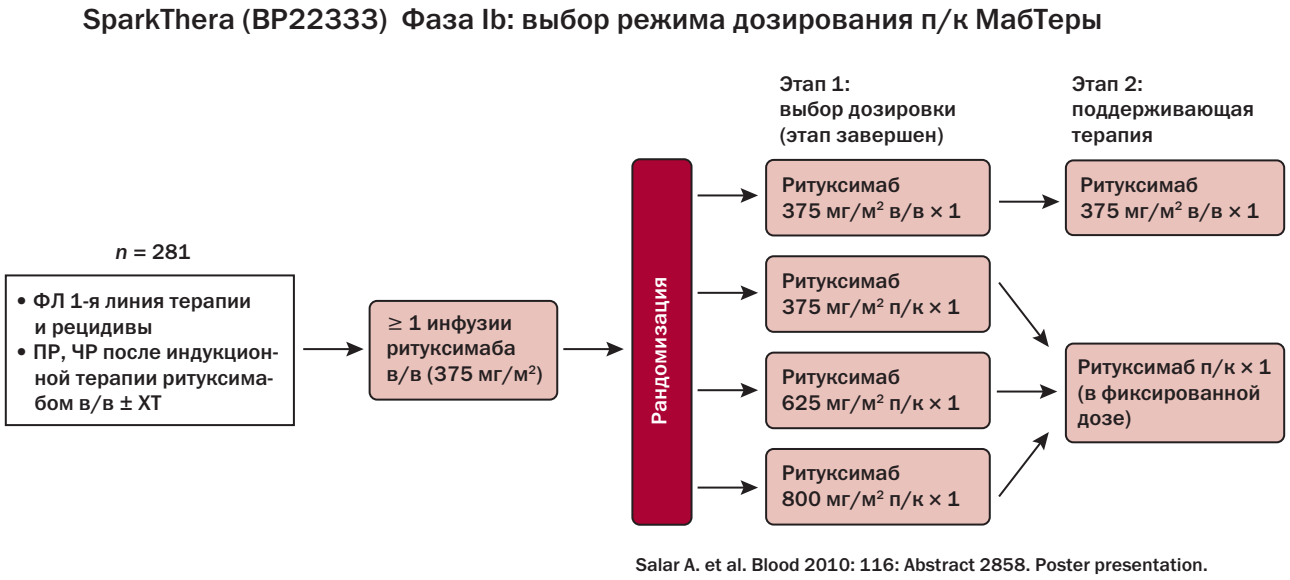

Рис. 1. Дизайн протокола BP22333 (SparkThera) [3]
ПР — полная ремиссия; ФЛ — фолликулярная лимфома; ХТ — химиотерапия; ЧР — частичная ремиссия.

жидкости и смоделировать все фармакокинетические параметры для полного соответствия п/к и в/в дозировок лекарственного вещества.

Для безопасного введения ритуксимаба была использована инновационная ферментная система доставки, в частности рекомбинантная гуманизированная гиалуронидаза (rHuPH20). Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту, которая служит основным компонентом межуточного вещества соединительной ткани. Это приводит к увеличению тканевой и сосудистой проницаемости, облегчает диффузию жидкостей в межтканевом пространстве [2]. Гиалуронидаза широко применяется в косметологии, ревматологии, при экстракорпоральном оплодотворении, в фармацевтической промышленности для усиления абсорбции лекарственных средств. Комбинация ритуксимаба с rHuPH20 позволяет быстро и безболезненно ввести примерно 10 мл препарата в подкожную жировую клетчатку. Местные реакции развиваются крайне редко: локальные изменения тканей в месте введения (передняя брюшная стенка) полностью обратимы в течение 24 ч.

Задачей следующего этапа создания новой лекарственной формы было определить оптимальную дозу ритуксимаба для п/к введения. Целью Ib фазы международного клинического исследования BP22333 (SparkThera) был подбор дозы для п/к введения, сопоставимой по достижению сывороточной концентрации (C_{trough}) с данным параметром при в/в введении ритуксимаба. В протокол включены 279 больных фолликулярной лимфомой с полной или частичной ремиссией после индукционного лечения и одного в/в введения ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии (рис. 1). На первом этапе больные были рандомизированы в четыре группы в зависимости от режима дозирования препарата: 375 мг/м² в/в или 375, 625, 800 мг/м² п/к. Оказалось, что концентрация ритуксимаба в сыворотке была одинаковой при п/к введении 625 и 800 мг/м² и не отличалась от C_{trough} при стандартном в/в введении в дозе 375 мг/м² (рис. 2) [3].

Исследования последних лет, включая руководство по рациональному дозированию моноклональных антител (МКА), указывают на отсутствие значимых различий между фиксированной и расчетной дозой МКА в зависимости от площади поверхности тела [4]. На примере анализа фармакокинетических параметров для 12 различных МКА авторы рекомендуют использование фиксированной дозы, особенно на начальных этапах изучения препарата [5]. Фиксированная доза ритуксимаба была рассчитана на основе результатов первого этапа исследования

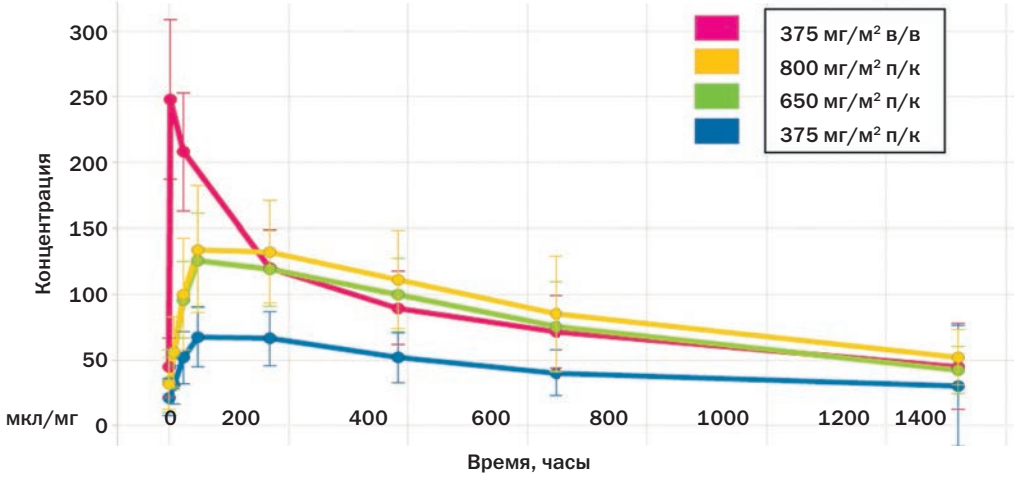

Рис. 2. Концентрация ритуксимаба при различных режимах дозирования [3]

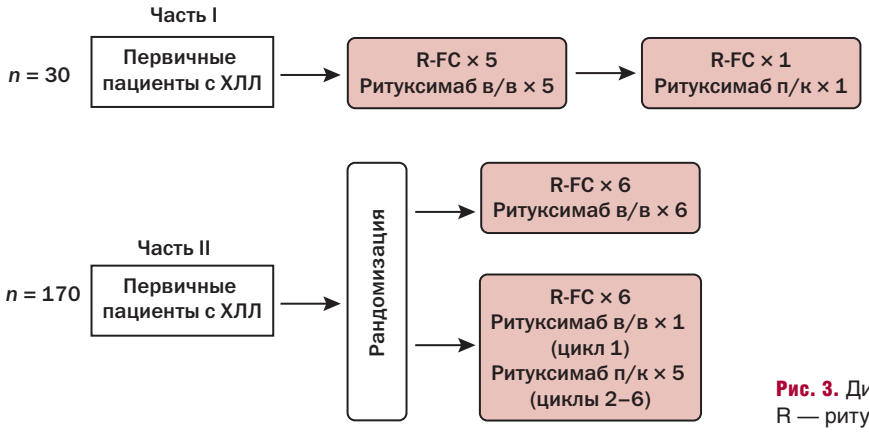

Рис. 3. Дизайн протокола BO25341 (SAWYER) [6]
R — ритуксимаб; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

BP22333. Для оценки биодоступности ритуксимаба для п/к введения, т. е. количества вещества (%), достигшего кровотока после введения, использовались фармакокинетические параметры. В частности, определялась площадь под фармакокинетической кривой (AUC) — площадь фигуры, ограниченной на графике фармакокинетической кривой и осями координат, одна из которых обозначает концентрацию лекарственного вещества в плазме (мкг/мл), а другая — время после введения препарата (мин). Оказалось, что C_{trough} и AUC аналогичны при введении фиксированной дозы 1400 мг ритуксимаба п/к и стандартной дозы 375 мг/м^2 в/в. Доза 1400 мг означает 12-кратное увеличение концентрации (120 мг/мл) в сравнении с ритуксимабом для в/в введения (10 мг/мл). Таким образом, больные с фолликулярной лимфомой, рандомизированные в группу с п/к ритуксимабом, в качестве поддерживающей терапии на втором этапе клинического исследования BP22333 получали 1400 мг (11,7 мл) готового препарата.

Кроме доказательств эквивалентности двух лекарственных форм не менее важной задачей представляется обеспечение безопасности вводимого «нового» препарата. В указанном исследовании было зафиксировано 157 случаев нежелательных явлений у 65 (52 %) больных, из которых у половины (n = 30) речь идет о локальных реакциях в месте введения в виде покраснения, отека и дискомфорта. Все эти явления носили обратимый характер и обычно регрессировали в течение первых 2 дней. Нежелательные явления III–IV степени были отмечены у 13 (17 %) больных в группе с в/в введением и у 14 (18 %) пациентов, получавших ритуксимаб п/к [3].

Таким образом, были сделаны следующие выводы из результатов этого крупного международного протокола, в котором принимали участие исследователи из 28 стран мира (единственный центр из России — ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва):

- фармакокинетические параметры сывороточной концентрации ритуксимаба 1400 мг для п/к и 375 мг/м^2 для в/в введения сопоставимы у больных неходжкинскими лимфомами;
- ритуксимаб для п/к введения хорошо переносится и имеет тот же профиль токсичности, что и в/в форма препарата;
- п/к ритуксимаб вводится быстро и безопасно (среднее время введения составляет менее 10 мин).

Примерно в это же время стали доступны результаты фармакокинетических исследований по применению ритуксимаба у больных хроническим лимфолейкозом. В первую фазу протокола BO25341 (SAWYER) было включено 200 первичных больных хроническим лимфолейкозом, которые на этапе индукции получали п/к или в/в введение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией по схеме FC (рис. 3). Итогом данного исследования стал вывод, что фиксированная доза 1870 мг для п/к введения эквивалентна 500 мг/м^2 при в/в введении и определена при хроническом лимфолейкозе для дальнейшего изучения [6].

После того как стало понятно, что ритуксимаб можно и очень удобно вводить п/к, медицинское сообщество стало ожидать результаты другого крупного рандомизированного исследования BO22334 (SABRINA), которое должно было ответить на главный вопрос: является ли п/к введение ритуксимаба таким же эффективным, как и стандартное его применение (рис. 4). Ведь очевидно, что при п/к введении происходит прямая абсорбция препарата лимфатической системой, что служит более физиологическим путем его доставки непосредственно к цели, а именно к CD20-позитивным лимфоидным клеткам, и только после этого ритуксимаб попадает в кровеносное русло.

Результаты первой стадии исследования были опубликованы в журнале Lancet Oncology: общая эффективность терапии (ЧОО) в группе больных (n = 64), получавших ритуксимаб внутривенно в комбинации с химиотерапией (CHOP/CVP), составила 84 %, в группе (n = 63) с подкожным ритуксимабом — 90 %. Обращает на себя внимание большая частота полных ремиссий у больных, которым ритуксимаб вводился подкожно (46 % и 30 % соответственно). Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах [7,8].

Следует отметить весьма позитивные комментарии к статье, сделанные редактором Kensei Tobinai. Он отмечает, в частности, хорошо подобранные первичные конечные точки, дизайн исследования и то, что между группами лечения не было выявлено никаких существенных различий по профилю безопасности, за исключением более частого возникновения эритемы в месте инъекции в группе пациентов с подкожным введением, что не вызывало клинических проблем.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что п/к введение ритуксимаба — это удобно,

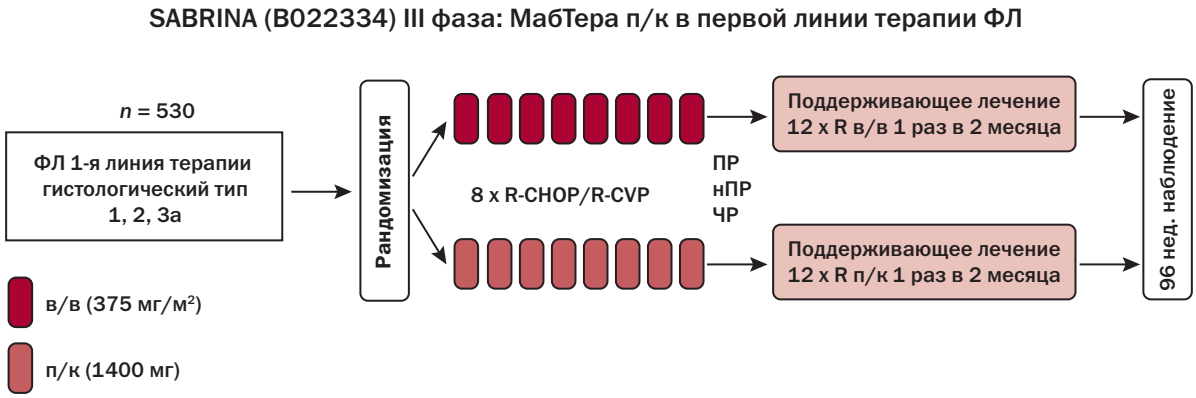

Рис. 4. Дизайн протокола BO22334 (SABRINA) [7]
R — ритуксимаб; ПР — полная ремиссия; нПР — неуверенная полная ремиссия; ФЛ — фолликулярная лимфома; ЧР — частичная ремиссия.

быстро, безопасно и эффективно. Вся процедура занимает менее 10 мин, введение безболезненное и не сопряжено с непосредственными аллергическими реакциями. Эффективность и отдаленные результаты новой фиксированной дозы ритуксимаба (1400 мг при неходжкинских лимфомах и 1870 мг при хроническом лимфолейкозе) продолжают изучаться в рамках клинических исследований, а преимущества этого лечения уже оценены как пациентами, так и медицинским персоналом. По сути, перерасчет дозы, приготовление раствора для в/в введения, премедикация, длительная инфузия в течение 3–4 ч, мониторинг за состоянием больного заменяются простой инъекцией п/к в переднюю брюшную стенку. При условии сохранения сопоставимой безопасности и эффективности (высокая частота полных ремиссий при п/к введении препарата требует тестирования у большего числа больных) преимущества новой лекарственной формы ритуксимаба вполне очевидны.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена по заказу фармацевтической компании ЗАО «Рош-Москва».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Stilgenbauer S., Zenz T., Winkler D. et al.* Subcutaneous Alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3994–4001.

2. *Frost G.* Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. Expert. Opin. Drug Deliv. 2007; 4(4): 427–40.

3. *Salar A., Bouabdallah R., McIntyre C. et al.* A Two-stage phase Ib study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of subcutaneous Rituximab in patients with follicular lymphoma as part of maintenance treatment. Blood 2010; 116: Abstract 2858.

4. *Bai S., Jorga K. et al.* A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. J. Clin. Pharmac. 2012; 51(2): 119–35.

5. *Wang D.D., Zhang S., Zhao H., Men A.Y., Parivar K.* Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. J. Clin. Pharmacol. 2009; 49(9): 1012–24.

6. *Assouline S., Buccheri V., Delmer A. et al.* Subcutaneous Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for patients with CLL: initial results of a phase Ib study (SAWYER [BO25341]) show non-inferior pharmacokinetics and comparable safety to that of intravenous Rituximab. ASH Annual Meeting Abstracts 2012: Abstract 1637.

7. *Davies A., Merli F., Mihaljevik B. et al.* Pharmacokinetics, safety and overall response rate achieved with subcutaneous administration of Rituximab in combination with chemotherapy were comparable to those achieved with intravenous administration in patients with follicular lymphoma in the first-line setting: stage 1 results of the phase III SABRINA Study (BO22334). ASH Annual Meeting Abstracts 2012: Abstract 1629.

8. *Davies A., Merli F., Mihaljevik B. et al.* Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study.// Lancet Oncol. Published Online February 10, 2014.

Г.С. Тумян — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов.
Адрес для переписки: Г.С. Тумян, 115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация,
тел.: +7 (499) 3249829, e-mail: gaytum@mail.ru