

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ 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. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ИМДЖУДО, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1. Общее описание**

Тремелимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина G2 (IgG2a) к цитотоксическому T-лимфоцит-ассоциированному антигену 4 (CTLA-4), продуцируемое в клетках миеломы мыши по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

#### **2.2. Качественный и количественный состав**

Действующее вещество: тремелимумаб.

Каждый флакон объемом 1,25 мл содержит 25 мг тремелимумаба.

Каждый флакон объемом 15 мл содержит 300 мг тремелимумаба.

В 1 мл концентрата содержится 20 мг тремелимумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

От прозрачной до слегка опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком (нГЦР).

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно быть назначено и должно контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний.

### Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ИМДЖУДО – 300 мг в виде однократной начальной дозы в комбинации с дурвалумабом 1500 мг в день 1 цикла 1 с последующей монотерапией дурвалумабом один раз в 4 недели до тех пор, пока наблюдается клиническая польза, или пока не возникнет неприемлемая токсичность.

Пациентам с массой тела 40 кг и менее препарат ИМДЖУДО назначают из расчета 4 мг/кг до достижения массы тела более 40 кг.

Пациентам с массой тела 30 кг и менее дурвалумаб назначают из расчета 20 мг/кг до достижения массы тела более 30 кг.

Препарат ИМДЖУДО следует вводить до введения дурвалумаба в один и тот же день. Информация о дозировании дурвалумаба приведена в Инструкции по медицинскому применению этого препарата.

Увеличение или уменьшение дозы во время терапии препаратом ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможны приостановка или прекращение терапии.

**Таблица 1. Рекомендации по изменению режима терапии препаратом ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и купированию нежелательных реакций**

Нежелательная реакция	Степень тяжести <sup>1</sup>	Изменение режима терапии	Терапия глюкокортикостероидами (если не указано другое) <sup>2</sup>
Иммуноопосредованный пневмонит/ интерстициальная болезнь легких	2 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	
Иммуноопосредованный гепатит	Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Приостановка терапии <sup>3</sup>	

	или аспартатаминотр ансферазы (АСТ) > 3 – ≤ 5 × ВГН            или концентрация общего билирубина > 1,5 – ≤ 3 × ВГН		
	Активность АЛТ или АСТ > 5 – ≤ 10 × ВГН	Приостановка терапии дурвалумабом и прекращение терапии препаратом ИМДЖУДО (если применимо)	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента)            с последующим снижением дозы
	Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ > 3 × ВГН            и концентрации общего билирубина > 2 × ВГН <sup>4</sup>		
	Активность АЛТ или АСТ > 10 × ВГН            или концентрация общего билирубина > 3 × ВГН	Прекращение терапии	

Иммуноопосредованный гепатит при ГЦР (или вторичное опухолевое поражение печени с исходным отклонением от нормы функциональных проб печени) <sup>5</sup>	Активность АСТ или АЛТ $> 2,5 - \leq 5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	Активность АЛТ или АСТ $> 5 - 7 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН или одновременное повышение активности АЛТ или АСТ $2,5 - 5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН и концентрации общего билирубина $> 1,5 - < 2 \times$ ВГН <sup>4</sup>	Приостановка терапии дурвалумабом и прекращение терапии препаратом ИМДЖУДО (если применимо)	
	Активность АЛТ или АСТ $> 7 \times$ исходная активность или $> 20 \times$ ВГН (отклонение, которое разовьется раньше) или концентрация билирубина $> 3 \times$ ВГН	Прекращение терапии	

Иммуноопосредованный колит или диарея	2 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	Перфорация кишечника ЛЮБОЙ степени тяжести	Прекращение терапии	При подозрении на перфорацию кишечника необходима срочная консультация хирурга
Иммуноопосредованные гипертиреоз, тиреоидит	2–4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации	Симптоматическая терапия
Иммуноопосредованный гипотиреоз	2–4 степень	Без изменений	Назначение заместительной терапии гормонами щитовидной железы по клиническим показаниям
Иммуноопосредованные недостаточность функции надпочечников, гипопизит или гипопитуитаризм	2–4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной клинической ситуации	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы и гормонозаместительная терапия по клиническим показаниям
Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа	2–4 степень	Без изменений	Назначение препаратов инсулина

			по клиническим показаниям
Иммуноопосредованный нефрит	2 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 1,5 × ВГН (или от исходного значения) до 3 × ВГН (или от исходного значения)	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 3 × исходное значение или > 3 × ВГН до 6 × ВГН;	Прекращение терапии	
	4 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки > 6 × ВГН		
Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид)	2 степень дольше 1 недели или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	

Иммуноопосредованный миокардит	2–4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 2–4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы <sup>6</sup>
Иммуноопосредованный миозит/полимиозит	2 или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3,7</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	
Инфузионные реакции	1 или 2 степень	Прервать введение препарата или уменьшить скорость инфузии	Рассмотреть возможность премедикации для профилактики последующих инфузионных реакций
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	Лечение тяжелых инфузионных реакций проводится в соответствии с действующими стандартами, руководствами по клинической практике или научными руководствами
Иммуноопосредованная миастения гравис	2–4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы

Иммуноопосредованный энцефалит	2–4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
Другие иммуноопосредованные реакции <sup>8</sup>	2 или 3 степень	Приостановка терапии <sup>3</sup>	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	4 степень	Прекращение терапии	
Неиммуноопосредованные нежелательные реакции	2 и 3 степень	Приостановка терапии до улучшения состояния до $\leq 1$ степени тяжести или до исходного	
	4 степень	Прекращение терапии <sup>9</sup>	

<sup>1</sup> Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 4.03.

<sup>2</sup> После улучшения состояния до  $\leq 1$  степени тяжести следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов продолжительностью не менее 1 месяца. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния возможно повышение дозы глюкокортикостероидов и/или дополнительное назначение системных иммуносупрессоров.

<sup>3</sup> После приостановки терапию препаратом ИМДЖУДО и/или дурвалумабом можно возобновить в течение 12 недель, если тяжесть нежелательной реакции уменьшилась до  $\leq 1$  степени тяжести, и доза глюкокортикостероидов была снижена до  $\leq 10$  мг преднизолона или его эквивалента в сутки. При повторном возникновении нежелательной реакции 3 степени тяжести следует прекратить терапию препаратом ИМДЖУДО и дурвалумабом.



- 4 При ведении пациентов с альтернативной причиной следует придерживаться рекомендаций, касающихся повышения активности АСТ или АЛТ без одновременного повышения концентрации билирубина.
- 5 Если у пациентов с поражением печени исходная активность АСТ и АЛТ соответствуют ВГН или ниже нее, следует приостановить или прекратить терапию дурвалумабом, следуя рекомендациям по ведению пациентов с гепатитом без поражения печени.
- 6 При отсутствии улучшения состояния в течение 2–3 дней, несмотря на применение глюкокортикостероидов, необходимо незамедлительно назначить дополнительную иммуносупрессивную терапию. После разрешения нежелательной реакции (до 0 степени тяжести) следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов продолжительностью не менее 1 месяца.
- 7 Терапию препаратом ИМДЖУДО и дурвалумабом следует прекратить, если нежелательная реакция не разрешится до  $\leq 1$  степени тяжести в течение 30 дней, или при наличии признаков дыхательной недостаточности.
- 8 Включая иммунную тромбоцитопению и панкреатит.
- 9 За исключением отклонений от нормы лабораторных показателей 4 степени тяжести, при которых решение о прекращении терапии должно приниматься на основании клинической оценки с учетом сопутствующих признаков/симптомов.

При подозрении на возникновение иммуноопосредованных нежелательных реакций необходимо провести оценку состояния для подтверждения этиологии и исключения других причин.

#### Особые группы пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа, коррекция дозы препарата ИМДЖУДО в зависимости от возраста, массы тела, пола и расовой принадлежности не требуется (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) коррекция дозы не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

По данным популяционного фармакокинетического анализа, коррекция дозы препарата ИМДЖУДО у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Препарат ИМДЖУДО не изучался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 5.2).

### *Пациенты с нарушением функции печени*

По данным популяционного фармакокинетического анализа, пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат ИМДЖУДО не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 5.2).

### Дети

Безопасность и эффективность препарата ИМДЖУДО у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены.

### Способ применения

Препарат ИМДЖУДО вводится путем внутривенной инфузии.

Раствор для инфузий вводится внутривенно, продолжительность введения не менее 1 часа, через внутривенный катетер со стерильным встроенным 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков.

Не вводить другие лекарственные препараты одновременно через одну и ту же инфузионную систему.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

## **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к тремелимумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

## **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

### Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

### Иммуноопосредованный пневмонит

Иммуноопосредованные пневмонит/интерстициальная болезнь легких, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием; рекомендации по ведению

пациентов приведены в разделе 4.2.

#### Иммуноопосредованный гепатит

Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии препаратом ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и перед каждой последующей инфузией. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

#### Иммуноопосредованный колит

Иммуноопосредованные колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). У пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом, были отмечены случаи перфорации тонкой и толстой кишки. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита, диареи или перфорации кишечника; рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

#### Иммуноопосредованные эндокринопатии

##### *Иммуноопосредованные гипотиреоз/гипертиреоз/тиреоидит*

Иммуноопосредованные гипотиреоз, гипертиреоз и тиреоидит отмечались у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически — во время терапии. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

##### *Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников*

Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Рекомендации по ведению пациентов с недостаточностью функции надпочечников приведены в разделе 4.2.

### *Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа*

Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа, который может проявляться диабетическим кетоацидозом, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом 1 типа приведены в разделе 4.2.

### *Иммуноопосредованный гипофизит/гипопитуитаризм*

Иммуноопосредованные гипофизит/гипопитуитаризм отмечались у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипофизита или гипопитуитаризма. Рекомендации по ведению пациентов с гипофизитом или гипопитуитаризмом при наличии симптомов приведены в разделе 4.2.

### Иммуноопосредованный нефрит

Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии препаратом ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и периодически – во время терапии. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

### Иммуноопосредованная сыпь

Иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

### Иммуноопосредованный миокардит

Иммуноопосредованный миокардит с возможным летальным исходом отмечался у пациентов, получающих препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов иммуноопосредованного миокардита. Рекомендации по ведению пациентов с иммуноопосредованным миокардитом приведены в разделе 4.2.

#### Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции

С учетом механизма действия препарата ИМДЖУДО и дурвалумаба, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миозит, полимиозит, менингит, энцефалит, синдром Гийена-Барре, иммунная тромбоцитопения, неинфекционный цистит и панкреатит (см. раздел 4.8). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Рекомендации по ведению пациентов приведены в разделе 4.2.

#### Инфузионные реакции

Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов инфузионных реакций, как указано в разделе 4.2. У пациентов, получавших препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом, отмечались тяжелые инфузионные реакции (см. раздел 4.8).

#### Пациенты, исключенные из клинических исследований

Из клинических исследований были исключены пациенты со следующими состояниями: нарушение функции печени класса В или С по Чайлд-Пью, тромбоз главной воротной вены, трансплантация печени, неконтролируемая артериальная гипертензия, наличие в анамнезе или на момент проведения клинических исследований метастазов в головной мозг, компрессия спинного мозга, вирусный гепатит, вызванный ко-инфекцией вирусами гепатита В и гепатита С, активное или ранее документированное кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта в течение 12 предшествующих месяцев, асцит, требовавший нефармакологического вмешательства в течение 6 предшествующих месяцев, печеночная энцефалопатия в течение 12 месяцев до начала терапии, активные или ранее документированные аутоиммунные или воспалительные заболевания. Ввиду отсутствия данных тремелидумаб в этой популяции следует применять с осторожностью и только после тщательной оценки возможной пользы/риска для каждого отдельного пациента.

#### Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 300 мг (разовую дозу) тремелидумаба, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Применение системных глюкокортикостероидов или иммуносупрессоров до начала

терапии тремелимуабом, за исключением системных глюкокортикостероидов в физиологической дозе ( $\leq 10$  мг преднизолона в сутки или эквивалент), не рекомендуется из-за возможного влияния на фармакодинамическую активность и эффективность тремелиумаба. Тем не менее, системные глюкокортикостероиды или другие иммуносупрессоры могут применяться после начала терапии тремелимуабом для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Тремелимуаб является иммуноглобулином, и основными путями выведения тремелиумаба являются катаболизм белка в ретикулоэндотелиальной системе или мишень-опосредованное распределение. Поскольку метаболических лекарственных взаимодействий не ожидается, формальных фармакокинетических исследований взаимодействия тремелиумаба с другими лекарственными препаратами не проводилось.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время терапии тремелимуабом и, как минимум, в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата.

##### Беременность

Данных о применении тремелиумаба у беременных женщин нет. В соответствии с механизмом действия тремелиумаба потенциально может влиять на течение беременности и может причинить вред плоду в случае применения у беременной женщины. В исследованиях репродуктивной функции на животных применение тремелиумаба у беременных яванских макаков в период органогенеза не было связано с токсичностью для материнского организма или каким-либо влиянием на течение беременности или эмбриофетальное развитие (см. раздел 5.3). Известно, что человеческий IgG2 проникает через плацентарный барьер. Тремелимуаб не рекомендуется применять во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих эффективные методы контрацепции во время лечения и, как минимум, в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата.

##### Лактация

Информация о способности тремелиумаба проникать в грудное молоко, всасываться и оказывать влияние на ребенка, получающего грудное вскармливание, или о влиянии на выработку молока отсутствует. Человеческий IgG2 проникает в грудное молоко. В связи с возможностью возникновения нежелательных реакций на тремелимуаб у детей,

получающих грудное вскармливание, лактирующим женщинам не рекомендуется кормить грудью во время лечения и, как минимум, в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата.

#### Фертильность

Нет данных о потенциальном влиянии тремелидумаба на фертильность у человека.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Исходя из фармакодинамических свойств тремелидумаба, он, скорее всего, не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, если у пациентов возникают нежелательные реакции, влияющие на их способность концентрироваться и реагировать, им рекомендовано соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности тремелидумаба 300 мг в виде однократной дозы в комбинации с дурвалумабом основывается на объединенных данных 462 пациентов с ГЦР (пул пациентов с ГЦР) из исследования HIMALAYA и другого исследования у пациентов с ГЦР, Исследования 22. Наиболее частыми (> 10 %) нежелательными реакциями были сыпь (32,5 %), зуд (25,5 %), диарея (25,3 %), боль в животе (19,7 %), повышение активности АСТ/повышение активности АЛТ (18,0 %), лихорадка (13,9 %), гипотиреоз (13,0 %), кашель/продуктивный кашель (10,8 %), периферические отеки (10,4 %) и повышение активности липазы (10,0 %) (см. таблицу 2).

Наиболее частыми тяжелыми нежелательными реакциями ( $\geq 3$  степени тяжести по NCI CTCAE) были повышение активности АСТ/повышение активности АЛТ (8,9 %), повышение активности липазы (7,1 %), повышение активности амилазы (4,3 %) и диарея (3,9 %).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями были колит (2,6 %), диарея (2,4 %), пневмония (2,2 %) и гепатит (1,7 %).

Частота прекращения терапии из-за развития нежелательных реакций составила 6,5 %.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые привели к прекращению терапии, были гепатит (1,5 %) и повышение активности АСТ/повышение активности АЛТ (1,3 %).

Тяжесть нежелательных реакций оценивали по CTCAE: 1 степень — легкая степень, 2

степень — средняя степень тяжести, 3 степень — тяжелая степень, 4 степень – угрожающая жизни и 5 степень — летальный исход.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 (если не указано иное) приведена частота возникновения нежелательных реакций у пациентов, получавших тремелидумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (пул из 462 пациентов с ГЦР). Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

**Таблица 2. Нежелательные реакции у пациентов с ГЦР, получавших тремелидумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом**

	<b>Тремелидумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n=462)</b>			
<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Частота реакций любой степени тяжести</b>		<b>Частота реакций 3–4 степени тяжести</b>	
<b>Инфекции и инвазии</b>				
Инфекция верхних дыхательных путей <sup>1</sup>	Часто	39 (8,4 %)		
Пневмония <sup>2</sup>	Часто	20 (4,3 %)	Часто	6 (1,3 %)
Грипп	Часто	10 (2,2 %)		
Инфекции зубов и мягких тканей полости рта <sup>3</sup>	Часто	6 (1,3 %)		
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	Нечасто	3 (0,6 %)		
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>				
Иммунная тромбоцитопения <sup>4</sup>	Частота неизвестна			
<b>Эндокринные нарушения</b>				
Гипотиреоз <sup>5</sup>	Очень часто	60 (13,0 %)		



	<b>Тремелимуаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n=462)</b>			
<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Частота реакций любой степени тяжести</b>		<b>Частота реакций 3–4 степени тяжести</b>	
Гипертиреоз <sup>6</sup>	Часто	44 (9,5 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Тиреоидит <sup>7</sup>	Часто	8 (1,7 %)		
Недостаточность функции надпочечников	Часто	6 (1,3 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Гипопитуитаризм/гипофизит	Нечасто	4 (0,9 %)		
Несахарный диабет <sup>4</sup>	Неизвестно			
Сахарный диабет 1 типа <sup>4</sup>	Неизвестно			
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>				
Миастения гравис	Нечасто	2 (0,4 %)		
Менингит	Нечасто	1 (0,2 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Синдром Гийена-Барре <sup>4</sup>	Частота неизвестна			
Энцефалит <sup>4</sup>	Частота неизвестна			
<b>Нарушения со стороны сердца</b>				
Миокардит	Нечасто	2 (0,4 %)		
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>				
Кашель/продуктивный кашель	Очень часто	50 (10,8 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Пневмонит <sup>8</sup>	Часто	11 (2,4 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Дисфония	Нечасто	4 (0,9 %)		
Интерстициальная болезнь легких	Нечасто	1 (0,2 %)		
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>				
Диарея	Очень часто	117 (25,3 %)	Часто	18 (3,9 %)
Боль в животе <sup>9</sup>	Очень часто	91 (19,7 %)	Часто	10 (2,2 %)
Повышение активности липазы	Часто	46 (10,0 %)	Часто	33 (7,1 %)

	<b>Тремелимумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n=462)</b>			
<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Частота реакций любой степени тяжести</b>		<b>Частота реакций 3–4 степени тяжести</b>	
Повышение активности амилазы	Часто	41 (8,9 %)	Часто	20 (4,3 %)
Колит <sup>10</sup>	Часто	16 (3,5 %)	Часто	12 (2,6 %)
Панкреатит <sup>11</sup>	Часто	6 (1,3 %)	Нечасто	3 (0,6 %)
Перфорация кишечника <sup>4</sup>	Частота неизвестна			
Перфорация толстой кишки <sup>4</sup>	Частота неизвестна			
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>				
Повышение активности АСТ/ повышение активности АЛТ <sup>12</sup>	Очень часто	83 (18,0 %)	Часто	41 (8,9 %)
Гепатит <sup>13</sup>	Часто	23 (5,0 %)	Часто	8 (1,7 %)
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>				
Сыпь <sup>14</sup>	Очень часто	150 (32,5 %)	Часто	14 (3,0 %)
Зуд	Очень часто	118 (25,5 %)		
Дерматит <sup>15</sup>	Часто	6 (1,3 %)		
Ночная потливость	Часто	6 (1,3 %)		
Пемфигоид	Нечасто	1 (0,2 %)		
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>				
Миалгия	Часто	16 (3,5 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Миозит	Нечасто	3 (0,6 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Полимиозит	Нечасто	1 (0,2 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>				
Повышение уровня креатинина в крови	Часто	21 (4,5 %)	Нечасто	2 (0,4 %)
Дизурия	Часто	7 (1,5 %)		
Нефрит <sup>16</sup>	Нечасто	3 (0,6 %)	Нечасто	2 (0,4 %)
Неинфекционный цистит <sup>4</sup>	Неизвестно			
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>				

	<b>Тремелимумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n=462)</b>			
<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Частота реакций любой степени тяжести</b>		<b>Частота реакций 3–4 степени тяжести</b>	
Лихорадка	Очень часто	64 (13,9 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Периферический отек <sup>17</sup>	Очень часто	48 (10,4 %)	Нечасто	2 (0,4 %)
<b>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</b>				
Инфузионная реакция <sup>18</sup>	Часто	6 (1,3 %)		

<sup>1</sup> Включает назофарингит, фарингит, ринит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.

<sup>2</sup> Включает пневмоцистную пневмонию и пневмонию.

<sup>3</sup> Включает периодонтит, пульпит, абсцесс зуба и инфекцию зубов.

<sup>4</sup> Нежелательная реакция не наблюдалась в пуле данных пациентов с ГЦР, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших терапию дурвалумабом или дурвалумаб + тремелимумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией Астразенка.

<sup>5</sup> Включает повышение уровня тиреотропного гормона в крови, гипотиреоз и иммуноопосредованный гипотиреоз.

<sup>6</sup> Включает снижение уровня тиреотропного гормона в крови и гипертиреоз.

<sup>7</sup> Включает аутоиммунный тиреоидит, иммуноопосредованный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.

<sup>8</sup> Включает иммуноопосредованный пневмонит и пневмонит.

<sup>9</sup> Включает боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и боль в боковых частях живота.

<sup>10</sup> Включает колит, энтерит и энтероколит.

<sup>11</sup> Включает панкреатит и острый панкреатит.

<sup>12</sup> Включает повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности ферментов печени и трансаминаз.

<sup>13</sup> Включает аутоиммунный гепатит, гепатит, гепатоцеллюлярное поражение, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.

<sup>14</sup> Включает экзему, эритему, сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь и зудящую сыпь.

<sup>15</sup> Включает дерматит и иммуноопосредованный дерматит.

<sup>16</sup> Включает аутоиммунный нефрит и иммуноопосредованный нефрит.

<sup>17</sup> Включает периферический отек и периферическую отечность.

<sup>18</sup> Включает инфузионную реакцию и крапивницу.

### Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже представлены данные о значимых нежелательных реакциях при терапии тремелимуабом 300 мг в комбинации с дурвалумабом в пуле пациентов с ГЦР (n=462).

#### *Иммуноопосредованный пневмонит*

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованный пневмонит возник у 6 (1,3 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 1 (0,2 %) пациента и 5 степени тяжести (с летальным исходом) у 1 (0,2 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 29 дней (диапазон 5–774 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 5 из 6 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Один пациент также получал другие иммуносупрессоры. Терапия была отменена у 2 пациентов. Реакция разрешилась у 3 пациентов.

#### *Иммуноопосредованный гепатит*

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованный гепатит возник у 34 (7,4 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 20 (4,3 %) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (0,2 %) пациента и 5 степени тяжести (с летальным исходом) у 3 (0,6 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 29 дней (диапазон 13–313 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 32 из 34 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Девять пациентов также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была отменена у 10 пациентов. Реакция разрешилась у 13 пациентов.

#### *Иммуноопосредованный колит*

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованные колит или диарея возникли у 31 (6,7 %) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 17 (3,7 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 23 дня (диапазон 2–479 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 28 из 31 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Четыре пациента также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была отменена у 5 пациентов. Реакция разрешилась у 29 пациентов.

Были отмечены редкие случаи перфорации кишечника у пациентов, получавших

тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом в исследованиях, не включенных в пул пациентов с ГЦР.

#### *Иммуноопосредованные эндокринопатии*

##### Иммуноопосредованный гипотиреоз

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованный гипотиреоз возник у 46 (10,0 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 85 дней (диапазон 26–763 дня). Один пациент получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалента в день). Всем пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами, включая гормонозаместительную терапию. Реакция разрешилась у 6 пациентов. Иммуноопосредованному гипотиреозу предшествовал иммуноопосредованный гипертиреоз у 4 пациентов.

##### Иммуноопосредованный гипертиреоз

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованный гипертиреоз возник у 21 (4,5 %) пациента, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (0,2 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 30 дней (диапазон 13–60 дней). Четыре пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, при этом все 4 пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Двадцати пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы). В связи с развитием гипертиреоза терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 17 пациентов.

##### Иммуноопосредованный тиреоидит

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованный тиреоидит возник у 6 (1,3 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 56 дней (диапазон 7–84 дня). Два пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 1 из 2 пациентов получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Всем пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами, включая гормонозаместительную терапию. Реакция разрешилась у 2 пациентов.

##### Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников возникла у 6 (1,3 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1

(0,2 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 64 дня (диапазон 43–504 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 1 из 6 пациентов получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Реакция разрешилась у 2 пациентов.

#### Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа

Были отмечены нечастые случаи развития иммуноопосредованного сахарного диабета 1 типа у пациентов, получавших тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом, в исследованиях, не включенных в пул пациентов с ГЦР.

#### Иммуноопосредованные гипофизит/гипопитуитаризм

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованные гипофизит/гипопитуитаризм возникли у 5 (1,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 149 дней (диапазон 27–242 дня). Четыре пациента получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 1 из 4 пациентов получал терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Трём пациентам также потребовалась эндокринная терапия. Реакция разрешилась у 2 пациентов.

#### Иммуноопосредованный нефрит

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованный нефрит возник у 4 (0,9 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 2 (0,4 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 53 дня (диапазон 26–242 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 3 из 4 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Терапия была прекращена у 2 пациентов. Реакция разрешилась у 3 пациентов.

#### Иммуноопосредованная сыпь

В пуле пациентов с ГЦР (n=462) иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид) возникли у 26 (5,6 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 9 (1,9 %) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (0,2%) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 25 дней (диапазон 2–933 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 14 из 26 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Один пациент также получал другие иммуносупрессоры. Терапия

была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 19 пациентов.

### Иммуногенность

Как и при применении других терапевтических белков, существует возможность развития иммуногенности. Сведения об иммуногенности тремелиумаба основаны на объединенных данных 2075 пациентов, получавших тремелиумаб в дозе 75 мг или 1 мг/кг и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату. У 252 (12,1 %) пациентов были выявлены антитела к тремелиумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к тремелиумабу были выявлены у 10,0 % (208/2075) пациентов. Наличие антител к тремелиумабу не оказывало влияния на показатели фармакокинетики тремелиумаба, явного влияния на эффективность и безопасность препарата не наблюдалось.

В исследовании HIMALAYA из 182 пациентов, получавших тремелиумаб 300 мг в виде однократной дозы в комбинации с дурвалумабом и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату, у 20 (11,0 %) пациентов были выявлены антитела к тремелиумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к тремелиумабу были обнаружены у 4,4 % (8/182) пациентов. Наличие антител к тремелиумабу не оказывало явного влияния на фармакокинетику или безопасность препарата.

### Прочие особые популяции

#### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о пациентах с ГЦР в возрасте 75 лет или старше ограничены.

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### *Российская Федерация*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

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

*Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Симптомы передозировки не установлены.

##### Лечение

Специфическое лечение в случае передозировки тремелиумаба отсутствует. В случае передозировки врачи должны соблюдать общие поддерживающие меры и проводить симптоматическую терапию.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX20.

##### Механизм действия

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) экспрессируется, главным образом, на поверхности Т-лимфоцитов. Взаимодействие CTLA-4 со своими лигандами, CD80 и CD86, ограничивает активацию эффекторных Т-клеток посредством ряда возможных механизмов, но, главным образом, путем ограничения ко-стимулирующей передачи сигналов с помощью CD28.

Тремелиумаб — это селективное, полностью человеческое антитело IgG2, которое блокирует взаимодействие CTLA-4 с CD80 и CD86, тем самым усиливая активацию и пролиферацию Т-клеток, что приводит к увеличению разнообразия Т-клеток и усилению противоопухолевой активности иммунной системы.

Комбинация дурвалумаба, ингибитора PD-L1, и тремелиумаба усиливает активацию и функцию противоопухолевых Т-клеток на нескольких этапах иммунного ответа,



увеличивая противоопухолевый иммунитет.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *ГЦР — исследование HIMALAYA*

Эффективность препарата ИМДЖУДО 300 мг в виде однократной дозы в комбинации с дурвалумабом была оценена в исследовании HIMALAYA — рандомизированном, открытом, многоцентровом исследовании у пациентов с подтвержденным нГЦР, которые ранее не получали системного лечения по поводу ГЦР. В исследование были включены пациенты со стадиями по BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer — Барселонская клиника рака печени): С или В (не подлежащие локорегионарной терапии), отнесенные к классу А по шкале Чайлд-Пью.

В исследование не включались пациенты с метастазами в головной мозг на момент начала исследования или в анамнезе, вирусным гепатитом, вызванным ко-инфекцией вирусами гепатита В и гепатита С; активным или ранее документированным кровотечением из органов желудочно-кишечного тракта в течение 12 предшествующих месяцев; асцитом, требовавшим нефармакологического вмешательства в течение 6 предшествующих месяцев; печеночной энцефалопатией в течение 12 месяцев до начала лечения; активными или ранее документированными аутоиммунными или воспалительными заболеваниями.

В исследование включались пациенты с варикозно расширенными венами пищевода, за исключением пациентов с активным или ранее документированным кровотечением из органов желудочно-кишечного тракта в течение 12 предшествующих месяцев.

Рандомизация была произведена по категориям макрососудистой инвазии (да или нет), этиологии заболевания печени (подтвержденная инфекция вируса гепатита В или подтвержденная инфекция вируса гепатита С или другие) и функциональному статусу 0 или 1 по шкале оценки тяжести состояния пациента Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG).

В исследовании HIMALAYA было рандомизировано 1171 пациент в соотношении 1:1:1 в группы терапии:

- дурвалумаб, 1500 мг один раз в 4 недели;
- препарат ИМДЖУДО 300 мг в виде однократной дозы в комбинации с дурвалумабом 1500 мг; затем монотерапия дурвалумабом 1500 мг 1 раз в 4 недели;
- сорафениб, 400 мг два раза в день.

Оценку опухоли проводили каждые 8 недель в течение первых 12 месяцев и затем один раз в 12 недель. Оценку выживаемости проводили каждый месяц в течение первых 3 месяцев после окончания лечения и затем каждые 2 месяца.

Первичной конечной точкой служила общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками служили выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа (ЧОО) по оценке исследователя и длительность ответа (ДО) согласно Критериям ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были хорошо сбалансированы между группами исследования. Исходные демографические данные общей популяции исследования были следующими: пациенты мужского пола (83,7 %), возраст <65 лет (50,4 %), представители европеоидной расы (44,6 %), представители монголоидной расы (50,7 %), представители негроидной расы или афроамериканцы (1,7 %), пациенты другой расовой принадлежности (2,3 %), класс 0 по шкале ECOG (62,6 %), класс А по шкале Чайлд-Пью (99,5 %), макрососудистая инвазия (25,2 %), внепеченочное распространение (53,4 %), исходное содержание альфа-фетопротеина (АФП) < 400 нг/мл (63,7 %), исходное содержание АФП  $\geq$  400 нг/мл (34,5 %), вирусная этиология — гепатит В (30,6 %), гепатит С (27,2 %), неинфицированные (42,2 %), поддающийся оценке статус PD-L1 (86,3 %), площадь опухоли с наличием экспрессии PD-L1 (TAP)  $\geq$  1% (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [анализ Ventana PD-L1 (SP263)].

Результаты представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

**Таблица 3. Результаты оценки эффективности в исследовании HIMALAYA при применении препарата ИМДЖУДО 300 мг в комбинации с дурвалумабом по сравнению с сорафенибом**

	<b>ИМДЖУДО 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n=393)</b>	<b>Сорафениб (n=389)</b>
<b>Продолжительность периода последующего наблюдения</b>		
Медиана периода последующего наблюдения (месяцы) <sup>1</sup>	33,2	32,2
<b>ОВ</b>		
Количество летальных исходов (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
<b>Медиана ОВ (месяцы) (95% ДИ)</b>	<b>16,4 (14,2–19,6)</b>	<b>13,8 (12,3–16,1)</b>
<b>Отношение рисков (95 % ДИ)</b>	<b>0,78 (0,66, 0,92)</b>	

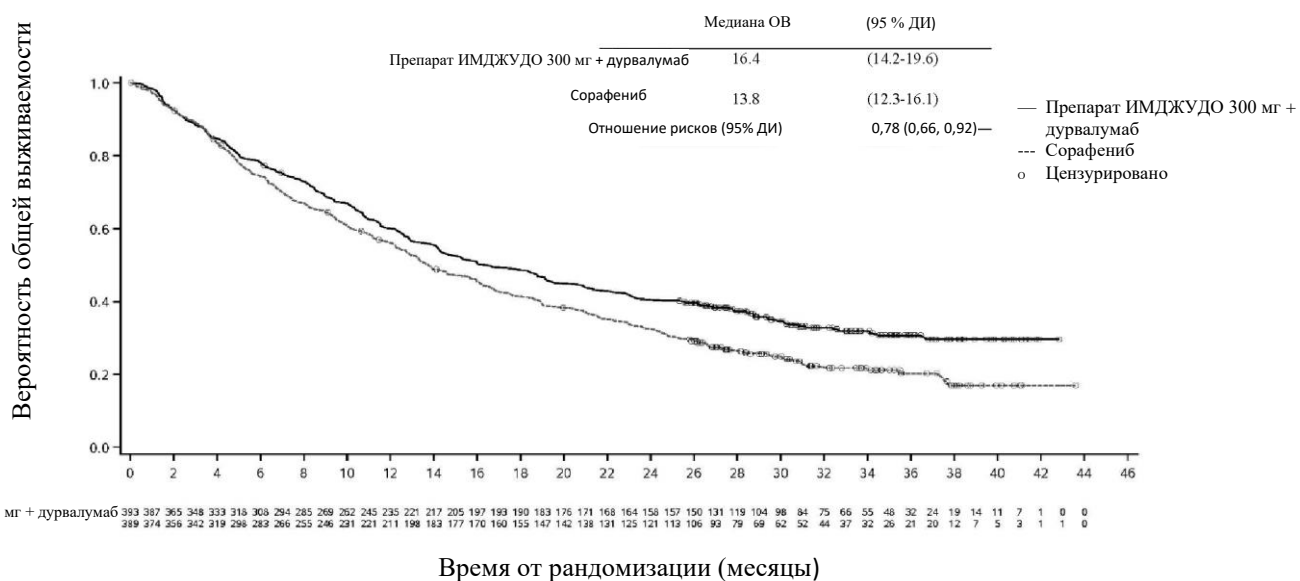
Значение $p^2$	0,0035	
<b>ВБП</b>		
Количество событий (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
<b>Медиана ВБП (месяцы)</b> <b>(95 % ДИ)</b>	<b>3,78</b> <b>(3,68–5,32)</b>	<b>4,07</b> <b>(3,75–5,49)</b>
ОР (95 % ДИ)	0,90 (0,77, 1,05)	
<b>ЧОО</b>		
<b>ЧОО, n (%)<sup>3</sup></b>	79 (20,1)	20 (5,1)
Полный ответ, n (%)	12 (3,1)	0
Частичный ответ, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
<b>ДО</b>		
<b>Медиана ДО (месяцы)</b>	22,3	18,4

<sup>1</sup> Рассчитано с использованием обратной методики Каплана-Мейера (с изменением индикатора цензурирования).

<sup>2</sup> Основываясь на функции Лана-ДеМетса зависимости вероятности ошибки I рода от полученной доли необходимой информации с типом критериев О'Брайена Флеминга с фактическим количеством наблюдаемых событий, показатель для объявления статистической значимости для группы, получавшей терапию препаратом ИМДЖУДО 300 мг в комбинации с дурвалумабом, в сравнении с группой сорафениба составил 0,0398.

<sup>3</sup> Подтвержденный полный ответ.

**Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера ОВ**



## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика тремелиумаба была оценена при его применении в монотерапии и в комбинации с дурвалумабом.

Фармакокинетика тремелиумаба была изучена у пациентов в дозах от 75 мг до 750 мг или 10 мг/кг, которые вводили внутривенно один раз в 4 или 12 недель в монотерапии или при однократном применении в дозе 300 мг. Экспозиция увеличивалась пропорционально дозе (линейная фармакокинетика) при дозах  $\geq 75$  мг. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 12 недель. На основании популяционного анализа фармакокинетики, включавшего пациентов, получавших тремелиумаб в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами в диапазоне доз  $\geq 75$  мг (или 1 мг/кг) каждые 3 или 4 недели, расчетный клиренс (CL) и объем распределения (Vd) тремелиумаба составили 0,309 л/сутки и 6,33 л, соответственно. Конечный период полувыведения составил приблизительно 14,2 дня.

### Особые группы пациентов

Возраст (18–87 лет), масса тела (34–149 кг), пол, наличие антител к лекарственному препарату, концентрация альбумина, активность лактатдегидрогеназы, концентрация креатинина, тип опухоли, расовая принадлежность или статус по шкале ECOG/ВОЗ не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры тремелиумаба.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Нарушение функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) от 60 до 89 мл/мин) и нарушение функции почек средней степени тяжести (КК от 30 до 59 мл/мин) не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры тремелиумаба. Влияние нарушения функции почек тяжелой степени (КК от 15 до 29 мл/мин) на фармакокинетические параметры тремелиумаба неизвестно.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Нарушение функции печени легкой степени тяжести (билирубин  $\leq$  ВГН и АСТ  $>$  ВГН или билирубин  $> 1,0$  до  $1,5 \times$  ВГН и любая активность АСТ) и нарушение функции печени средней степени тяжести (билирубин  $> 1,5$  до  $3 \times$  ВГН и любая активность АСТ) не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры тремелиумаба. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (билирубин  $> 3,0 \times$  ВГН и любая активность АСТ) на фармакокинетические параметры тремелиумаба неизвестно. Однако, поскольку моноклональные антитела IgG в основном выводятся не через печень, не ожидается, что изменение функции печени повлияет на экспозицию

тремелимумаба.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

#### Канцерогенность и мутагенность

Канцерогенность и генотоксичность тремелимумаба не изучали.

#### Токсическое воздействие на репродуктивную функцию

Исследования фертильности на животных с применением тремелимумаба не проводились. В исследованиях репродуктивной функции применение тремелимумаба у беременных яванских макаков в период органогенеза не было связано с токсичностью для матери или влиянием на частоту выкидышей, массу плода или внешние, висцеральные, скелетные аномалии или массу конкретных органов плода.

#### Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

В шестимесячном исследовании хронической токсичности на яванских макаках еженедельное внутривенное введение тремелимумаба было связано с дозозависимой частотой возникновения постоянной диареи и кожной сыпи, струпьев и открытых язв, которые носили дозолимитирующий характер. Эти клинические признаки были также связаны со снижением аппетита и массы тела и отеком периферических лимфатических узлов. Результаты патогистологических исследований, коррелирующие с наблюдаемыми клиническими признаками, включали обратимое хроническое воспаление в слепой и прямой кишке и инфильтрацию мононуклеарными клетками в широком спектре тканей, включая кожные и лимфоидные ткани, с частотой и степенью тяжести, зависящими от дозы.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

$\alpha,\alpha$ -трегалозы дигидрат

Динатрия эдетата дигидрат

Полисорбат 80

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными

препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

#### Невскрытый флакон

4 года.

#### Разведенный раствор

Препарат ИМДЖУДО не содержит консервантов. Раствор для инфузий следует вводить сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, следует соблюдать рекомендации, приведенные ниже.

Химическая и физическая стабильность готового к применению раствора для внутривенной инфузии подтверждена до 28 суток при температуре от 2 до 8 °С и до 48 часов при комнатной температуре до 30 °С с момента приготовления.

С микробиологической точки зрения готовый к применению раствор для инфузий подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, и, в целом, не должно превышать 28 суток при температуре от 2 до 8 °С или 48 часов при хранении при комнатной температуре до 30 °С.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

#### Невскрытый флакон

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

#### Разведенный раствор

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1,25 мл (25 мг / 1,25 мл) или 15 мл (300 мг / 15 мл) в стеклянные флаконы (тип I), закрытые резиновой пробкой из бутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»). По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

#### Приготовление раствора

Флаконы препарата ИМДЖУДО предназначены только для однократного применения и не

содержат консервантов. Следует соблюдать асептические условия.

- Осмотрите лекарственный препарат на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Препарат ИМДЖУДО представляет собой от прозрачной до слегка опалесцирующей, от бесцветной до желтоватого цвета жидкость. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, утилизируйте флакон. Не следует встряхивать флакон.
- Из флакона (флаконов) извлеките нужный объем препарата ИМДЖУДО и перенесите в пакет для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор декстрозы для инъекций. Перемешайте разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Конечная концентрация разведенного раствора должна составлять 0,1–10 мг/мл. Не замораживайте и не встряхивайте раствор.
- Необходимо соблюдать осторожность для обеспечения стерильности приготовленных растворов.
- Не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата.
- Утилизируйте неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе.

Утилизируйте неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы в соответствии с местными правилами.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: [Safety.Russia@astrazeneca.com](mailto:Safety.Russia@astrazeneca.com)

[ProductQuality.ru@astrazeneca.com](mailto:ProductQuality.ru@astrazeneca.com)

*Республика Казахстан*

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Кунаева, д. 77, офис 101

Тел.: +7 727 232 14 15; +7 701 0326745

Электронная почта: [adverse.events.kz@astrazeneca.com](mailto:adverse.events.kz@astrazeneca.com)

Сайт: <https://contactazmedical.astrazeneca.com>

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(003453)-(РГ-RU)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 20 октября 2023 г.

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата ИМДЖУДО доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.