

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 Т-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**

Гепатоцеллюлярный рак

Препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом показан для лечения взрослых

пациентов с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком (нГЦР).

Немелкоклеточный рак легкого

Препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины показан в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии активирующих мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или слияния гена киназы анапластической лимфомы (ALK).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ИМДЖУДО представлена в таблице 1.

При назначении препарата ИМДЖУДО в комбинации с другими лекарственными препаратами следует обратиться к инструкциям по медицинскому применению этих препаратов / общим характеристикам лекарственных препаратов для получения дополнительной информации об их применении.

Таблица 1. Рекомендуемая доза препарата ИМДЖУДО

Показания к применению	Рекомендуемая доза препарата ИМДЖУДО	Продолжительность терапии
нГЦР	Препарат ИМДЖУДО 300 мг ¹ в виде однократной начальной дозы в комбинации с дурвалумабом 1500 мг ¹ в день 1 цикла 1 с последующей монотерапией дурвалумабом один раз в 4 недели.	До прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.
Метастатический НМРЛ	<u>Совместно с химиотерапией:</u> Препарат ИМДЖУДО 75 мг ² в комбинации с дурвалумабом 1500 мг ² и химиотерапией на основе препаратов платины каждые 3 недели (21 день) в течение 4 циклов (12 недель). <u>После химиотерапии на основе препаратов платины:</u> Дурвалумаб 1500 мг каждые 4 недели в монотерапии и поддерживающая терапия	Не более 5 доз при отсутствии прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Показания к применению	Рекомендуемая доза препарата ИМДЖУДО	Продолжительность терапии
	пеметрекседом в зависимости от гистологических данных ³ один раз в 4 недели и пятая доза препарата ИМДЖУДО 75 мг ^{4,5} вместе с шестой дозой дурвалумаба на неделе 16.	

¹ 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.

² Пациентам с массой тела 35 кг и менее препарат ИМДЖУДО назначают из расчета 1 мг/кг до достижения массы тела более 35 кг. Пациентам с массой тела 30 кг и менее дурвалумаб назначают из расчета 20 мг/кг до достижения массы тела более 30 кг.

³ По решению исследователя для пациентов с неплоскоклеточным раком, которые получали на этапе комбинации с химиотерапией лечение пеметрекседом и карбоплатином/цисплатином.

⁴ При отсрочке введения дозы (доз) пятую дозу препарата ИМДЖУДО можно ввести после недели 16 совместно с дурвалумабом.

⁵ Если пациенты получают менее 4 циклов химиотерапии на основе препаратов платины, оставшиеся циклы препарата ИМДЖУДО (до 5 циклов) совместно с дурвалумабом следует проводить после химиотерапии на основе препаратов платины.

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

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии	Терапия глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
Иммуноопосредованный пневмонит/ интерстициальная болезнь легких	2 степень	Приостановка терапии ³	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3 или 4 степень	Прекращение терапии	Назначение метилпреднизолона в дозе 2–4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
Иммуноопосредованный гепатит	Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) $> 3 - \leq 5 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 1,5 - \leq 3 \times$ ВГН	Приостановка терапии ³	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	Активность АЛТ или АСТ $> 5 - \leq 10 \times$ ВГН	Приостановка терапии дурвалумабом и прекращение терапии препаратом ИМДЖУДО (если применимо)	

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение	Терапия
		режима терапии	глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
	Одновременное повышение активности АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН и концентрации общего билирубина $> 2 \times$ ВГН ⁴	Прекращение терапии	
	Активность АЛТ или АСТ $> 10 \times$ ВГН или концентрация общего билирубина $> 3 \times$ ВГН		
Иммуноопосредованный гепатит при ГЦР (или вторичное опухолевое поражение печени с исходным отклонением от нормы функциональных проб печени) ⁵	Активность АСТ или АЛТ $> 2,5 - \leq 5 \times$ исходная активность и $\leq 20 \times$ ВГН	Приостановка терапии ³	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	Приостановка терапии дурвалумабом и прекращение терапии препаратом ИМДЖУДО (если применимо)	

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение	Терапия
		режима терапии	глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
	$\leq 20 \times \text{ВГН}$ и концентрации общего билирубина $> 1,5 - < 2 \times \text{ВГН}^4$		
	Активность АЛТ или АСТ $> 7 \times$ исходная активность или $> 20 \times \text{ВГН}$ (отклонение, которое разовьется раньше) или концентрация билирубина $> 3 \times \text{ВГН}$	Прекращение терапии	
Иммуноопосредованный колит или диарея	2 степень	Приостановка терапии ³	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
	3 или 4 степень	Прекращение терапии ⁶	
Перфорация кишечника	ЛЮБОЙ степени тяжести	Прекращение терапии	При подозрении на перфорацию кишечника необходимо немедленно проконсультироваться с хирургом
Иммуноопосредованные гипертиреоз, тиреоидит	2–4 степень	Приостановка терапии до достижения стабильной	Симптоматическая терапия

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение	Терапия
		режима терапии	глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
		клинической ситуации	
Иммуноопосредованный гипотиреоз	2–4 степень	Без изменений	Назначение заместительной терапии гормонами щитовидной железы по клиническим показаниям
Иммуноопосредованная 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 $> 1,5 \times$ ВГН (или от исходного значения) до $3 \times$ ВГН (или от	Приостановка терапии ³	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение	Терапия
		режима терапии	глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
	исходного значения)		эквивалента) с
	3 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки $> 3 \times$ исходное значение или $> 3 \times$ ВГН до $6 \times$ ВГН; 4 степень, повышение концентрации креатинина сыворотки $> 6 \times$ ВГН	Прекращение терапии	последующим снижением дозы
Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигOID)	2 степень дольше 1 недели или 3 степень	Приостановка терапии ³	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с
	4 степень	Прекращение терапии	последующим снижением дозы
Иммуноопосредованный миокардит	2–4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 2–4 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы ⁷
Иммуноопосредованный миоцит/полимиозит/ рабдомиолиз	2 или 3 степень	Приостановка терапии ^{3,8}	Назначение преднизолона в дозе
	4 степень	Прекращение	1–2 мг/кг/сутки (или

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии	Терапия глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
		терапии	эквивалента) с последующим снижением дозы
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 и/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

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение	Терапия
		режима терапии	глюкокортикостероидами (если не указано другое) ²
Иммуноопосредованный синдром Гийена-Барре	2–4 степень	Прекращение терапии	Назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сутки (или эквивалента) с последующим снижением дозы
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции ⁹	2 или 3 степень	Приостановка терапии ³	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 ≤ 1 степени тяжести или до исходного	
	4 степень	Прекращение терапии ¹⁰	

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

² После улучшения состояния до ≤ 1 степени тяжести следует начать постепенное снижение дозы глюкокортикостероидов продолжительностью не менее 1 месяца. При отсутствии улучшения или при ухудшении состояния возможно повышение дозы глюкокортикостероидов и/или дополнительное назначение системных иммуносупрессоров.

³ После приостановки терапию препаратом ИМДЖУДО и/или дурвалумабом можно возобновить в течение 12 недель, если тяжесть нежелательной реакции уменьшилась до ≤ 1 степени тяжести, и доза глюкокортикостероидов была снижена до ≤ 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 возникновении нежелательной реакции 3 степени тяжести терапию препаратом ИМДЖУДО следует прекратить; однако терапию дурвалумабом можно возобновить после разрешения реакции.
- 7 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.
- 8 Терапию препаратом ИМДЖУДО и дурвалумабом следует прекратить, если нежелательная реакция не разрешится до ≤ 1 степени тяжести в течение 30 дней, или при наличии признаков дыхательной недостаточности.
- 9 Включая иммунную тромбоцитопению, панкреатит, иммуноопосредованный артрит, увеит.
- 10 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. В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции следует приостановить применение препарата ИМДЖУДО или препарата ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и назначить глюкокортикостероиды.

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 (≥ 65 лет) коррекция дозы не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2). Данные о пациентах в возрасте 75 лет и старше с метастатическим НМРЛ ограничены (см. раздел 4.4).

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. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

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.

Препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом

При нГЦР, когда препарат ИМДЖУДО применяется в комбинации с дурвалумабом, препарат ИМДЖУДО следует вводить до введения дурвалумаба в один и тот же день. Препарат ИМДЖУДО и дурвалумаб следует вводить в виде отдельных внутривенных инфузий.

Препарат ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе

препаратов платины

При метастатическом НМРЛ во время цикла 1 введение дурвалумаба следует начинать примерно через 1 час (максимум через 2 часа) после окончания инфузии препарата ИМДЖУДО. Введение химиотерапии на основе препаратов платины следует начинать примерно через 1 час (максимум через 2 часа) после окончания инфузии дурвалумаба. При отсутствии клинически значимых опасений во время цикла 1, по усмотрению врача, последующие циклы дурвалумаба можно начинать сразу после введения препарата ИМДЖУДО, а период времени между окончанием инфузии дурвалумаба и началом химиотерапии может быть сокращен до 30 минут.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тремелиумабу 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 гипопизита или гипопитуитаризма. Рекомендации по ведению пациентов с гипопизитом 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 при применении комбинации препарата ИМДЖУДО и дурвалумаба. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миозит, полимиозит, менингит, энцефалит, рабдомиолиз, синдром Гийена-Барре, иммунная тромбоцитопения, неинфекционный цистит, панкреатит, иммуноопосредованный артрит, увеит (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, рекомендации по ведению пациентов приведены 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

нГЦР

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 тремелиумаб в этой популяции следует применять с осторожностью и только после тщательной оценки возможной пользы/риска для каждого отдельного пациента.

Метастатический НМРЛ

Из клинических исследований были исключены пациенты со следующими состояниями: активное или ранее документированное аутоиммунное заболевание, симптомные и/или нелеченные метастазы в головной мозг, наличие иммунодефицита в анамнезе, проведение системной иммуносупрессии в течение 14 дней до начала применения тремелиумаба или дурвалумаба, за исключением применения физиологических доз системных глюкокортикостероидов (< 10 мг/сутки преднизолона или его эквивалента), неконтролируемые сопутствующие заболевания, активная стадия туберкулеза, гепатит В или С, ВИЧ-инфекция или введение живой ослабленной вакцины в течение 30 дней до или после начала применения тремелиумаба или дурвалумаба. Ввиду отсутствия данных тремелиумаб в этой популяции следует применять с осторожностью и только после тщательной оценки возможной пользы/риска для каждого отдельного пациента.

Меры предосторожности, связанные с заболеванием

Метастатический НМРЛ

Имеются ограниченные данные о пожилых пациентах (≥ 75 лет), получавших тремелиумаб в сочетании с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины (см. разделы 4.8 и 5.1). Рекомендуется тщательно рассмотреть потенциальную пользу/риск этого режима на индивидуальной основе.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 300 мг (разовую дозу) тремелиумаба, 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 тремелиумабом, за исключением системных глюкокортикостероидов в физиологической дозе (≤ 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 тремелиумабом для лечения иммуноопосредованных нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Тремелиумаб 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 тремелиумабом 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 тремелиумаб 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. Тремелиумаб 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 тремелиумаб 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 тремелиумаба на фертильность у человека.

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

Исходя из фармакодинамических свойств тремелиумаба, 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

Тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом

Профиль безопасности тремелиумаба 300 мг в виде однократной дозы в комбинации с дурвалумабом основан 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 %), периферический отек (10,4 %) и повышение активности липазы (10,0 %) (см. таблицу 3).

Наиболее частыми тяжелыми нежелательными реакциями (≥ 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, приводившими 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.

Тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией

Профиль безопасности тремелимуаба в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины основан на данных 330 пациентов из исследования POSEIDON (популяция пациентов с метастатическим НМРЛ). Наиболее частыми ($> 10\%$) нежелательными реакциями были анемия (49,7 %), тошнота (41,5 %), нейтропения (41,2 %), утомляемость (36,1 %), снижение аппетита (28,2 %), сыпь (25,8 %), тромбоцитопения (24,5 %), диарея (21,5 %), лейкопения (19,4 %), запор (19,1 %), рвота (18,2 %), повышение активности АСТ/повышение активности АЛТ (17,6 %), лихорадка (16,1 %), инфекции верхних дыхательных путей (15,5 %), пневмония (14,8 %), гипотиреоз (13,3 %), артралгия (12,4 %), кашель/продуктивный кашель (12,1 %) и зуд (10,9 %).

Наиболее частыми ($> 3\%$) тяжелыми нежелательными реакциями (≥ 3 степени тяжести по NCI CTCAE) были нейтропения (23,9 %), анемия (20,6 %), пневмония (9,4 %), тромбоцитопения (8,2 %), лейкопения (5,5 %), утомляемость (5,2 %), повышение активности липазы (3,9 %) и повышение активности амилазы (3,6 %).

Наиболее частыми ($> 2\%$) серьезными нежелательными реакциями были пневмония (11,5 %), анемия (5,5 %), тромбоцитопения (3 %), колит (2,4 %), диарея (2,4 %), лихорадка (2,4 %) и фебрильная нейтропения (2,1 %).

Прекращение применения тремелидумаба из-за развития нежелательных реакций потребовалось у 4,5 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прекращению терапии, были пневмония (1,2 %) и колит (0,9 %).

Приостановка применения тремелидумаба из-за нежелательных реакций потребовалась у 40,6 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к приостановке терапии, были нейтропения (13,6 %), тромбоцитопения (5,8 %), лейкопения (4,5 %), диарея (3,0 %), пневмония (2,7 %), повышение активности АСТ/повышение активности АЛТ (2,4 %), утомляемость (2,4 %), повышение активности липазы (2,4 %), колит (2,1 %), гепатит (2,1 %) и сыпь (2,1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 3 (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). В таблице 4 приведена частота возникновения нежелательных реакций у пациентов, получавших тремелидумаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины в исследовании POSEIDON. 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 3. Нежелательные реакции у пациентов с ГЦР, получавших тремелидумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом

	Тремелимуаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n = 462)			
Нежелательная реакция	Частота реакций любой степени тяжести		Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Инфекции и инвазии				
Инфекции верхних дыхательных путей ¹	Часто	39 (8,4 %)		
Пневмония ²	Часто	20 (4,3 %)	Часто	6 (1,3 %)
Грипп	Часто	10 (2,2 %)		

	Тремелимумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n = 462)			
Нежелательная реакция	Частота реакций любой степени тяжести		Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Инфекции зубов и мягких тканей полости рта ³	Часто	6 (1,3 %)		
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	Нечасто	3 (0,6 %)		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Иммунная тромбоцитопения ⁴	Частота неизвестна			
Эндокринные нарушения				
Гипотиреоз ⁵	Очень часто	60 (13,0 %)		
Гипертиреоз ⁶	Часто	44 (9,5 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Тиреоидит ⁷	Часто	8 (1,7 %)		
Недостаточность функции надпочечников	Часто	6 (1,3 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Гипопитуитаризм/гипофизит	Нечасто	4 (0,9 %)		
Несахарный диабет ⁴	Частота неизвестна			
Сахарный диабет 1 типа ⁴	Частота неизвестна			
Нарушения со стороны нервной системы				
Миастения гравис	Нечасто	2 (0,4 %)		
Менингит	Нечасто	1 (0,2 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Синдром Гийена-Барре ⁴	Частота неизвестна			
Энцефалит ⁴	Частота неизвестна			
Нарушения со стороны органа зрения				
Увеит ⁴	Частота неизвестна			
Нарушения со стороны сердца				
Миокардит	Нечасто	2 (0,4 %)		

	Тремелимумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n = 462)			
Нежелательная реакция	Частота реакций любой степени тяжести		Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
Кашель/продуктивный кашель	Очень часто	50 (10,8 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Пневмонит ⁸	Часто	11 (2,4 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Дисфония	Нечасто	4 (0,9 %)		
Интерстициальная болезнь легких	Нечасто	1 (0,2 %)		
Желудочно-кишечные нарушения				
Диарея	Очень часто	117 (25,3 %)	Часто	18 (3,9 %)
Боль в животе ⁹	Очень часто	91 (19,7 %)	Часто	10 (2,2 %)
Повышение активности липазы	Часто	46 (10,0 %)	Часто	33 (7,1 %)
Повышение активности амилазы	Часто	41 (8,9 %)	Часто	20 (4,3 %)
Колит ¹⁰	Часто	16 (3,5 %)	Часто	12 (2,6 %)
Панкреатит ¹¹	Часто	6 (1,3 %)	Нечасто	3 (0,6 %)
Перфорация кишечника ²⁰	Частота неизвестна			
Перфорация толстой кишки ²⁰	Частота неизвестна			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
Повышение активности АСТ/ повышение активности АЛТ ¹²	Очень часто	83 (18,0 %)	Часто	41 (8,9 %)
Гепатит ¹³	Часто	23 (5,0 %)	Часто	8 (1,7 %)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Сыпь ¹⁴	Очень часто	150 (32,5 %)	Часто	14 (3,0 %)
Зуд	Очень часто	118 (25,5 %)		
Дерматит ¹⁵	Часто	6 (1,3 %)		

	Тремелимумаб 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n = 462)			
Нежелательная реакция	Частота реакций любой степени тяжести		Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Ночная потливость	Часто	6 (1,3 %)		
Пемфигиод	Нечасто	1 (0,2 %)		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей				
Миалгия	Часто	16 (3,5 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Миозит ¹⁶	Нечасто	3 (0,6 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Полимиозит ¹⁶	Нечасто	1 (0,2 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Иммуноопосредованный артрит	Нечасто	3 (0,6 %)		0
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
Повышение уровня креатинина в крови	Часто	21 (4,5 %)	Нечасто	2 (0,4 %)
Дизурия	Часто	7 (1,5 %)		
Нефрит ¹⁷	Нечасто	3 (0,6 %)	Нечасто	2 (0,4 %)
Неинфекционный цистит ⁴	Частота неизвестна			
Общие нарушения и реакции в месте введения				
Лихорадка	Очень часто	64 (13,9 %)	Нечасто	1 (0,2 %)
Периферический отек ¹⁸	Очень часто	48 (10,4 %)	Нечасто	2 (0,4 %)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур				
Инфузионная реакция ¹⁹	Часто	6 (1,3 %)		

¹ Включает назофарингит, фарингит, ринит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.

² Включает пневмоцистную пневмонию и пневмонию.

³ Включает периодонтит, пульпит, абсцесс зуба и инфекцию зубов.

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

⁵ Включает повышение уровня тиреотропного гормона в крови, гипотиреоз и иммуноопосредованный гипотиреоз.

⁶ Включает снижение уровня тиреотропного гормона в крови и гипертиреоз.

- ⁷ Включает аутоиммунный тиреоидит, иммуноопосредованный тиреоидит, тиреоидит и подострый тиреоидит.
- ⁸ Включает иммуноопосредованный пневмонит и пневмонит.
- ⁹ Включает боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и боль в боковых частях живота.
- ¹⁰ Включает колит, энтерит и энтероколит.
- ¹¹ Включает панкреатит и острый панкреатит.
- ¹² Включает повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности ферментов печени и трансаминаз.
- ¹³ Включает аутоиммунный гепатит, гепатит, гепатоцеллюлярное поражение, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.
- ¹⁴ Включает экзему, эритему, сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь и зудящую сыпь.
- ¹⁵ Включает дерматит и иммуноопосредованный дерматит.
- ¹⁶ Включает рабдомиолиз (как единое медицинское понятие с миозитом/полимиозитом).
- ¹⁷ Включает аутоиммунный нефрит и иммуноопосредованный нефрит.
- ¹⁸ Включает периферический отек и периферическую отечность.
- ¹⁹ Включает инфузионную реакцию и крапивницу.
- ²⁰ Нежелательная реакция не наблюдалась в пуле пациентов с ГЦР, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших дурвалумаб + тремелидумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией Астразенка.

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции у пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших тремелидумаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины

	Тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины (n = 330)		
Нежелательная лекарственная реакция ¹	Частота реакций любой степени тяжести		Частота реакций 3–4 степени тяжести
Инфекции и инвазии			
Инфекции верхних дыхательных путей ²	Очень часто	51 (15,5 %)	2 (0,6 %)
Пневмония ³	Очень часто	49 (14,8 %)	24 (7,3 %)

Тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины (n = 330)			
Нежелательная лекарственная реакция ¹	Частота реакций любой степени тяжести		Частота реакций 3–4 степени тяжести
Грипп	Часто	11 (3,3 %)	0
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	Часто	8 (2,4 %)	1 (0,3 %)
Инфекции зубов и мягких тканей полости рта ⁴	Нечасто	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия ⁵	Очень часто	164 (49,7 %)	68 (20,6 %)
Нейтропения ^{5,6}	Очень часто	136 (41,2 %)	79 (23,9 %)
Тромбоцитопения ^{5,7}	Очень часто	81 (24,5 %)	27 (8,2 %)
Лейкопения ^{5,8}	Очень часто	64 (19,4 %)	18 (5,5 %)
Фебрильная нейтропения ⁵	Часто	10 (3,0 %)	7 (2,1 %)
Панцитопения ⁵	Часто	6 (1,8 %)	2 (0,6 %)
Иммунная тромбоцитопения	Нечасто	1 (0,3 %)	0
Эндокринные нарушения			
Гипотиреоз ⁹	Очень часто	44 (13,3 %)	0
Гипертиреоз ¹⁰	Часто	22 (6,7 %)	0
Недостаточность функции надпочечников	Часто	7 (2,1 %)	2 (0,6 %)
Гипопитуитаризм/гипофизит	Часто	5 (1,5 %)	1 (0,3 %)
Тиреоидит ¹¹	Часто	4 (1,2 %)	0
Несахарный диабет	Нечасто	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Сахарный диабет 1 типа	Нечасто	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Нарушения метаболизма и питания			
Снижение аппетита ⁵	Очень часто	93 (28,2 %)	5 (1,5 %)
Нарушения со стороны нервной системы			
Периферическая нейропатия ^{5,12}	Часто	21 (6,4 %)	0
Энцефалит ¹³	Нечасто	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Менингит	Редко ²¹	1 (0,1 %)	0

	Тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины (n = 330)		
Нежелательная лекарственная реакция¹	Частота реакций любой степени тяжести	Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Миастения гравис	Частота неизвестна ¹⁴		
Синдром Гийена-Барре	Частота неизвестна ¹⁴		
Нарушения со стороны органа зрения			
Увеит	Нечасто	1 (0,3 %)	0
Нарушения со стороны сердца			
Миокардит ¹⁵	Нечасто	1 (0,3 %)	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Кашель/продуктивный кашель	Очень часто	40 (12,1 %)	0
Пневмонит ¹⁶	Часто	14 (4,2 %)	4 (1,2 %)
Дисфония	Часто	8 (2,4 %)	0
Интерстициальная болезнь легких	Нечасто	2 (0,6 %)	0
Желудочно-кишечные нарушения			
Тошнота ⁵	Очень часто	137 (41,5 %)	6 (1,8 %)
Диарея	Очень часто	71 (21,5 %)	5 (1,5 %)
Запор ⁵	Очень часто	63 (19,1 %)	0
Рвота ⁵	Очень часто	60 (18,2 %)	4 (1,2 %)
Стоматит ^{5,17}	Часто	32 (9,7 %)	0
Повышение активности амилазы	Часто	28 (8,5 %)	12 (3,6 %)
Боль в животе ¹⁸	Часто	24 (7,3 %)	0
Повышение активности липазы	Часто	21 (6,4 %)	13 (3,9 %)
Колит ¹⁹	Часто	18 (5,5 %)	7 (2,1 %)
Панкреатит ²⁰	Часто	7 (2,1 %)	1 (0,3 %)

	Тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины (n = 330)		
Нежелательная лекарственная реакция¹	Частота реакций любой степени тяжести	Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Перфорация кишечника	Частота неизвестна ²¹		
Перфорация толстой кишки	Частота неизвестна ²¹		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышение активности АСТ/ повышение активности АЛТ ²²	Очень часто	58 (17,6 %)	7 (2,1 %)
Гепатит ²³	Часто	13 (3,9 %)	3 (0,9 %)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Сыпь ²⁴	Очень часто	85 (25,8 %)	5 (1,5 %)
Зуд	Очень часто	36 (10,9 %)	0
Алопеция ⁵	Очень часто	33 (10,0 %)	0
Дерматит	Нечасто	2 (0,6 %)	0
Ночная потливость	Нечасто	2 (0,6 %)	0
Пемфигоид	Нечасто	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей			
Артралгия	Очень часто	41 (12,4 %)	1 (0,3 %)
Миалгия	Часто	14 (4,2 %)	0
Миозит ²⁵	Нечасто	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Полимиозит ²⁵	Нечасто	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Иммуноопосредованный артрит	Частота неизвестна ¹⁴		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Повышение уровня креатинина в крови	Часто	21 (6,4 %)	1 (0,3 %)
Дизурия	Часто	5 (1,5 %)	0
Нефрит	Нечасто	2 (0,6 %)	0
Неинфекционный цистит	Нечасто	1 (0,3 %)	0

	Тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины (n = 330)		
Нежелательная лекарственная реакция ¹	Частота реакций любой степени тяжести	Частота реакций 3–4 степени тяжести	
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Утомляемость ^{5, 26}	Очень часто	119 (36,1 %)	17 (5,2 %)
Лихорадка	Очень часто	53 (16,1 %)	0
Периферический отек ²⁷	Часто	28 (8,5 %)	0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			
Инфузионная реакция ²⁸	Часто	13 (3,9 %)	1 (0,3 %)

- ¹ Полный перечень групповых предпочтительных терминов для обозначения нежелательных реакций приведен в описании объединенных данных по монотерапии дурвалумабом в Инструкции по медицинскому применению дурвалумаба.
- ² Включает ларингит, назофарингит, фарингит, ринит, синусит, тонзиллит, трахеобронхит и инфекцию верхних дыхательных путей.
- ³ Включает пневмоцистную пневмонию, пневмонию и бактериальную пневмонию.
- ⁴ Включает абсцесс зуба и инфекцию зубов.
- ⁵ Нежелательные реакции относятся только к нежелательным реакциям при химиотерапии в исследовании POSEIDON.
- ⁶ Включает нейтропению и снижение числа нейтрофилов.
- ⁷ Включает снижение числа тромбоцитов и тромбоцитопению.
- ⁸ Включает лейкопению и снижение числа лейкоцитов.
- ⁹ Включает повышение уровня тиреотропного гормона в крови и гипотиреоз.
- ¹⁰ Включает снижение уровня тиреотропного гормона в крови и гипертиреоз.
- ¹¹ Включает аутоиммунный тиреоидит и тиреоидит.
- ¹² Включает периферическую нейропатию, парестезию и периферическую сенсорную нейропатию.
- ¹³ Включает энцефалит и аутоиммунный энцефалит.
- ¹⁴ Нежелательная реакция не наблюдалась в исследовании POSEIDON, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших дурвалумаб и/или тремелимуаб + дурвалумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией Астразенека.
- ¹⁵ Включает аутоиммунный миокардит.
- ¹⁶ Включает иммуноопосредованный пневмонит и пневмонит.
- ¹⁷ Включает воспаление слизистых оболочек и стоматит.

- ¹⁸ Включает боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и боль в боковых частях живота.
- ¹⁹ Включает колит, энтерит и энтероколит.
- ²⁰ Включает аутоиммунный панкреатит и панкреатит.
- ²¹ Нежелательная реакция не наблюдалась в исследовании POSEIDON, но о ее развитии сообщалось у пациентов, получавших тремелидумаб + дурвалумаб в клинических исследованиях, спонсированных компанией АстраЗенека, включенных в объединенный пул данных по всем типам опухолей.
- ²² Включает повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение активности ферментов печени и трансаминаз.
- ²³ Включает аутоиммунный гепатит, гепатит, гепатотоксичность и иммуноопосредованный гепатит.
- ²⁴ Включает экзему, эритему, сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и пустулезную сыпь.
- ²⁵ Включает рабдомиолиз (как единое медицинское понятие с миозитом/полимиозитом).
- ²⁶ Включает астению и утомляемость.
- ²⁷ Включает периферический отек и периферическую отечность.
- ²⁸ Включает инфузионную реакцию и крапивницу.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниже представлена информация о значимых нежелательных реакциях при терапии тремелидумабом 300 мг в комбинации с дурвалумабом в пуле пациентов с ГЦР (n=462) и при терапии тремелидумабом 75 мг в комбинации с дурвалумабом в объединенных данных исследований при различных типах опухолей (n=2280).

Иммуноопосредованный пневмонит

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный пневмонит возник у 86 (3,8 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 30 (1,3 %) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента и 5 степени тяжести у 7 (0,3 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 57 дней (диапазон 8–912 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 79 из 86 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Семь пациентов также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 39 пациентов. Реакция разрешилась у 51 пациента.

Иммуноопосредованный гепатит

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный гепатит возник у 80 (3,5 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 48 (2,1 %) пациентов, 4 степени тяжести у 8 (0,4 %) пациентов и 5 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 36 дней (диапазон 1–533 дня). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 68 из 80 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Восемь пациентов также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 27 пациентов. Реакция разрешилась у 47 пациентов.

Иммуноопосредованный колит

Пул данных пациентов с ГЦР

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

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный колит или диарея возникли у 167 (7,3 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 76 (3,3 %) пациентов и 4 степени тяжести у 3 (0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 57 дней (диапазон 3–906 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 151 из 167 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Двадцать два пациента также получали другие иммуносупрессоры. Терапия была прекращена у 54 пациентов. Реакция разрешилась у 141 пациента.

У пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, отмечены случаи перфорации кишечника.

Иммуноопосредованные эндокринопатии

Иммуноопосредованный гипотиреоз

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелидумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелидумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный гипотиреоз возник у 209 (9,2 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 85 дней (диапазон 1–624 дня). Тринадцать пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 8 из 13 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или эквивалента в день). Двумстам пяти пациентам потребовалась эндокринная терапия. Терапия была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 52 пациентов. Иммуноопосредованному гипотиреозу предшествовал иммуноопосредованный гипертиреоз у 25 пациентов или иммуноопосредованный тиреоидит у 2 пациентов.

Иммуноопосредованный гипертиреоз

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелидумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелидумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный гипертиреоз возник у 62 (2,7 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 5 (0,2 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 33 дня (диапазон 4–176 дней). Восемнадцать пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 11 из 18 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Пятьдесят трем пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы). Терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 47 пациентов.

Иммуноопосредованный тиреоидит

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей
Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный тиреоидит возник у 15 (0,7 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (<0,1 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 57 дней (диапазон 22–141 дня). Пять пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 2 из 5 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Тринадцати пациентам потребовалось проведение терапии другими препаратами, включая гормонозаместительную терапию, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, блокаторы кальциевых каналов или бета-адреноблокаторы. Ни один пациент не прекратил лечение из-за развития иммуноопосредованного тиреоидита. Реакция разрешилась у 5 пациентов.

Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей
Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников возникла у 33 (1,4 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 16 (0,7 %) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (<0,1 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 105 дней (диапазон 20–428 дней). Тридцать два пациента получали терапию системными

глюкокортикостероидами, а 10 из 32 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Семи пациентам потребовалась эндокринная терапия. Терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 11 пациентов.

Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа

Пул данных пациентов с ГЦР

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

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа возник у 6 (0,3 %) пациентов, включая сахарный диабет 3 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента и 4 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 58 дней (диапазон 7–220 дней). Всем пациентам потребовалась терапия препаратами инсулина. Терапия была прекращена у 1 пациента. Реакция разрешилась у 1 пациента.

Иммуноопосредованные гипофизит/гипопитуитаризм

Пул данных пациентов с ГЦР

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). Трем пациентам также потребовалась эндокринная терапия. Реакция разрешилась у 2 пациентов.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованные гипофизит/гипопитуитаризм возникли у 16 (0,7 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 8 (0,4 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составляла 123 дня (диапазон 63–388 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 8 из 16 пациентов получали терапию глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Четырём пациентам также потребовалась эндокринная терапия. Терапия была прекращена у 2 пациентов. Реакция разрешилась у 7 пациентов.

Иммуноопосредованный нефрит

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелидумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелидумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованный нефрит возник у 9 (0,4 %) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1 %) пациента. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 79 дней (диапазон 39–183 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, 7 пациентов также получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Терапия была прекращена у 3 пациентов. Реакция разрешилась у 5 пациентов.

Иммуноопосредованная сыпь

Пул данных пациентов с ГЦР

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.

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелидумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелидумаб в комбинации с дурвалумабом, иммуноопосредованные сыпь или дерматит (включая пемфигоид) возникли у 112 (4,9 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 17 (0,7 %) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 35 дней (диапазон 1–788 дней). Все пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами, а 57 из 112 пациентов получали

терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизолона или его эквивалента в день). Терапия была прекращена у 10 пациентов. Реакция разрешилась у 65 пациентов.

Инфузионная реакция

Пул данных по терапии комбинацией дурвалумаб + тремелиумаб при всех типах опухолей

Среди пациентов, получавших тремелиумаб в комбинации с дурвалумабом, инфузионная реакция возникла у 45 (2,0 %) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 2 (< 0,1 %) пациентов. Реакции 4 и 5 степени тяжести отсутствовали.

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.

В исследовании POSEIDON из 278 пациентов, получавших тремелиумаб 75 мг один раз в 3 недели в комбинации с дурвалумабом 1500 мг и химиотерапией на основе препаратов платины, и подлежавших оценке на наличие антител к лекарственному препарату, у 38 (13,7 %) пациентов были выявлены антитела к тремелиумабу, образовавшиеся на фоне лечения. Нейтрализующие антитела к тремелиумабу были обнаружены у 11,2 % (31/278) 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 и старше ограничены.

В исследовании POSEIDON у пациентов, получавших тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины, сообщалось о некоторых отличиях в безопасности у пожилых (≥ 65 лет) и более молодых пациентов. Данные по безопасности у пациентов в возрасте 75 лет и старше доступны только от 74 пациентов. У 35 пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины, наблюдалась более высокая частота развития серьезных нежелательных реакций и прекращения любой исследуемой терапии из-за развития нежелательных реакций (45,7 % и 28,6 % соответственно) по сравнению с 39 пациентами в возрасте 75 лет и старше, которые получали только химиотерапию на основе препаратов платины (35,9 % и 20,5 % соответственно).

Дети и подростки

Безопасность применения тремелиумаба в комбинации с дурвалумабом у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. В клиническом исследовании с участием 50 пациентов детского возраста (< 18 лет), не было обнаружено новых сигналов по безопасности по сравнению с известными профилями безопасности тремелиумаба и дурвалумаба у взрослых. Среди 50 пациентов, включенных в исследование, 42 пациента получали тремелимуаб в комбинации с дурвалумабом, 8 пациентов получали только дурвалумаб (см. раздел 5.1).

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.: +7 800 550 99 03

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 принимать 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 предшествовавших месяцев; асцитом, требовавшим нефармакологического вмешательства в течение 6 предшествовавших 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 предшествовавших месяцев.

Рандомизация была проведена 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 баллов или 1 балл 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 ≥ 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) ≥ 1% (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [анализ Ventana PD-L1 (SP263)].

Результаты представлены в таблице 5 и на рисунке 1.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании HIMALAYA при применении препарата ИМДЖУДО 300 мг в комбинации с дурвалумабом по сравнению с сорафенибом

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

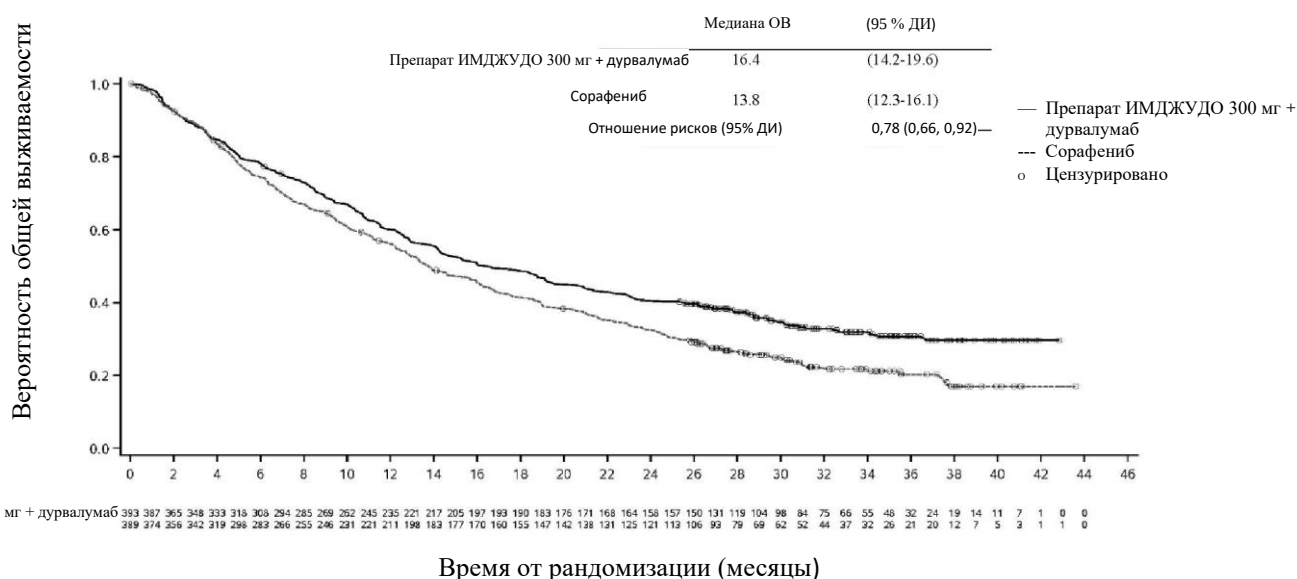
	ИМДЖУДО 300 мг в комбинации с дурвалумабом (n = 393)	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0009) Сорафениб (n = 389)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,78 (0,66, 0,92)	
Значение p ²	0,0035	
ВБП		
Количество событий (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)	3,78 (3,68–5,32)	4,07 (3,75–5,49)
ОР (95 % ДИ)	0,90 (0,77, 1,05)	
ЧОО		
ЧОО, n (%) ³	79 (20,1)	20 (5,1)
Полный ответ, n (%)	12 (3,1)	0
Частичный ответ, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
ДО		
Медиана ДО (месяцы)	22,3	18,4

¹ Рассчитано с использованием обратной методики Каплана-Мейера (с изменением индикатора цензурирования).

² 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.

³ Подтвержденный полный ответ.

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера для ОВ



Метастатический НМРЛ – исследование POSEIDON

Исследование POSEIDON было разработано для оценки эффективности дурвалумаба при применении с препаратом ИМДЖУДО или без него в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Исследование POSEIDON — рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование с участием 1013 пациентов с метастатическим НМРЛ без мутаций в гене EGFR или аббераций в гене ALK. Для участия в исследовании набирали пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным метастатическим НМРЛ. Пациенты ранее не получали химиотерапию или другую системную терапию по поводу метастатического НМРЛ. До рандомизации определяли статус PD-L1 в опухолевой ткани с помощью анализа Ventana PD-L1 (SP263). Пациенты имели функциональный статус 0 баллов или 1 балл по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)/ECOG.

В исследование не включали пациентов с активным или ранее подтвержденным аутоиммунным заболеванием; симптомными и/или нелечеными метастазами в головной мозг; иммунодефицитом в анамнезе; терапией системными иммуносупрессорами в течение 14 дней до начала лечения препаратом ИМДЖУДО или дурвалумабом, за исключением физиологической дозы системных глюкокортикостероидов; активной формой туберкулеза, гепатитом В или С или ВИЧ-инфекцией; или пациентов, получивших живую ослабленную вакцину в течение 30 дней до или после начала применения препарата ИМДЖУДО и/или дурвалумаба.

Рандомизация проводилась со стратификацией по экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (OK) ($OK \geq 50\%$ или $OK < 50\%$), стадии заболевания (стадия IVA или стадия IVB) и гистологическому типу (неплоскоклеточный или плоскоклеточный рак).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения следующей терапии:

- группа 1: препарат ИМДЖУДО 75 мг с дурвалумабом 1500 мг и химиотерапией на основе препаратов платины один раз в 3 недели в течение 4 циклов; затем дурвалумаб 1500 мг один раз в 4 недели в качестве монотерапии. Пятую дозу препарата ИМДЖУДО 75 мг вводили на 16 неделе одновременно с 6 дозой дурвалумаба.
- группа 2: дурвалумаб 1500 мг и химиотерапия на основе препаратов платины один раз в 3 недели в течение 4 циклов; затем дурвалумаб 1500 мг один раз в 4 недели в качестве монотерапии.
- группа 3: химиотерапия на основе препаратов платины один раз в 3 недели в течение 4 циклов в качестве монотерапии. По клиническим показаниям на усмотрение исследователя пациенты могли получить 2 дополнительных цикла химиотерапии (всего 6 циклов после рандомизации).

В 3 группах лечения пациенты получали один из следующих режимов химиотерапии на основании гистологических данных:

- Неплоскоклеточный НМРЛ
 - Пеметрексед 500 мг/м² с карбоплатином AUC 5–6 или цисплатином 75 мг/м² один раз в 3 недели; при отсутствии противопоказаний с точки зрения исследователя могла назначаться поддерживающая терапия пеметрекседом.
- Плоскоклеточный НМРЛ
 - Гемцитабин 1000 или 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни с цисплатином 75 мг/м² или карбоплатином AUC 5–6 в 1-й день цикла один раз в 3 недели.
- Неплоскоклеточный и плоскоклеточный НМРЛ
 - Наб-паклитаксел 100 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни с карбоплатином AUC 5–6 в 1-й день цикла один раз в 3 недели.

Вводили не более 5 доз препарата ИМДЖУДО, кроме случаев прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Применение дурвалумаба и поддерживающую терапию пеметрекседом, назначенную на основании гистологического типа опухоли (если применимо), продолжали до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Проведение монотерапии дурвалумабом разрешалось после прогрессирования заболевания у пациента при клинически стабильном состоянии и наличии клинической пользы от терапии по оценке исследователя. У

пациентов с прогрессированием заболевания на фоне монотерапии дурвалумабом была возможность получить повторный курс лечения с 4 дополнительными циклами терапии препаратом ИМДЖУДО вместе с дурвалумабом.

Оценку прогрессирования опухоли проводили на 6 и 12 неделе с даты рандомизации, а затем один раз в 8 недель до подтверждения объективного прогрессирования заболевания. Оценку выживаемости проводили один раз в 2 месяца после прекращения терапии.

Двумя первичными конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) при применении дурвалумаба + химиотерапии на основе препаратов платины (группа 2) в сравнении с применением только химиотерапии на основе препаратов платины (группа 3). Ключевыми вторичными конечными точками исследования были ВБП и ОВ при применении комбинации препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины (группа 1) в сравнении применения только химиотерапии на основе препаратов платины (группа 3). Вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа (ДО). ВБП, ЧОО и ДО оценивали на основании независимой централизованной оценки в заслепленном режиме (blinded independent central review, BICR) в соответствии с RECIST версии 1.1. При проведении запланированных анализов ОВ и ВБП терапия препаратом ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины (группа 1) в сравнении с химиотерапией на основе препаратов платины (группа 3) достигла границ эффективности для конечных точек ОВ и ВБП. Результаты представлены ниже.

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были хорошо сбалансированы между группами исследования. Исходные демографические данные всей популяции исследования были следующими: пациенты мужского пола (76,0 %), возраст ≥ 65 лет (47,1 %), представители европеоидной расы (55,9 %), представители монголоидной расы (34,6 %), представители негроидной расы или афроамериканцы (2,0 %), пациенты другой расы (7,6 %), пациенты не испанского или латиноамериканского происхождения (84,2 %), курят в настоящее время или курили ранее (78,0 %) и никогда не курили (21,9 %), функциональный статус по шкале ВОЗ/ECOG 0 баллов (33,4 %), функциональный статус по шкале ВОЗ/ECOG 1 балл (66,5 %). Характеристики заболевания были следующими: стадия IVA (50,0 %), стадия IVB (49,6 %); гистологические подгруппы: плоскоклеточный рак (36,9 %), неплоскоклеточный рак (62,9 %); экспрессия PD-L1 ОК ≥ 50 % (28,8 %), экспрессия PD-L1 ОК < 50 % (71,1 %).

Исследование продемонстрировало статистически и клинически значимое улучшение ОВ при применении комбинации препарата ИМДЖУДО и дурвалумаба с химиотерапией на

основе препаратов платины (группа 1) по сравнению только с химиотерапией на основе препаратов платины (группа 3) [ОР=0,77 (95 % ДИ: 0,650, 0,916), $p=0,00304$]. Комбинация препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины продемонстрировала статистически и клинически значимое улучшение ВБП по сравнению только с химиотерапией на основе препаратов платины (группа 3) [ОР=0,72 (95 % ДИ: 0,600, 0,860), $p=0,00031$]. См. таблицу 6 и рисунки 2 и 3.

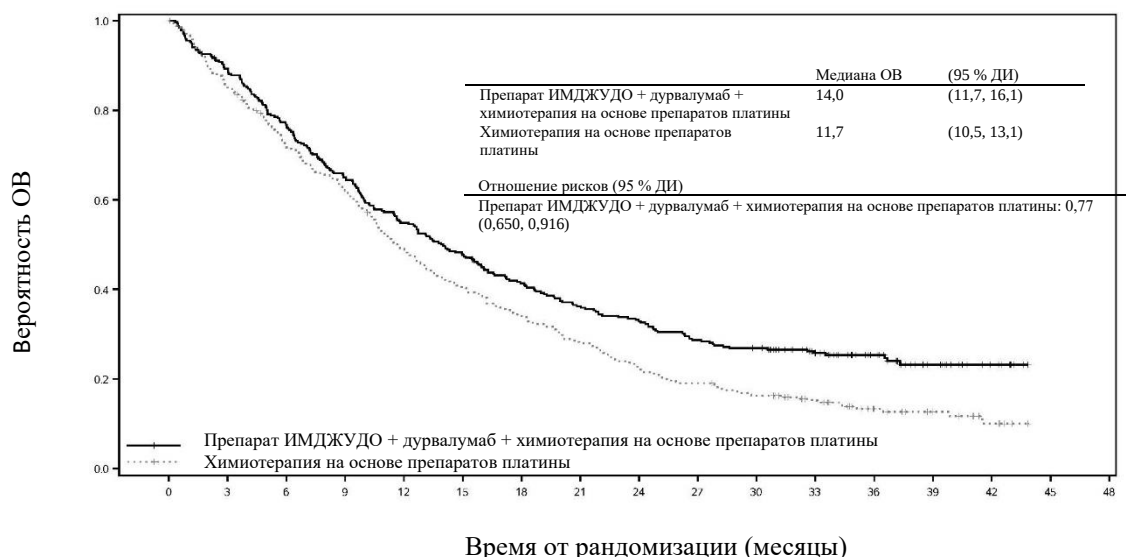
Таблица 6. Результаты оценки эффективности в исследовании POSEIDON

	Группа 1: Препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины (n = 338)	Группа 3: Химиотерапия на основе препаратов платины (n = 337)
ОВ¹		
Количество летальных исходов (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Медиана ОВ (месяцы) (95 % ДИ)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
ОР (95 % ДИ)	0,77 (0,650, 0,916)	
Значение p^2	0,00304	
ОВ через 12 месяцев (%) (95 % ДИ)	54,8 (49,3, 60,0)	49,1 (43,6, 54,4)
ОВ через 24 месяца (%) (95 % ДИ)	32,9 (27,9, 37,9)	22,1 (17,8, 26,8)
ОВ через 36 месяцев (%) (95 % ДИ)	25,3 (20,8, 30,2)	13,3 (9,8, 17,4)
ВБП¹		
Количество событий (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
ОР (95 % ДИ)	0,72 (0,600, 0,860)	
Значение p^2	0,00031	
ВБП через 12 месяцев (%) (95 % ДИ)	26,6 (21,7, 31,7)	13,1 (9,3, 17,6)
ЧОО, n (%)³	130 (38,8)	81 (24,4)
Полный ответ, n (%)	2 (0,6)	0

	Группа 1: Препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины (n = 338)	Группа 3: Химиотерапия на основе препаратов платины (n = 337)
Частичный ответ, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Отношение шансов (95 % ДИ)	2,00 (1,428, 2,807)	
Значение p	< 0,001	
Медиана ДО (месяцы) (95 % ДИ)	9,5 (7,2, Н/Д)	5,1 (4,4, 6,0)

- ¹ Результаты оценки ВБП/ОВ основаны на запланированных анализах, которые были проведены, соответственно, через 25/45 месяцев после начала исследования. Границы для объявления эффективности (ВБП 0,00735, ОВ 0,00797, 2-сторонний критерий) были определены с помощью альфа-затратной функции Лан-ДеМетса, приближенной к подходу О'Брайена Флеминга.
- ² Двустороннее значение p, основанное на логранговом критерии со стратификацией по PD-L1, гистологическому типу и стадии заболевания.
- ³ Подтвержденный объективный ответ.
- Н/Д = не достигнуто, ДИ = доверительный интервал

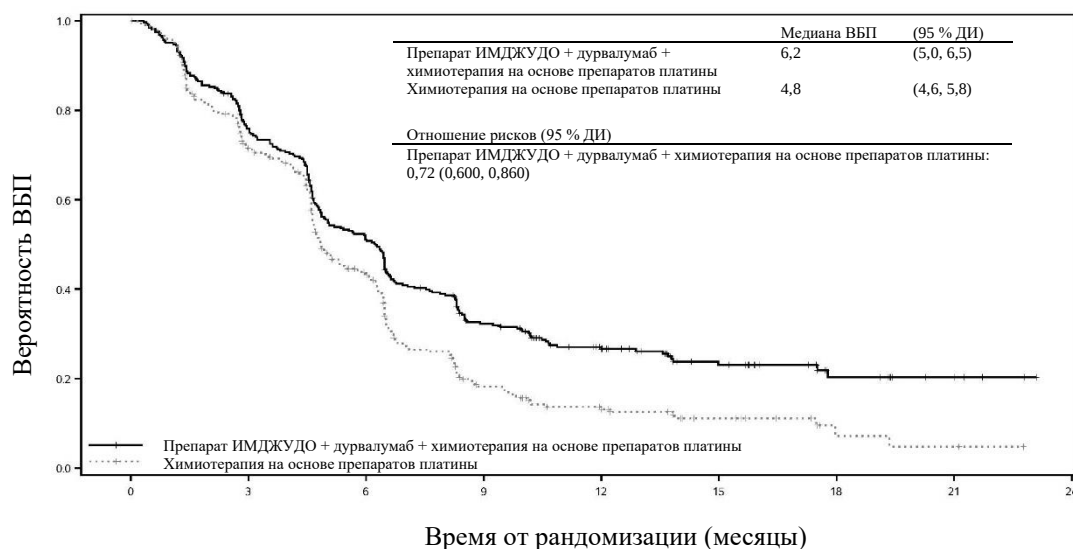
Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера для ОВ



Число пациентов с риском

Месяц	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Химиотерапия на основе препаратов платины	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера для ВБП



Число пациентов с риском

Месяц	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Химиотерапия на основе препаратов платины	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Анализ в подгруппах

Улучшение ОВ и ВБП было в пользу комбинации препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + химиотерапия на основе препаратов платины по сравнению только с химиотерапией на основе препаратов платины, и наблюдалось в заранее определенных подгруппах на основании демографических данных и исходных характеристик, статуса биомаркеров, гистологических данных, запланированной химиотерапии и характеристик заболевания. Исключение было отмечено в отношении ОВ в подгруппе никогда не куривших пациентов. Однако из-за небольшого числа пациентов на основе этих данных нельзя сделать окончательных выводов.

Исходы, сообщаемые пациентами

Сбор данных о симптомах, функционировании и качестве жизни, связанном со здоровьем (HRQoL), у пациентов проводили с помощью Опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 и его модуля для проведения оценки при раке легкого (EORTC QLQ-LC13). Оба опросника использовали до второго прогрессирования заболевания (ВБП2) или смерти (в зависимости от того, что наступало раньше). Исходно показатели симптомов, функционирования и качества жизни, связанного со здоровьем, о которых сообщали пациенты, были сопоставимы между группами исследования.

Задержка во времени до ухудшения симптомов, функционирования и общего состояния здоровья/качества жизни

Комбинация препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение увеличивала медиану времени до ухудшения симптомов, функционирования и общего состояния здоровья/качества жизни, сообщаемых пациентами, по сравнению только со стандартным лечением (см. таблицы 6 и 7). Номинально значимые различия во времени до ухудшения в пользу комбинации препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение по сравнению только со стандартным лечением наблюдались для предварительно определенных показателей, представляющих интерес, таких как общее состояние здоровья/качество жизни, физическое функционирование и одышка (EORTC QLQ-LC13) (ОР варьировали от 0,75 до 0,78; номинальные значения $p < 0,05$).

Таблица 6. Медиана времени до ухудшения общего состояния здоровья/качества жизни и активности (EORTC QLQ-C30)^a

Показатель исходов, сообщаемых пациентами	Статистический показатель	Препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение (n = 338)	Стандартное лечение (n = 337)
Общее состояние здоровья/качество жизни ^a	n ^b	319	318
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	8,3	5,6
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,78 (0,631, 0,961)	
	Значение p ^d	0,021	
Физическое функционирование ^a	n ^b	323	320
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	7,7	5,3
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,75 (0,610, 0,920)	
	Значение p ^d	0,006	
Когнитивное функционирование	n ^b	323	318
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	7,6	5,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,79 (0,644, 0,975)	

Показатель исходов, сообщаемых пациентами	Статистический показатель	Препарат	
		ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение (n = 338)	Стандартное лечение (n = 337)
	Значение p ^d	0,028	
Ролевое функционирование	n ^b	314	304
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	6,6	4,8
	OR ^c (95 % ДИ)	0,81 (0,664, 0,999)	
	Значение p ^d	0,049	
Эмоциональное функционирование	n ^b	322	315
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	8,5	7,5
	OR ^c (95 % ДИ)	0,87 (0,697, 1,082)	
	Значение p ^d	0,208	
Социальное функционирование	n ^b	320	314
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	6,4	5,7
	OR ^c (95 % ДИ)	0,85 (0,687, 1,045)	
	Значение p ^d	0,120	

- ^a Заранее определенные показатели исходов, сообщаемых пациентами, которые представляют интерес.
- ^b Число пациентов с исходным общим состоянием здоровья/качеством жизни или баллом оценки функционирования ≥ 10 , которые были включены в анализ времени до ухудшения состояния.
- ^c Отношение рисков < 1 в пользу комбинации препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение.
- ^d Значения p для времени до ухудшения на основании стратифицированного логрангового критерия с поправкой на PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % по сравнению с PD-L1 < 50 %), гистологический тип (плоскоклеточный или неплоскоклеточный рак) и стадию заболевания (стадия IVA или стадия IVB). Поправку на множественность не проводили.

Таблица 7. Медиана времени до ухудшения симптомов (опросники EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13)^a

Показатель исходов, сообщаемых пациентами	Статистический показатель	Препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение (n = 338)	Стандартное лечение (n = 337)
Кашель ^a	n ^b	302	295
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	9,7	8,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,91 (0,722, 1,146)	
	Значение p ^d	0,418	
Одышка (QLQ-C30)	n ^b	310	301
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	7,9	6,7
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,84 (0,678, 1,047)	
	Значение p ^d	0,123	
Одышка (QLQ-LC13) ^a	n ^b	325	316
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	5,4	3,6
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,77 (0,635, 0,936)	
	Значение p ^d	0,009	
Боль	n ^b	316	298
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	8,9	5,7
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,70 (0,563, 0,862)	
	Значение p ^d	< 0,001	
Боль в грудной клетке ^a	n ^b	319	309
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	10,0	8,6
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,85 (0,681, 1,066)	
	Значение p ^d	0,163	

Показатель исходов, сообщаемых пациентами	Статистический показатель	Препарат	
		ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение (n = 338)	Стандартное лечение (n = 337)
Боль в руке или плече	n ^b	312	310
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	8,9	8,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,93 (0,745, 1,161)	
	Значение p ^d	0,517	
Боль в других частях тела	n ^b	312	306
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	9,7	5,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,74 (0,597, 0,921)	
	Значение p ^d	0,007	
Утомляемость ^a	n ^b	317	314
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	3,7	2,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,90 (0,746, 1,084)	
	Значение p ^d	0,272	
Бессонница	n ^b	311	301
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	8,3	5,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,74 (0,598, 0,921)	
	Значение p ^d	0,007	
Потеря аппетита ^a	n ^b	308	305
	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	7,2	7,0
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,94 (0,754, 1,169)	
	Значение p ^d	0,570	
	n ^b	315	306

Показатель исходов, сообщаемых пациентами	Статистический показатель	Препарат	
		ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение (n = 338)	Стандартное лечение (n = 337)
Запор	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	9,2	6,1
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,78 (0,627, 0,972)	
	Значение p ^d	0,026	
	n ^b	324	320
Диарея	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	11,0	10,8
	ОР ^c (95 % ДИ)	1,00 (0,792, 1,260)	
	Значение p ^d	0,986	
	n ^b	322	319
Тошнота/рвота	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	7,8	5,6
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,81 (0,655, 0,994)	
	Значение p ^d	0,045	
	n ^b	325	318
Кровохарканье	Медиана времени до ухудшения (месяцы)	17,8	11,4
	ОР ^c (95 % ДИ)	0,77 (0,598, 0,984)	
	Значение p ^d	0,036	
	n ^b	325	318

- ^a Заранее определенные показатели исходов, сообщаемых пациентами, которые представляют интерес.
- ^b Число пациентов с исходной оценкой симптомов ≤ 90 , которые были включены в анализ времени до ухудшения состояния.
- ^c Отношение рисков < 1 в пользу комбинации препарат ИМДЖУДО + дурвалумаб + стандартное лечение.
- ^d Значения p для времени до ухудшения на основе стратифицированного логрангового критерия с поправкой на PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 % по сравнению с PD-L1 < 50 %),

гистологический тип (плоскоклеточный или неплоскоклеточный рак) и стадию заболевания (стадия IVA или стадия IVB). Поправку на множественность не проводили.

Лица пожилого возраста

Всего 75 пациентов в возрасте 75 лет и старше были включены в исследование POSEIDON в группу препарата ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины ($n = 35$) и группу только химиотерапии на основе препаратов платины ($n = 40$). При применении препарата ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины в сравнении с химиотерапией на основе препаратов платины поисковое ОР для ОВ в этой подгруппе исследования составило 1,05 (95 % ДИ: 0,64, 1,71). В связи с поисковым характером данного подгруппового анализа окончательные выводы сделать невозможно, однако рекомендуется соблюдать осторожность при рассмотрении возможности применения этого режима у пожилых пациентов.

Дети и подростки

Исследование D419EC00001 представляло собой многоцентровое открытое исследование подбора дозы и применения подобранной дозы для оценки безопасности, предварительной эффективности и фармакокинетики препарата ИМДЖУДО в комбинации с дурвалумабом с последующей монотерапией дурвалумабом у пациентов детского возраста с распространенными злокачественными солидными опухолями (за исключением первичных опухолей центральной нервной системы), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, и для которых не существует стандартной терапии. В исследование было набрано 50 пациентов детского возраста от 1 года до 17 лет с такими видами первичной опухоли, как нейробластома, солидная опухоль и саркома. Пациенты получали препарат ИМДЖУДО 1 мг/кг в комбинации с дурвалумабом 20 мг/кг, либо с дурвалумабом 30 мг/кг один раз в 4 недели в течение 4 циклов, затем – дурвалумаб в монотерапии один раз в 4 недели. В фазе подбора дозы комбинированной терапии препаратом ИМДЖУДО и дурвалумабом предшествовал один цикл терапии дурвалумабом, однако 8 пациентов в этой фазе исследования прекратили лечение до получения препарата ИМДЖУДО.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика тремелиумаба была оценена при его применении в монотерапии, в комбинации с дурвалумабом и в комбинации с дурвалумабом и химиотерапией на основе препаратов платины.

Фармакокинетика тремелидумаба 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 ≥ 75 мг. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 12 недель. На основании популяционного фармакокинетического анализа, включавшего пациентов, получавших тремелидумаб в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами в диапазоне доз ≥ 75 мг (или 1 мг/кг) каждые 3 или 4 недели, расчетный клиренс (CL) и объем распределения (Vd) тремелидумаба 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 тремелидумаба.

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 тремелидумаба. Влияние нарушения функции почек тяжелой степени (КК от 15 до 29 мл/мин) на фармакокинетические параметры тремелидумаба 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 тремелидумаба. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (билирубин $> 3,0 \times$ ВГН и любая активность АСТ) на фармакокинетические параметры тремелидумаба неизвестно. Однако, поскольку моноклональные антитела IgG в основном выводятся не через печень, не ожидается, что изменение функции печени повлияет на экспозицию тремелидумаба.

Дети и подростки

Фармакокинетика тремелиумаба в комбинации с дурвалумабом была оценена в исследовании D419EC00001 с участием 50 пациентов детского возраста от 1 года до 17 лет. Пациенты получали тремелиумаб 1 мг/кг либо в комбинации с дурвалумабом 20 мг/кг, либо в комбинации с дурвалумабом 30 мг/кг один раз в 4 недели в течение 4 циклов, затем – дурвалумаб в монотерапии один раз в 4 недели. На основании популяционного фармакокинетического анализа системная экспозиция тремелиумаба у детей с массой тела ≥ 35 кг, получавших тремелиумаб 1 мг/кг один раз в 4 недели, была аналогична таковой у взрослых пациентов, получавших 1 мг/кг один раз в 4 недели, тогда как у детей с массой тела < 35 кг экспозиция была ниже по сравнению с таковой у взрослых пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность и мутагенность

Канцерогенность и генотоксичность тремелиумаба не изучали.

Токсическое воздействие на репродуктивную функцию

Исследования фертильности на животных с применением тремелиумаба не проводились. В исследованиях репродуктивной функции применение тремелиумаба 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 тремелиумаба 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

α,α -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 °C и до 48 часов при комнатной температуре до 30 °C 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 °C или 48 часов при хранении при комнатной температуре до 30 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытый флакон

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.

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

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

Электронная почта: adverse.events.kz@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://ees.eaeunion.org>.