

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

Илсира, 162 мг, раствор для инфузий и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: левилимаб*.

Каждый мл раствора содержит 180 мг левилимаба.

Каждый шприц содержит 162 мг левилимаба в 0,9 мл раствора для инфузий и подкожного введения.

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

*Левелимаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело подкласса IgG1, высокомолекулярное нативным человеческим антителам, связывающееся с α субъединицей рецептора к интерлейкину-6 (ИЛ-6). Левелимаб получают с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий и подкожного введения.

Прозрачный, желто-коричневого цвета раствор. Возможно наличие легкой опалесценции.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Илсира применяется у взрослых по следующим показаниям:

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) умеренной или высокой степени активности у взрослых с

отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левилимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение левилимаба должно осуществляться под контролем врача. Препарат Илсира предназначен для применения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

В случае длительного применения препарата, в частности для терапии ревматоидного артрита, если врач считает это возможным, после соответствующего обучения технике подкожных инъекций пациенты могут самостоятельно вводить себе препарат.

Режим дозирования

Препарат Илсира вводится подкожно с помощью преднаполненного шприца в область передней брюшной стенки (отступая не менее 5 см от пупка), передней и боковой поверхности бедра или средней трети наружной части плеча.

Не следует вводить препарат в места с поврежденной или измененной кожей (с наличием уплотнений, покраснений, новообразований, гиперпигментаций или повышенной чувствительности).

Внутривенная инфузия осуществляется после добавления содержимого необходимого количества шприцев в систему для инфузии, содержащую 200 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Продолжительность инфузии должна составлять не менее 60 минут.

С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата Илсира составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левилимаба возможно повторное введение препарата через 48–96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом.

Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата Илсира составляет 162 мг в виде одной подкожной инъекции 1 раз в неделю или 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг 1 раз в 2 недели или 648 мг в виде внутривенной инфузии 1 раз в 4 недели. При достижении ремиссии заболевания возможно применение в режиме 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели. Пациентам, не достигшим ремиссии, рекомендовано продолжить применение препарата в исходной рекомендованной дозе. Пациентам, имеющим нарастание активности заболевания после снижения дозы или кратности введений препарата, рекомендовано возобновить применение препарата в исходной рекомендованной

дозе.

При развитии нежелательных реакций в ходе терапии ревматоидного артрита, связанных с изменением лабораторных показателей, следует провести коррекцию дозы и режима введения в соответствии с рекомендациями в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы при повышении активности «печеночных» ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)

Значение показателя АЛТ или АСТ	Рекомендации
Превышение ВГН* от 1 до 3 раз	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно принимаемых препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом (базисных противовоспалительных препаратов, антибактериальных средств, иммуномодулирующих препаратов). При устойчивом повышении активности трансаминаз в данном диапазоне, на фоне подкожного введения препарата Илсира в дозе 162 мг 1 раз в неделю или 324 мг 1 раз в 2 недели снизить частоту инъекций или дозу препарата Илсира до 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). При устойчивом повышении активности трансаминаз в данном диапазоне, на фоне применения препарата в виде внутривенных инфузий в дозе 648 мг 1 раз в 4 недели применять препарат Илсира в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 4 недели до нормализации показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Возобновить терапию препаратом в исходной рекомендованной дозе (162 мг подкожно 1 раз в неделю или 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 648 мг внутривенно 1 раз в 4 недели) или продолжить терапию препаратом в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 324 мг подкожно 1 раз в 4 недели в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН от 3 до 5 раз	Следует отменить лечение препаратом Илсира до снижения уровня показателя менее чем в 3 раза превышающего ВГН. Далее следовать вышеуказанным рекомендациям для превышения ВГН от 1 до 3 раз. При сохранении уровня показателя более чем в 3 раза превышающего ВГН, отменить терапию препаратом Илсира.
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Следует прекратить лечение препаратом Илсира.

* ВГН - Верхняя граница нормы.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы при снижении абсолютного числа нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Рекомендации
АЧН >1	Дозу препарата Илсира оставить без изменений.
АЧН 0,5–1	Следует прервать лечение препаратом Илсира. При повышении АЧН до $1 \times 10^9/\text{л}$ и выше рассмотреть возобновление терапии препаратом в рекомендуемой дозе в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН $<0,5$	Следует прекратить лечение препаратом Илсира.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы при снижении количества тромбоцитов

Значение показателя (число клеток $\times 10^9/\text{л}$)	Рекомендации
50–100	Следует прервать лечение препаратом Илсира. При увеличении количества тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше рассмотреть возобновление терапии препаратом Илсира в дозе 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 324 мг подкожно 1 раз в 4 недели или в исходной рекомендованной дозе в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Следует прекратить лечение препаратом Илсира.

Пропуск дозы при терапии ревматоидного артрита

При пропуске очередного введения по любой причине инъекция препарата Илсира должна быть произведена как можно быстрее. Новый отсчет для даты следующего введения начинают с момента фактически проведенной инъекции препарата Илсира.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов не изучались. Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин).

Пациенты с нарушениями функции печени

Эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов не изучались. Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью, соответствующей нарушению функции печени классам А и В по классификации Чайлд-Пью.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Данные об эффективности и безопасности препарата у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) ограничены. Не предполагается наличия существенных возрастных различий в распределении и выведении препарата. В связи с ограниченными данными клинических исследований о применении левилимаба у пациентов пожилого возраста следует

соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам этой возрастной группы.

Дети

Эффективность и безопасность препарата у детей от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно, внутривенно (в/в) инфузионно.

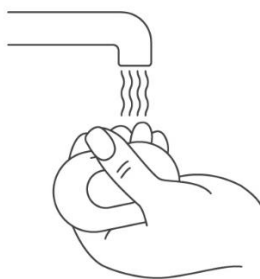
Каждый шприц с левилимабом предназначен только для однократного применения.

Подкожное введение

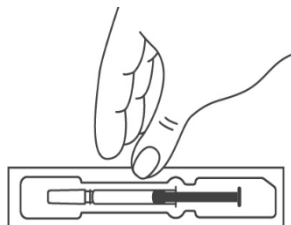
Рекомендации по применению препарата

I. Подготовка к проведению подкожной инъекции

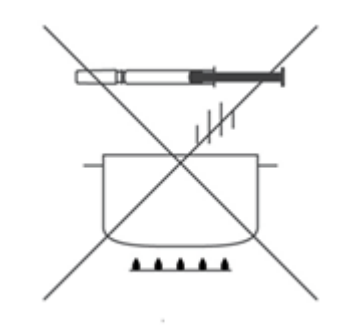
- Тщательно вымойте руки.



- Извлеките упаковку со шприцем из холодильника. Затем извлеките шприц с лекарственным препаратом из картонной пачки. Осмотрите шприц, а также лекарственный препарат, находящийся в нем. Нельзя использовать шприц в случае:
 - помутнения раствора, наличия в препарате посторонних видимых частиц;
 - изменения цвета;
 - повреждения любых частей шприца;
 - истечения срока годности (годен до...), указанного на картонной пачке, а также на этикетке шприца.



- Оставьте шприц при комнатной температуре приблизительно на 25–30 минут. Не следует согревать шприц с препаратом каким-либо другим способом.

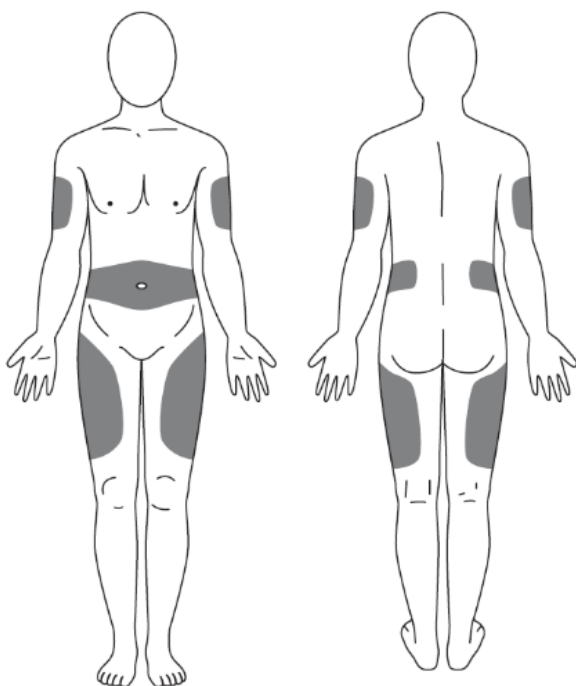


- Подготовьте спиртовую салфетку/ватный тампон.

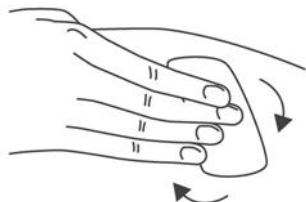
На данном этапе не следует снимать колпачок шприца.

II. Техника выполнения подкожной инъекции препарата Илсира в преднаполненном шприце

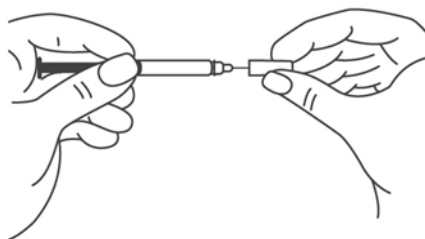
1. Выберите место инъекции (передняя брюшная стенка (отступая не менее 5 см от пупка), передняя и боковая поверхность бедра или средняя треть наружной части плеча (возможные места для инъекций закрашены на рисунке ниже)).



2. Нельзя вводить препарат в место на коже, где имеется болезненность, покраснение, уплотнение или кровоподтек. Эти признаки могут указывать на наличие инфекции. Также не следует вводить препарат в места родинок, гиперпигментаций и шрамов.
3. Место укола необходимо обработать спиртовой салфеткой круговыми движениями.



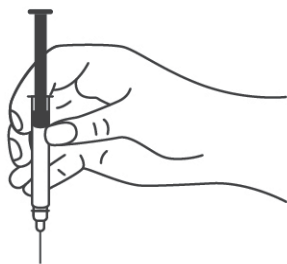
4. Шприц не встряхивать.
5. Снимите колпачок с иглы, не дотрагиваясь до иглы и избегая прикосновения к другим поверхностям.



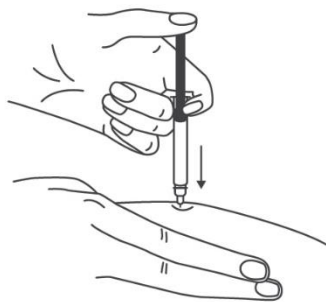
6. Одной рукой возьмите в складку обработанную кожу.



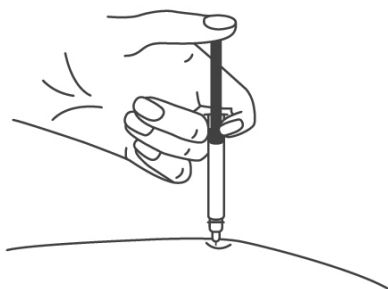
7. В другую руку возьмите шприц, держа его градуированной поверхностью вверх. Введение препарата необходимо осуществлять под углом 45 или 90 градусов к поверхности кожи в зависимости от толщины кожи и выраженности подкожно-жирового слоя (у худощавых пациентов введение препарата осуществляется под углом 45 градусов, у пациентов с толщиной кожной складки более 1,5 см допустимо введение под углом 90 градусов).



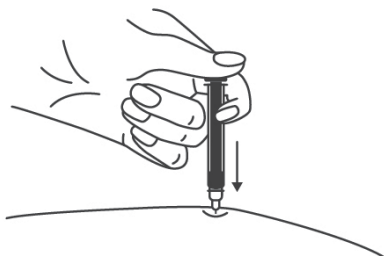
8. Одним быстрым движением полностью введите иглу в кожную складку.



9. После введения иглы отпустите складку кожи.

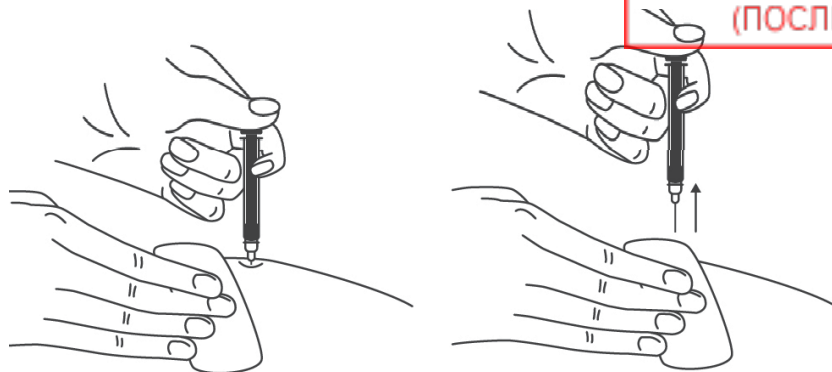


10. Введите весь раствор медленным постоянным надавливанием на поршень шприца в течение 2–5 секунд.



11. Когда шприц будет пустым, выньте иглу из кожи под тем же углом.

12. Кусочком марли слегка прижмите область инъекции в течение 10 секунд, но ни в коем случае не трите поверхность. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При желании можно воспользоваться пластырем.



13. После инъекции шприц повторно не использовать.

14. Введите вторую дозу препарата Илсира аналогичным образом, предпочтительно в ту же анатомическую область, при условии, что место последующей инъекции должно быть не ближе 5 см от предыдущей.

При последующих инъекциях следует менять место введения.

Внутривенное введение

Подготовка к проведению внутривенной инъекции

Препарат вводят только внутривенно капельно.

Вводить препарат внутривенно струйно запрещено.

Препарат не должен вводиться параллельно с другими растворами и препаратами. Если перед введением препарата пациенту была проведена другая инфузия, для введения левилимаба должна быть приготовлена отдельная инфузионная система.

Для инфузии препарата Илсира предпочтительно использовать инфузомат и инфузионную систему с фильтром с размером пор 0,2 мкм.

Продолжительность инфузии не менее 60 минут.

Инструкция по разведению препарата перед инфузионным введением представлена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к левилимабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез, сифилис, ВИЧ;
- Сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19;
- Вирусный гепатит В;
- Нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- Тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$;
- Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз ВГН;
- Печеночная недостаточность, соответствующая нарушению функции печени класса

С по классификации Чайлд-Пью;

- Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин);
- Беременность, грудное вскармливание;
- Комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после завершения терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Следует соблюдать осторожность при назначении левелимаба следующим категориям пациентов:

- с диверкулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ;
- у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов.

У пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам этой возрастной группы.

Инфекции

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний.

Наличие клинически значимых инфекций в активной фазе таких как ВИЧ, гепатит В, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения левелимаба. Левелимаб не следует применять у пациентов с активным течением инфекционных заболеваний, включая локализованные инфекции. Учитывая иммуносупрессивное действие левелимаба, терапия этим препаратом потенциально может приводить к обострению хронических инфекций и повышению риска первичного инфицирования.

При реактивации гепатита В или развитии серьезных инфекций терапия левелимабом должна быть прекращена и назначена соответствующая этиотропная терапия.

Соблюдение осторожности требуется в отношении пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также лиц, имеющих факторы риска развития инфекций в виде сопутствующих заболеваний или сопутствующей терапии.

С учетом подавления левелимабом реакций острой фазы воспаления симптомы инфекционного заболевания могут быть стерты, что следует учитывать при раннем выявлении

серьезных инфекций у пациентов, получающих препарат Илсира. При появлении любых симптомов, свидетельствующих о развитии инфекционного заболевания на фоне применения левилимаба, следует немедленно провести своевременную диагностику и назначить соответствующую терапию.

Туберкулез

Пациентам с активным туберкулезом терапия препаратом Илсира противопоказана. Перед назначением препарата Илсира и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Илсира. Пациентов следует инструктировать о необходимости обратиться за медицинской помощью в случае, если во время или после завершения терапии препаратом Илсира развиваются характерные для туберкулеза признаки/симптомы (например, непрекращающийся кашель, истощение/потеря веса, субфебрильная температура тела).

Лабораторные показатели

Нейтропения

В клинических исследованиях препарата Илсира зарегистрировано снижение числа нейтрофилов. При длительной терапии пациентов с ревматоидным артритом снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) не сопровождалось более высокой частотой развития инфекций, в том числе серьезных. Следует соблюдать осторожность при лечении препаратом Илсира пациентов с АЧН $<2 \times 10^9/\text{л}$. При снижении АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ терапию препаратом Илсира следует отменить. Необходимо оценивать число нейтрофилов через 4–8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по коррекции режима дозирования в зависимости от АЧН приведены в разделе 4.2.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях препарата Илсира зарегистрировано снижение числа тромбоцитов. При длительной терапии пациентов с ревматоидным артритом снижение числа тромбоцитов не сопровождалось развитием кровотечений. Следует соблюдать осторожность при назначении терапии препаратом Илсира при числе тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Применение препарата Илсира не рекомендуется при числе тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$. Следует оценивать число тромбоцитов через 4–8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по коррекции режима дозирования в зависимости от абсолютного числа тромбоцитов приведены в разделе 4.2.

Ферменты печени

В клинических исследованиях препарата Илсира зарегистрировано повышение активности

«печеночных» трансаминаз без признаков печеночной недостаточности. Частота возникновения подобных изменений может возрастать при совместном использовании с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, метотрексатом, антибактериальными препаратами и др.). Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу, если они испытывают признаки и симптомы поражения печени (например, пожелтение кожных покровов и слизистых, изменение цвета мочи и/или кала, кожный зуд, гематомы).

Следует соблюдать осторожность при назначении терапии препаратом Илсира у пациентов с показателями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), превышающими верхнюю границу нормы (ВГН). Необходимо оценивать показатели активности трансаминаз (АЛТ и АСТ) через 4–8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по коррекции режима дозирования (включая отмену препарата) в зависимости от активности трансаминаз, приведены в разделе 4.2.

Изменение показателей липидного обмена

В клинических исследованиях препарата Илсира зарегистрировано повышение концентрации липидов (холестерин общий и(или) триглицериды). Следует оценивать показатели липидного обмена через 4–8 недель после начала терапии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. При ведении пациентов с гиперлипидемией следует руководствоваться национальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Реакции гиперчувствительности

При использовании левелимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. В рамках проведенных клинических исследований препарата Илсира анафилактических реакций и реакций гиперчувствительности не зарегистрировано. В ходе пострегистрационного периода применения препарата Илсира описаны единичные случаи анафилактических реакций и реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Илсира следует немедленно прекратить без возобновления и начать соответствующую симптоматическую терапию.

Злокачественные новообразования

У пациентов с ревматоидным артритом наблюдается повышенный риск злокачественных новообразований, который может усугубляться при длительном применении иммуносупрессивных лекарственных средств. Объем клинических данных по препаратам класса ингибиторов рецептора ИЛ-6 в целом и левелимабу в частности недостаточен для установления частоты развития злокачественных образований и подтверждение наличия причинно-

следственной связи с терапией. Продолжается изучение безопасности левилимаба в ходе долгосрочного применения.

Наличие алкогольной или наркотической зависимости

Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения левилимабом, что в свою очередь может привести к снижению эффективности терапии. Необходимо более тщательное наблюдение за пациентами с указанными состояниями, в связи с отсутствием результатов клинических исследований у данной категории пациентов, и возможностью повышенного риска развития гепатотоксичности, и других неблагоприятных последствий.

Иммуногенность

В ходе клинических исследований препарата Илсира, в том числе при длительном (в течение года) лечении ревматоидного артрита, выработки связывающих антител к левилимабу выявлено не было.

Вакцинация

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам после недавно проведенной вакцинации живыми аттенуированными вакцинами. Не следует проводить иммунизацию живыми аттенуированными вакцинами в ходе лечения препаратом Илсира, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Вакцинация живыми аттенуированными вакцинами до начала терапии препаратом Илсира, а также интервал между вакцинацией и началом терапии должны соответствовать действующим клиническим рекомендациям по иммунизации при терапии иммуносупрессивными препаратами.

Демиелинизирующие заболевания

С учетом данных по профилю безопасности препаратов класса ингибиторов рецепторов ИЛ-6 следует соблюдать осторожность при применении левилимаба у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. Необходимо тщательно контролировать появление симптомов, указывающих на развитие демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы (ЦНС), несмотря на то что способность левилимаба вызывать демиелинизирующие заболевания ЦНС в настоящее время не установлена.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе препарата (162 мг, 324 мг и 648 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Сведений о наличии неблагоприятных лекарственных взаимодействий левилимаба с

другими лекарственными препаратами на настоящий момент не получено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины детородного возраста и их половые партнеры должны использовать эффективные средства контрацепции в период проведения терапии левелимабом и на протяжении 2 месяцев после окончания лечения.

Беременность

Исследований влияния на плод у беременных женщин не проводилось. Известно, что моноклональные антитела могут проникать через плацентарный барьер. Препарат Илсира противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли левелимаб в грудное молоко. Учитывая то, что иммуноглобулины класса G, к которым относится левелимаб, могут выделяться с грудным молоком, препарат Илсира противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность у людей отсутствуют.

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

Отсутствуют данные о влиянии препарата Илсира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая то, что при терапии другими ингибиторами рецептора ИЛ-6 регистрировались эпизоды головокружения, пациентам, испытывающим головокружение при применении препарата Илсира, не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В рамках проведенных клинических исследований у здоровых добровольцев, пациентов с ревматоидным артритом и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) препарат Илсира показал благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения и повышение уровня липидов в крови. Спектр зарегистрированных нежелательных реакций, связанных с применением препарата Илсира, был ожидаемым для класса ингибиторов рецепторов ИЛ6. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом Илсира, в ходе

клинических исследований не было.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших левилимаб в рамках клинических исследований, и имеющих определенную, вероятную или возможную степень связи с введением препарата. Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органный классификацией MedDRA. Частота указана с учетом следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 4. Перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с РА, по результатам клинических исследований и пострегистрационного мониторинга

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Пневмония	Нечасто
	Латентный туберкулез	
	Туберкулез легких	
	Опоясывающий герпес (<i>Herpes Zoster</i>)	
	Оральный герпес	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Флегмона	
	Нейтропения	Часто
	Лейкопения	
	Лимфопения	
	Тромбоцитопения	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Повышение артериального давления, в том числе изолированное повышение систолического и диастолического артериального давления	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Токсический гепатит**	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Дерматит	Часто
	Крапивница	Нечасто
	Сыпь	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Реакции в месте введения*	Часто
	Гиперчувствительность в месте инъекции	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто
	Повышение уровня холестерина в крови	
	Повышение уровня триглицеридов в крови	Часто
	Повышение уровня аспаратаминотрансфе-	

	разы (АСТ) Повышение уровня билирубина крови Положительный результат исследования высвобождения интерферона гамма Увеличение числа лимфоцитов Повышение уровня липопротеинов высокой плотности	
	Положительный результат внутрикожного диагностического теста на туберкулез Увеличение веса Повышение уровня глюкозы крови	Нечасто

*Реакции в месте введения включают нежелательные явления, возникающие в месте инъекции, в том числе в виде эритемы, гиперемии, отека и кожного зуда.

** Данная НР проявлялась повышением АСТ и АЛТ и не сопровождалась другими симптомами токсического гепатита на фоне множественной лекарственной терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

Согласно объединенным данным клинических исследований с участием 486 пациентов с ревматоидным артритом частота инфекционных НР составила 4,9% (n=24). Большинство зарегистрированных инфекций были легкой или умеренной степени тяжести и разрешились без последствий после стандартного лечения, инфекции 3 и 4 степеней тяжести составили 0,4% (n=2) и 0,2% (n=1) соответственно. Среди НР инфекционного характера наиболее часто регистрировались острые инфекции верхних дыхательных путей, такие как фарингит, тонзиллит, назофарингит. Серьезные инфекции составили 0,4% (n=2) и были представлены единичным случаем пневмонии и флегмоны.

Инфекции, вызванные вирусом герпеса

Герпесвирусная инфекция у пациентов с ревматоидным артритом, получившим терапию препаратом Илсира, была представлена случаями орального герпеса умеренной степени тяжести без критериев серьезности и единичным случаем опоясывающего герпеса 3 степени тяжести. Среди зарегистрированных случаев герпетической инфекции отсутствовали серьезные инфекции, случаи потребовали стандартной терапии и разрешились без последствий.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

По объединенным данным клинических исследований нарушения со стороны крови и лимфатической системы у пациентов с ревматоидным артритом, получивших препарат Илсира, были представлены преимущественно нейтропенией (12,3%, n=60), лимфопенией (5,6%, n=27), лейкопенией (4,9%, n=24), а также тромбоцитопенией (1,6%, n=8). Подавляющее большинство случаев были легкой и умеренной степени тяжести, носили транзиторный характер, протекали бессимптомно и не требовали назначения терапии. Случаи нейтропении

3 и 4 степеней тяжести составили 3,1% (n=15) и 0,4 (n=2) соответственно, не имели критериев серьезности и разрешились без последствий. Случаи лейкопении и лимфопении 3 степени тяжести составили 0,4% (n=2) и 0,6% (n=3) соответственно, не имели критериев серьезности и разрешились без последствий. Рекомендации по ведению пациентов при выявлении отклонений со стороны крови и лимфатической системы приведены в разделах 4.2 и 4.4.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови

По объединенным данным клинических исследований повышение уровня холестерина в крови было выявлено у 10,1% (n=49) пациентов с ревматоидным артритом, получивших препарат Илсира. Все выявленные случаи были умеренной степени тяжести. Повышение уровня триглицеридов крови было зафиксировано у 5,8% (n=28), большинство случаев имело легкую (0,4%, n=2) и умеренную степени тяжести (4,1%, n=20), случаи 3 степени тяжести составили 1,6% (n=8). Рекомендации по ведению пациентов при выявлении нарушений липидного обмена приведены в разделе 4.4.

Повышение артериального давления

Частота случаев повышения артериального давления, включая изолированное повышение систолического и диастолического артериального давления, составила 2% (n=10). Большинство случаев были умеренной степени тяжести, повышение артериального давления 3 степени тяжести было выявлено у 0,6% (n=3) пациентов.

Повышение активности трансаминаз и уровня билирубина

В объединенной популяции участников клинических исследований повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы были выявлены у 15% (n=73) и 8% (n=39) пациентов соответственно. Подавляющее большинство случаев были легкой и умеренной степени тяжести, носили транзиторный характер, протекали бессимптомно и не требовали назначения терапии. Частота повышения аланинаминотрансферазы 3 степени тяжести была выявлена у 4,1% (n=20) пациентов и повышения аспартатаминотрансферазы – у 1,0% (n=5) пациентов. Повышение уровня билирубина в крови было зарегистрировано у 3,1% (n=15) пациентов, случаи имели умеренную степень тяжести при единичном случае 3 степени тяжести, не имели критериев серьезности и разрешились без последствий. Рекомендации по ведению пациентов при выявлении лабораторных отклонений функциональных параметров печени приведены в разделах 4.2 и 4.4.

Нарушения со стороны иммунной системы

В качестве нарушений со стороны иммунной системы в пострегистрационном периоде наблюдались единичные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок, ангиоотек), что согласуется с известным профилем безопасности препаратов класса ингибиторов

рецепторов ИЛ-6.

Таблица 5. Перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов с COVID-19 по результатам клинического исследования

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Повышение артериального давления, в том числе изолированное повышение систолического и диастолического артериального давления	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Токсический гепатит*	Нечасто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто
	Повышение уровня билирубина крови Снижение числа нейтрофилов Снижение числа лимфоцитов	Часто

* Данная НР проявлялась повышением АСТ и АЛТ и не сопровождалась другими симптомами токсического гепатита на фоне множественной лекарственной терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5.

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05.

Электронная почта: info@ampara.am, vigilance@pharm.am

Сайт: <https://pharm.am/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29.

Факс: +375 (17) 242-00-29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135.

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефоны: 0 (800) 800-26-26, +996 (312) 21-05-08.

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: <https://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинические данные о передозировке препарата Илсира отсутствуют. Максимальная переносимая доза левилимаба для человека не установлена. В клинических исследованиях при внутривенном введении левилимаба здоровым добровольцам в максимальной суточной дозе 810 мг однократно новых нежелательных реакций, изменяющих представление о профиле безопасности препарата, не зарегистрировано. При однократном внутривенном введении левилимаба в диапазоне доз от 324 мг до 810 мг явлений дозолимитирующей токсичности не зарегистрировано.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC25

Механизм действия

Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело подкласса IgG₁, высокомолекулярное нативным человеческим антителам, связывающееся с α субъединицей рецептора к интерлейкину-6 (ИЛ-6). Молекула левилимаба содержит переменные фрагменты легких и тяжелых цепей глубокой оптимизации и константные домены с полностью человеческой последовательностью. Левилимаб связывается и блокирует как растворимые (pИЛР), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (mИЛ6R). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить реализацию ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада, препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, и избыточной продукции других провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 является ключевым элементом синдрома массивного высвобождения цитокинов («синдрома цитокинового шторма», гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза или синдрома активации макрофагов), который может привести к острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и являться причиной летального исхода. Массивное высвобождение цитокинов («цитокиновый шторм») наблюдается у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, включая деплецирующие агенты (в частности моноклональные антитела к рецепторам Т- и В-лимфоцитов), а также при тяжелых инфекционных заболеваниях, в том числе у пациентов с COVID-19. Высокий уровень ИЛ-6 в крови ассоциирован с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и выраженными изменениями легких, что обуславливает потребность в интенсивной терапии и увеличивает риск летального исхода при COVID-19. ИЛ-6 – единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазовых белков в гепатоцитах: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, сывороточного амилоидного белка А – SAA, гипсидина, лептина. Кроме того, ИЛ-6 участвует в активации и поддержании местных воспалительных реакций (образование паннуса в синовии, стимуляция остеокластогенеза – эрозии хрящевой ткани, остеопороз), что наблюдается в патогенезе ревматоидного артрита.

Специфическая противовоспалительная активность левилимаба продемонстрирована в тестах *in vitro* и *in vivo*. Левилимаб оказывает антипролиферативное действие на культуру клеток DS-1, вызывая дозозависимое ингибирование роста клеток. На модели коллаген-индуцированного артрита у яванских макаков (*Macaca fascicularis*) многократное (один раз в неделю в течение 7-ми недель) подкожное введение левилимаба сопровождается

снижением выраженности воспалительной реакции в суставах, что подтверждено при гистологическом исследовании (значимое снижение выраженности воспалительных и дегенеративных изменений хрящевой ткани).

Изменение параметров фармакодинамических маркеров (нарастание концентрации рИЛ6Р, насыщение мИЛ6Р, нарастание концентрации ИЛ-6) свидетельствует о высокоэффективной дозозависимой нейтрализации препаратом левелимаб обеих форм рецептора ИЛ-6, что в свою очередь сопровождается быстрым и выраженным снижением сывороточной концентрации СРБ, отражающим эффективное подавление воспалительного процесса. В клинических исследованиях левелимаба продемонстрировано блокирование до 90% мембранных рецепторов к ИЛ-6 в течение первых двух часов от момента однократного подкожного введения препарата в дозе 1,6 мг/кг и более.

Клиническая эффективность и безопасность

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (BCD-089-4/CORONA)

Клиническая эффективность и безопасность левелимаба у пациентов с COVID-19 оценивались в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого с адаптивным дизайном клинического исследования III фазы № BCD-089-4/CORONA. В исследование было рандомизировано 206 мужчин и небеременных женщин в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции (COVID-19), получающих стандартную терапию. Рандомизация осуществлялась в 2 группы: 103 пациента (группа Левелимаб) получили однократное подкожное введение препарата левелимаб в дозе 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг / 0,9 мл) в сочетании со стандартной терапией и 103 пациента (группа Плацебо) получили однократное подкожное введение плацебо в сочетании со стандартной терапией. В случае если у пациента после введения исследуемого препарата было зарегистрировано ухудшение в течении COVID-19 или не наблюдалось улучшения жизненных показателей, что могло создать угрозу для жизни, по решению врача-исследователя назначалась «терапия спасения» в виде открытого однократного подкожного введения препарата левелимаб в дозе 324 мг (два преднаполненных шприца по 162 мг / 0,9 мл).

Первичной конечной точкой явилась доля пациентов с устойчивым клиническим улучшением по 7-категориальной ординальной шкале на 14 день после введения исследуемого препарата. Достижими устойчивого клинического улучшения считались пациенты с улучшением на ≥ 2 балла по 7-категориальной шкале и/или достигшие категории 1 («Выписан») или категории 2 («Госпитализирован, не требует оксигенотерапии и не требует другой медицинской помощи») по 7-категориальной ординальной шкале. Разница в частоте достижения устойчивого клинического улучшения между группами Левелимаб и Плацебо

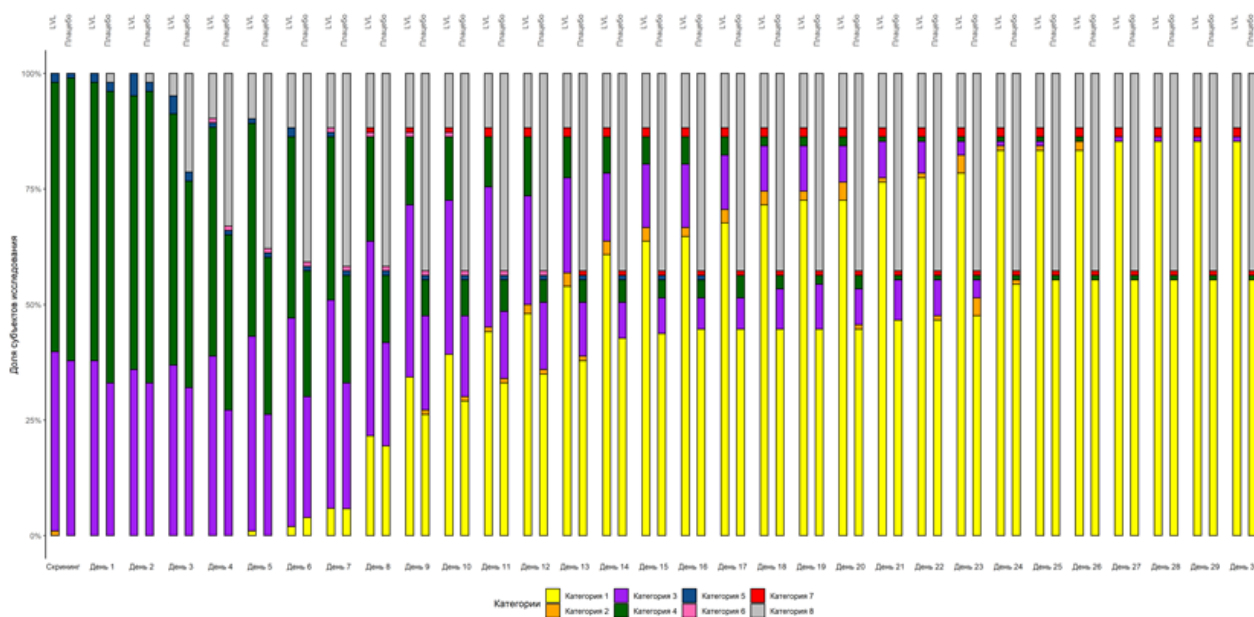
составила 20,39% с 97,5% ДИ (7,04–100,0); $p = 0,0017$ (таблица 6).

Таблица 6. Основные результаты оценки эффективности по первичной конечной точке

Параметр	Левелимаб (N = 103) n (%)	Плацебо (N = 103) n (%)	Всего (N=206) n (%)	p-значение
Доля пациентов, с устойчивым клиническим улучшением по 7 категориальной ординальной шкале на 14 день после введения исследуемого препарата	65 (63,11)	44 (42,72)	109 (52,91)	0,0034¹ 0,0017²
Примечание: ¹ - двусторонний критерий хи-квадрат Пирсона; ² - односторонний критерий хи-квадрат Пирсона.				

Проведенный анализ ключевой вторичной конечной точки «Доля пациентов с каждым из исходов 7-категориальной ординальной шкалы» показал статистически значимо большее число пациентов категории «Не госпитализирован / выписан» в группе Левелимаб, начиная с 13 дня после введения ИП – в группе Левелимаб 53,92% пациентов были выписаны из стационара, в группе Плацебо – 38,14% ($p=0,0257$, критерий хи-квадрат Пирсона). Данные различия сохраняли статистическую значимость до конца основного периода исследования – дня 30 (рис.1).

Рисунок 1. Динамика 7-категориальной шкалы* в группах Левелимаб и Плацебо



*Категории: 1 – не госпитализирован / выписан; 2 – госпитализирован, не требует оксигенотерапии и не требует другой медицинской помощи; 3 – госпитализирован, не требует оксигенотерапии, требует другой медицинской помощи (связанной или не связанной с COVID-19); 4 – госпитализирован, требует оксигенотерапии; 5 – госпитализирован, требует высокопоточной оксигенации или неинвазивной ИВЛ; 6 – госпитализирован, требует ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации; 7 – умер.

В качестве вторичных конечных точек была оценена доля пациентов, потребовавших перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии: в группе Левелимаб данный

показатель составил 2,91%, а в группе Плацебо практически в 3 раза выше 9,71% ($p=0,0449$). Начиная с 3 дня после введения препарата в группе Левилимаб наблюдалось более значимое снижение уровней СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), что имело статистические различия с группой плацебо: $p=0,0319$ для СОЭ, $p=0,0241$ для СРБ (критерий Манна-Уитни).

В группе Левилимаб «терапия спасения» в связи с состояниями, которые по мнению врача-исследователя могли создать угрозу для жизни пациента, назначалась более чем в 3 раза реже по сравнению с пациентами, которые изначально получили инъекцию плацебо (таблица 7).

Таблица 7. Доля пациентов, получивших терапию спасения

Параметр	Левелимаб (N = 103) n (%)	Плацебо (N = 103) n (%)	Всего (N=206) n (%)	p-значение
Доля пациентов, потребовавших назначения терапии спасения	13 (12,62)	42 (40,78)	55 (26,70)	<0,0001¹
Примечание: ¹ - критерий хи-квадрат Пирсона, ² - точный тест Фишера.				

Результаты исследования показали, что терапия левелимабом в сочетании со стандартной терапией превосходит плацебо в сочетании со стандартной терапией в отношении достижения устойчивого клинического улучшения, предотвращения нарастания тяжести течения COVID-19 и, как следствие, необходимости перевода в ОРИТ, а также сокращает длительность госпитализации, что свидетельствует об эффективности исследуемой терапии.

По результатам оценки безопасности препарат левелимаб переносился пациентами удовлетворительно и в целом показал благоприятный профиль безопасности. Спектр наблюдаемых нежелательных реакций был ожидаемым для препарата класса ингибиторов рецепторов ИЛ6 и сопоставимым между исследуемыми группами (таблица 8). Все зарегистрированные нежелательные реакции 3 степени тяжести по CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений) наблюдались как единичные эпизоды у пациентов и были представлены лабораторно-инструментальными отклонениями в виде повышения активности печеночных трансаминаз, уровня билирубина в крови, артериального давления и снижения числа нейтрофилов.

Таблица 8. Конечные точки для оценки безопасности, в группах Левилимаб и Плацебо

Параметр	Левилимаб (N = 103) n (%)	Плацебо (N = 101) n (%)	р-значение
Доля пациентов с нежелательными реакциями	28 (27,18)	24 (23,76)	0,5750 ¹
Доля пациентов с нежелательными реакциями 3 и более степени тяжести по СТСАЕ 5.0	10 (9,71)	7 (6,93)	0,4729 ¹
Доля пациентов с серьезными нежелательными реакциями	0	0	1,0000 ²
Доля пациентов с системными или оппортунистическими инфекциями	1 (0,97)	1 (0,99)	1,0000 ²
Доля пациентов с нейтропенией 4 степени тяжести по СТСАЕ 5.0	0	0	1,0000 ²
Доля пациентов с реакциями гиперчувствительности, местными реакциями на введение исследуемого препарата	0	0	1,0000 ²
Примечание: ¹ - критерий хи-квадрат Пирсона, ² - точный тест Фишера N: число пациентов по группам терапии; n: число наблюдений; Проценты рассчитаны как [100 x (n / N)].			

У двух пациентов (по 1 в каждой из групп) были зарегистрированы системные / оппортунистические инфекции. У одного пациента группы Левилимаб наблюдался положительный результат посева крови 1 степени (исход – разрешение без негативных последствий) и одного пациента группы Плацебо – бактериемия 2 степени тяжести и вульвовагинальный кандидоз 2 степени (разрешение без негативных последствий). Случаев нейтропении 4 степени тяжести в ходе исследования зарегистрировано не было. Также не было установлено реакций гиперчувствительности и местных реакций на введение исследуемого препарата.

Серьезных нежелательных реакций, имеющих связь с исследуемой терапией, не было зарегистрировано ни в одной из групп.

Учитывая однократное (двукратное в группе пациентов, получивших терапию спасения) введение левилимаба, случаев отмены и отсрочки лечения по причине безопасности в исследовании не было.

Активный ревматоидный артрит

Исследование BCD-089-3/SOLAR

Клиническая эффективность и безопасность левилимаба у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) оценивались в ходе многоцентрового сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-089-3/SOLAR. В исследование на территории Российской Федерации и Республики Беларусь было включено 154 пациента с РА, установленным в соответствии с критериями ACR 2010 и сохраняющим активность несмотря на прием метотрексата. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 102 пациента в группу, получавшую левилимаб в дозе 162 мг

подкожно 1 раз в неделю (группа Левилимаб) на протяжении первых 24 недель (основной период исследования, неделя 0 – неделя 23); 52 пациента в группу, получавшую плацебо подкожно 1 раз в неделю (группа Плацебо) на протяжении первых 24 недель (неделя 0 – неделя 23). На неделе 12 исследования пациентам всех групп, не достигшим 20% улучшения в числе болезненных и припухших суставов (из 66/68), была назначена терапия спасения. В качестве терапии спасения, на усмотрение исследователя, могло использоваться назначение короткого курса ГК или терапия другими болезнью модифицирующими препаратами в сочетании с возможностью модификации дозы или отмены метотрексата. При этом исследуемая терапия продолжалась по прежней схеме. Начиная с недели 24 исследования все пациенты начали получать левелимаб 1 раз в неделю в открытом режиме без использования плацебо до 52 недели исследования (открытый период исследования). Пациенты, достигшие $\text{DAS28-CRP} \leq 2,6$ на 24-й неделе, были переведены на режим введения левелимаба 1 раз в 2 недели, начиная с 28-й недели. Пациенты, имевшие $\text{DAS28-CRP} > 2,6$ на 24-й неделе, продолжали получать левелимаб еженедельно. Все пациенты получали метотрексат на протяжении 52 недель наблюдения совместно с исследуемыми препаратами.

Первичными конечными точками для оценки эффективности в данном исследовании являлись доля пациентов, достигших 20%-улучшения согласно критериям ACR (ACR20) на 12 неделе, и доля пациентов с низкой активностью РА по DAS28-CRP(4) ($< 3,2$) на неделе 24 исследования.

Результаты оценки первичных конечных точек позволили подтвердить превосходство эффективности терапии левелимабом в комбинации с метотрексатом над плацебо в комбинации с метотрексатом при еженедельном использовании (таблица 9). Анализ данных эффективности по первичным конечным точкам показал, что разница в частоте достижения ACR20 на неделе 12 между группами Левилимаб и Плацебо составила 30,7%, а разница в частоте достижения низкой активности РА по DAS28-CRP(4) ($< 3,2$) на неделе 24 – 46,2% соответственно.

Таблица 9. Оценка эффективности по первичным конечным точкам, n (%)

Результат	Левелимаб n/N (%)	Плацебо n/N (%)	р-значение ¹	97,5% ДИ
Доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 12	70/99 (70,7)	20/52 (40,0)	0,0003	[12,8%; inf)
Доля пациентов с низкой активностью РА по DAS28-CRP(4) ($< 3,2$) на неделе 24	53/102 (52,0)	3/52 (5,8)	$< 0,0001$	[31,2%; inf)
Примечание: ¹ - критерий хи-квадрат Пирсона; N – число замещенных или непропущенных случаев.				

Результаты анализа эффективности по вторичным конечным точкам представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10. Оценка эффективности на неделях 12 и 24. Качественные переменные. Популяция ITT, n (%)

	Левилимаб (N = 102) n (%)	Плацебо (N = 52) n (%)	p-значение
Доля пациентов, которым потребовалось назначение терапии спасения на неделе 12 исследования			
неделя 12	9 (8,8)	9 (17,3)	0,1212 ¹
Доля пациентов, достигших ремиссии РА по DAS28-CRP(4) (< 2,6)			
неделя 12	14 (14,9)	0	0,0023²
неделя 24	23 (22,5)	1 (1,9)	0,0008¹
Доля пациентов, достигших ремиссии РА по DAS28-ESR(4) (< 2,6)			
неделя 12	21 (22,6)	0	0,0005¹
неделя 24	43 (42,2)	0	<0,0001¹
Доля пациентов, достигших ремиссии РА по CDAI (≤ 2,8)			
неделя 12	6 (6,0)	0	0,0950 ²
неделя 24	7 (6,9)	0	0,0960 ²
Доля пациентов, достигших ремиссии РА по SDAI (≤ 3,3)			
неделя 12	5 (5,3)	0	0,1620 ²
неделя 24	10 (9,8)	0	0,0167²
Доля пациентов, достигших ремиссии по критерию ACR/EULAR 2011			
неделя 12	3 (3,2)	0	0,5520 ²
неделя 24	7 (6,9)	0	0,0960 ²
Доля пациентов, достигших ACR20			
неделя 12	70 (70,7)	20 (40,0)	0,0003¹
неделя 24	75 (73,5)	22 (42,3)	0,0001¹
Доля пациентов, достигших ACR50			
неделя 12	29 (29,6)	3 (5,8)	0,0007¹
неделя 24	48 (47,1)	8 (15,4)	0,0001¹
Доля пациентов, достигших ACR70			
неделя 12	9 (8,8)	0	0,0289²
неделя 24	17 (16,7)	2 (3,8)	0,0221¹
Доля пациентов с низкой активностью РА по DAS28-CRP(4) (< 3,2)			
неделя 12	21 (22,3)	1 (2,0)	0,0011¹
неделя 24	53 (52,0)	3 (5,8)	<0,0001¹
Доля пациентов с низкой активностью РА по DAS28-ESR(4) (< 3,2)			
неделя 12	41 (44,1)	1 (2,2)	<0,0001¹
неделя 24	62 (60,8)	2 (3,8)	<0,0001¹
Доля пациентов с низкой активностью РА (CDAI ≤ 10)			
неделя 12	16 (16,0)	2 (3,8)	0,0278¹
неделя 24	36 (35,3)	3 (5,8)	0,0001¹

	Левилимаб (N = 102) n (%)	Плацебо (N = 52) n (%)	р-значе- ние
Доля пациентов с низкой активностью РА (SDAI ≤ 11)			
неделя 12	16 (17,0)	3 (5,9)	0,0577 ¹
неделя 24	45 (44,1)	4 (7,7)	<0,0001 ¹
Доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR, оценка по DAS28-CRP(4)			
неделя 12	88 (93,6)	30 (58,8)	<0,0001 ¹
неделя 24	86 (84,3)	33 (63,5)	0,0035 ¹
Доля пациентов с удовлетворительным ответом по критериям EULAR, оценка по DAS28-CRP(4)			
неделя 12	66 (70,2)	29 (56,9)	0,1063 ¹
неделя 24	29 (28,4)	30 (57,7)	0,0004 ¹
Доля пациентов с хорошим ответом по критериям EULAR, оценка по DAS28-CRP(4)			
неделя 12	22 (23,4)	1 (2,0)	0,0007 ¹
неделя 24	57 (55,9)	3 (5,8)	<0,0001 ¹
Доля пациентов без увеличения сумм баллов по mTSS на 24 неделе исследования			
неделя 24	18 (17,8)	14 (26,9)	0,1898 ¹
Примечание: ¹ - критерий хи-квадрат Пирсона, ² - точный тест Фишера; доли пациентов рассчитаны от числа замещенных или непропущенных случаев.			

Таблица 11. Оценка эффективности. Количественные переменные. Популяция ITT, среднее±CO

	Левилимаб (N = 102)	Плацебо (N = 52)	р-значение
Изменение индекса DAS28-CRP(4) относительно исходного уровня			
неделя 12	-2,39±1,069	-1,19±0,842	<0,0001 ²
неделя 24	-2,72±1,427	-1,28±1,111	<0,0001 ¹
Изменение индекса DAS28-ESR(4) относительно исходного уровня			
неделя 12	-3,08±1,314	-1,15±0,919	<0,0001 ²
неделя 24	-3,39±1,717	-1,35±1,103	<0,0001 ¹
Изменение индекса CDAI относительно исходного уровня			
неделя 12	-20,34±10,509	-15,63±11,320	0,0145 ²
неделя 24	-23,14±13,410	-16,84±14,045	0,0031 ¹
Изменение индекса SDAI относительно исходного уровня			
неделя 12	-22,60±11,077	-16,44±11,602	0,0025 ²
неделя 24	-25,77±14,517	-17,74±14,483	0,0006 ¹

Изменение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови относительно исходного уровня			
неделя 12	-27,04±23,063	-5,51±29,946	<0,0001 ¹
неделя 24	-26,26±25,722	-9,03±33,776	<0,0001 ¹
Изменение СОЭ относительно исходного уровня			
неделя 12	-35,7±18,91	-4,8±19,66	<0,0001 ²
неделя 24	-33,3±22,13	-10,5±18,28	<0,0001 ¹
SF-36 PH			
неделя 12	6,21±8,901	1,64±7,337	0,0049 ¹
неделя 24	7,96±9,069	2,53±7,300	0,0011 ¹
SF-36 MH			
неделя 12	6,78±11,928	5,93±9,333	0,6247 ²
неделя 24	7,21±11,400	5,76±11,367	0,3744 ¹
Изменение балла при оценке качества жизни по опроснику EQ-5D-3L относительно исходного уровня			
неделя 12	16,7±24,72	13,9±16,83	0,5477 ¹
неделя 24	22,9±23,97	16,1±23,03	0,0883 ²
Изменения оценки слабости по индексу FACIT-F относительно исходного уровня на неделе 12 и 24			
неделя 12	6,3±8,41	4,7±6,51	0,5570 ¹
неделя 24	8,3±9,38	5,2±7,700	0,1410 ¹
Изменение оценки функциональной активности по индексу HAQ-DI относительно исходного уровня			
неделя 12	-0,373±0,5253	-0,281±0,4273	0,3936 ¹
неделя 24	-0,474±0,5357	-0,279±0,4508	0,0275 ¹
Изменение оценки пораженных суставов относительно исходного уровня на неделе 24 по методу Шарпа в модификации van der Heijde			
Общая оценка эрозий			
неделя 24	0,1±0,65	0,2±0,70	0,6208 ¹
Общая оценка сужения суставной щели			
неделя 24	0,1±0,78	0,2±0,99	0,9909 ¹
Общий балл mTSS согласно оценке по методу Sharp в модификации van der Heijde			
неделя 24	0,2±1,42	0,3±1,58	0,8145 ¹
Примечание: ¹ критерий Манна-Уитни, ² t-критерий Стьюдента.			

Число пациентов, достигших к 12 и 24 неделям терапии ACR20/50/70, было значимо больше в группе Левилимаб по сравнению с группой Плацебо (PBO).

У пациентов, получивших левелимаб, со значимо более высокой частотой регистрировалось достижение низкой активности и ремиссии РА по индексам DAS28-CRP(4) и DAS28-ESR(4) на неделях 12 и 24, ремиссии РА по индексу SDAI на неделе 24, а также значимо более выраженная положительная динамика индексов активности РА, маркеров воспаления и показателя физического компонента качества жизни (SF-36) и улучшение функциональной активности по индексу HAQ-DI по сравнению с пациентами из группы плацебо.

Численное превосходство левелимаба отмечено по доле пациентов с ремиссией РА по индексу CDAI и критериям ACR/EULAR2011, по динамике изменений психического компонента (MH) качества жизни по SF-36, качества жизни по шкале EQ-5D-3L и общей слабости по FACIT-F.

После 24-й недели исследования все пациенты продолжали открытый прием левелимаба в комбинации с метотрексатом. Пациенты, достигшие $\text{DAS28-CRP} \leq 2,6$ на 24-й неделе, были переведены на режим приема левелимаба (LVL) каждые две недели (Q2W) начиная с 28-й недели: группа LVL QW/Q2W (n=27) и группа PBO/LVL Q2W (n=1). Пациенты, имевшие $\text{DAS28-CRP} > 2,6$, на 28-й неделе продолжали принимать левелимаб каждую неделю (QW): группа LVL QW/QW (n=75) и группа PBO/LVL QW (n=51). После перехода на LVL Q2W показатели ACR70 и $\text{DAS28-CRP} < 2,6$ существенно не изменились до 52-й недели и составляли 17/27 (63,0%) и 21/27 (77,8%) пациентов, соответственно, при этом доля пациентов с ремиссией по критериям ACR/EULAR в 2011 г. увеличилась и достигла 12/27 (44,4%) пациентов. В группу LVL QW/QW не вошли пациенты, достигшие высокого ответа на лечение ($\text{DAS28-CRP} \leq 2,6$ на 24 неделе) и перешедшие в группу LVL QW/Q2W. Таким образом, ACR70 и частота ремиссии в этой группе были близки к нулю на 24-й неделе. Однако продолжение терапии левелимабом 1 раз в неделю индуцировало достижение ответа ACR70 у 27/75 (36,0%) пациентов, ремиссии по DAS28-CRP и ACR/EULAR 2011 у 35/75 (46,7%) и 8/75 (10,7%) пациентов на 52 неделе соответственно.

Таблица 12. Доля пациентов, сохранивших ремиссию и низкую активность ревматоидного артрита с недели 24 до недели 52. Популяция ITT

Результат	LVL QW n/N (%)	LVL QW /Q2W n/N (%)	PBO/LVL QW n/N (%)
Низкая активность РА по DAS28-CRP (4) < 3,2			
Неделя 52	23/27 (85,2)	23/27 (85,2)	3/3 (100)
Ремиссия РА по DAS28-CRP (4) < 2,6			
Неделя 52	0/1	19/23 (82,6)	0/0

Результат	LVL QW n/N (%)	LVL QW /Q2W n/N (%)	PBO/LVL QW n/N (%)
Низкая активность РА по DAS28-ESR (4) < 3,2			
Неделя 52	32/38 (84,2)	23/26 (88,5)	1/1 (100)
Ремиссия РА по DAS28-ESR (4) < 2,6			
Неделя 52	15/20 (75,0)	19/24 (79,2)	0/0
Низкая активность РА по CDAI ≤ 10			
Неделя 52	6/10 (60,0)	22/27 (81,5)	2/3 (66,7)
Ремиссия РА по CDAI ≤ 2,8			
Неделя 52	0/0	7/7 (100)	0/0
Низкая активность РА по SDAI ≤ 11			
Неделя 52	12/19 (63,2)	23/27 (85,2)	2/4 (50,0)
Ремиссия РА по SDAI ≤ 3,3			
Неделя 52	0/0	8/10 (80,0)	0/0
Ремиссия РА по ACR/EULAR 2011			
Неделя 52	0/0	7/7 (100)	0/0
N – число пациентов в группе, достигших соответствующего ответа (complete cases) на неделе 24.			

Оценка динамики рентгенологических признаков деструкции суставов также показала признаки замедления деструкции у пациентов, получавших левилимаб, по сравнению с группой Плацебо, однако эти различия не достигали статистической значимости на неделе 24, что связано с ранним сроком оценки, не позволяющим оценить динамику медленно изменяющихся проявлений РА. К 52 неделе у 24/27 (88,9%) пациентов в группе LVL QW/Q2W, у 67/75 (89,3%) пациентов в группе LVL QW и у 43/51 (84,3%) пациента в группе LVL QW не было прогрессирование структурных повреждений.

Полученные результаты подтверждают эффективность препарата левилимаб в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии метотрексатом и позволяют сделать вывод о возможности перехода на поддерживающий режим левилимаба 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели у пациентов достигших ремиссии РА на 24-й неделе терапии.

Препарат левилимаб в дозе 162 мг, вводимый подкожно 1 раз в неделю в комбинации с метотрексатом, продемонстрировал благоприятный профиль безопасности для лечения пациентов с активным РА. Частота и спектр наблюдаемых нежелательных явлений (НЯ) были ожидаемы для препарата класса ингибиторов рецепторов ИЛ6 (таблица 13).

Таблица 13. Общие данные по безопасности (24 недели исследования)

Параметр	Левилимаб (N = 102) n (%)	Плацебо (N = 52) n (%)	p-значение
Доля пациентов с нежелательными явлениями, в том числе серьезными	68 (66,7)	28 (53,8)	0,1205 ¹
Доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями	1 (1,0)	1 (1,9)	1,0000 ²
Доля пациентов с нежелательными явлениями 3–5 степени по СТСАЕ v.5.0	15 (14,7)	1 (1,9)	0,0139¹
Доля пациентов с нейтропенией 3–4 степени по СТСАЕ v.5.0	0	0	1,0000 ²
Доля пациентов в каждой группе с нежелательными явлениями, характерными для использования ингибиторов рецептора ИЛ-6	49 (48,0)	15 (28,8)	0,0223¹
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ, в каждой группе	2 (2,0)	1 (1,9)	1,0000 ²
Доля пациентов с местными реакциями	7 (6,9)	0	0,0960 ²
Доля пациентов с НЯ, зарегистрированными у более 5% от общего числа пациентов и связанными (по мнению исследователей) с исследуемой терапией			
Повышение уровня АЛТ	7 (6,9)	3 (5,8)	1,0000 ²
Повышение уровня АСТ	7 (6,9)	1 (1,9)	0,2676 ²
Лимфопения	5 (4,9)	4 (7,7)	0,4873 ²
Повышение уровня холестерина в крови	7 (6,9)	2 (3,8)	0,7187 ²
Примечание: ¹ - критерий хи-квадрат Пирсона, ² - точный тест Фишера.			

В течение 56 недель исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 81,6% (124/152) пациентов, получавших левелимаб. Наиболее частыми НЯ (наблюдались у $\geq 5\%$ пациентов) были отклонения от нормы лабораторных показателей, зарегистрированные у 74,3% (113/152), инфекции у 13,2% (20/152), общие нарушения и реакции в месте инъекции у 6,6% (10/152) пациентов.

Нежелательные явления, характерные для ингибиторов ИЛ-6Р, отмечены у 66,4% (101/152) пациентов и были представлены повышением уровня лабораторных показателей крови: АЛТ и АСТ, холестерина, триглицеридов и общего билирубина. Летальных случаев в ходе анализируемого периода зарегистрировано не было.

На 24 и 56 неделях всем пациентам проводили обследование на туберкулез, которое включало тест высвобождения интерферона гамма (с антигеном *M. tuberculosis*). Положительные результаты тестов были получены у 7,2% (11/152) пациентов, получавших левелимаб. У 2 пациентов положительные результаты теста высвобождения интерферона гамма послужили поводом для прекращения исследования после 24-й недели (в одном случае связь с препаратом оценена исследователем как определенная, в другом – как отсутствующая). У

одного пациента был диагностирован туберкулез легких (вероятная связь с препаратом), что также стало причиной исключения пациента из исследования в открытом периоде после 24-й недели.

Реакции в месте введения были зарегистрированы у 5,9% (9/152) пациентов, получавших левилимаб, и были представлены преимущественно гиперемией 1 и 2 степени тяжести, в ряде случаев сопровождавшейся зудом. Тяжелая реакция в месте инъекции (изъязвление кожи в месте инъекции) возникла у 1 пациента, потребовала дополнительной медикаментозной терапии и разрешилась без последствий. У двух пациентов реакции в месте инъекции привели к досрочному исключению из исследования.

По причинам безопасности из исследования были исключены 7/152 (4,6%) пациентов. Причиной исключения из исследования были следующие НЯ/СНЯ: положительный результат анализа высвобождения интерферона гамма 1 степени тяжести (2 случая), повышение уровня билирубина крови 2 степени тяжести (1 случай), реакция в месте инъекции 2 степени тяжести (2 случая), злокачественное новообразование легкого 3 степени тяжести (1 случай), туберкулез легких 2 степени тяжести (1 случай).

Зарегистрированные в ходе анализируемого периода исследования нежелательные реакции, связанные с терапией, были преимущественно ожидаемыми, а случаи досрочного выбывания по причинам безопасности – единичными.

Анализ данных, полученных в ходе проведения исследования № BCD-089-3/SOLAR, показал, что применение левилимаба в дозе 162 мг 1 раз в неделю подкожно является эффективным методом терапии пациентов с активным РА с благоприятным профилем безопасности, соответствующим известным данным о препаратах группы ингибиторов рецепторов ИЛ-6.

Исследование BCD-089-5/LUNAR

Клиническая эффективность и безопасность левилимаба при его внутривенном и подкожном введении пациентам с активным ревматоидным артритом (РА) оценивались в ходе сравнительного рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-089-5/LUNAR. В исследование было включено 232 пациента с РА, установленным в соответствии с критериями ACR 2010 и сохраняющим активность несмотря на терапию метотрексатом. Пациенты были рандомизированы в 3 группы:

- 78 пациентов группы LVL162 получали левилимаб в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю, начиная с недели 0, Плацебо 3,6 мл внутривенно 1 раз в 4 недели, начиная с недели 0 и Плацебо 0,9 мл подкожно 1 раз в 2 недели, начиная с недели 0;
- 77 пациентов группы LVL324, получали левилимаб в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели, начиная с недели 0, Плацебо 3,6 мл внутривенно 1 раз в 4 недели, начиная с недели 0 и Плацебо 0,9 мл подкожно 1 раз в 2 недели, начиная с недели 1;

- 77 пациентов группы LVL648 получали левилимаб 648 мг внутривенно 1 раз в 4 недели, начиная с недели 0, Плацебо 0,9 мл подкожно 1 раз в неделю начиная с недели 0 и Плацебо 0,9 мл подкожно 1 раз в 2 недели начиная с недели 0.

Данный режим дозирования по группам применялся в течение 24 недель исследования (основной период, неделя 0 – неделя 24).

После основного периода начинался открытый период исследования (неделя 24 – неделя 56). В течение первых 4-х недель открытого периода (неделя 24 – неделя 27) все пациенты получают препарат левилимаб в соответствии с группой терапии без использования плацебо. В открытом периоде исследования у всех пациентов, достигших ремиссии ревматоидного артрита на неделе 24 исследования (DAS28-ESR $<2,6$), с недели 28 до недели 52 включительно препарат левилимаб применяется в поддерживающем режиме по схеме: Группа «LVL162»: левилимаб 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели; Группа «LVL324»: левилимаб 162 мг подкожно 1 раз в 2 недели; Группа «LVL648»: левилимаб 324 мг внутривенно 1 раз в 4 недели. Пациенты, не достигшие ремиссии (DAS28-ESR $\geq 2,6$) на неделе 24 исследования, с недели 28 до недели 52 включительно продолжали получать препарат левилимаб в соответствии с группой, в которую они были рандомизированы. Все пациенты получают метотрексат на протяжении 52 недель наблюдения совместно с исследуемыми препаратами.

Первичными конечными точками для оценки эффективности в данном исследовании являлись доля пациентов, с низкой активностью ревматоидного артрита по DAS28-ESR ($<3,2$) на неделе 24 исследования в каждой группе терапии.

Результаты оценки первичных конечных точек продемонстрировали не меньшую эффективность препарата левилимаб в дозе 648 мг внутривенно 1 раз в 4 недели в комбинации с метотрексатом в сравнении с применением препарата левилимаб в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным РА; а также не меньшую эффективность препарата левилимаб в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом в сравнении с применением препарата левилимаб в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю в комбинации с метотрексатом у целевой популяции пациентов с активным РА (таблица 14).

Таблица 14. Доля пациентов с низкой активностью ревматоидного артрита по DAS28-ESR ($<3,2$) на неделе 24 (основной анализ). Эстиманд 1. Популяция ИТТ

Оценка	LVL648 (N = 77)	LVL324 (N = 77)	LVL162 (N = 78)
Доля пациентов, n (%)	49 (63,4)	53 (68,8)	49 (62,6)
(95% ДИ)	(52,6; 74,2)	(57,3; 78,9)	(51,8; 73,5)

Разность частот (95% ДИ)	0,01 (-0,15; 0,16)	0,06 (-0,09; 0,21)	Референс
p-значение ¹	0,8277	0,3954	Референс
Примечание: ¹ критерий Кохрена-Мантеля-Ханзеля с учетом стратификационных факторов (степень активности заболевания, предшествующее применение препаратов моноклональных антител или их фрагментов для лечения ревматоидного артрита).			

Проведённый анализ эффективности по вторичным конечным точкам подтвердил результаты первичной оценки эффективности – была показана эффективность препарата левилимаб во всех группах: LVL648, LVL324 и LVL162 у пациентов с РА по ключевым параметрам – достижение ремиссии и низкой активности РА по DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, достижение ACR20, ACR50, ACR70, снижении СОЭ и СРБ. При этом статистический анализ продемонстрировал сопоставимую эффективность и отсутствие значимых различий для препарата левилимаб в дозе 648 мг внутривенно 1 раз в 4 недели и в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели в сравнении с дозой 162 мг подкожно 1 раз в неделю у пациентов с активным ревматоидным артритом.

Таблица 15. Основные результаты анализа эффективности на неделе 24. Популяция ИТТ

Оценка	LVL648 (N = 77)	LVL324 (N = 77)	LVL162 (N = 78)
Ремиссия по DAS28-ESR (<2,6)	31 (39,9)	33 (42,9)	32 (40,8)
Ремиссия по DAS28-CRP (<2,6)	22 (29,0)	29 (37,7)	22 (28,6)
Ремиссия по CDAI (<2,8)	5 (6,5)	13 (16,9)	7 (9,2)
Ремиссия по SDAI (<3,3)	6 (7,8)	14 (18,2)	8 (10,6)
Ремиссия по ACR/EULAR 2011	5 (6,9)	9 (11,7)	7 (8,5)
Низкая активность по DAS28-CRP (<3,2)	38 (48,8)	46 (59,7)	37 (47,9)
Низкая активность по DAS28-ESR (<3,2)	49 (63,4)	53 (68,8)	49 (62,6)
Низкая активность по CDAI (<10)	25 (32,9)	39 (50,6)	29 (37,7)
Низкая активность по SDAI (<11)	27 (35,5)	40 (51,9)	30 (37,8)
ACR20	60 (77,5)	63 (81,8)	62 (79,1)
ACR50	43 (55,3)	47 (61,0)	34 (43,1)
ACR70	16 (20,2)	23 (29,9)	21 (27,2)
Удовлетворительный ответ по DAS28-ESR	25 (32,7)	21 (27,3)	28 (36,1)

Хороший ответ по DAS28-ESR	49 (63,4)	53 (68,8)	49 (62,6)
Удовлетворительный ответ по DAS28-CRP	36 (47,3)	30 (39,0)	40 (50,8)
Хороший ответ по DAS28-CRP	38 (48,8)	46 (59,7)	37 (47,9)
Примечание: в таблице приведены N (количество пациентов) (%).			

Анализ вторичных конечных точек продемонстрировал отсутствие различий между дозовыми режимами препарата левилимаб 648 мг внутривенно 1 раз в 4 недели и в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели в сравнении с дозой 162 мг подкожно 1 раз в неделю.

Таблица 16. Основные результаты анализа эффективности на неделе 24, изменение относительно исходного уровня. Популяция ITT

Параметры	LVL648 (N = 77)	LVL324 (N = 77)	LVL162 (N = 78)
Изменение индекса DAS28-ESR	-3,4 (0,33)	-3,8 (0,33)	-3,5 (0,32)
Изменение индекса DAS28-CRP	-3,0 (0,30)	-3,4 (0,30)	-3,1 (0,29)
Изменение индекса CDAI	-27,0 (2,57)	-29,9 (2,55)	-27,5 (2,49)
Изменение индекса SDAI	-30,6 (2,55)	-33,6 (2,54)	-31,1 (2,48)
Изменение концентрации СРБ (мг/л)	-36,2 (3,69)	-30,5 (3,67)	-28,0 (3,65)
Изменение СОЭ (мм/ч)	-35,3 (2,87)	-29,5 (2,87)	-33,8 (2,84)
SF-36 (психический компонент)	8,9 (2,96)	8,5 (2,93)	8,3 (2,87)
Изменение индекса FACIT-F	6,7 (2,80)	9,7 (2,80)	7,2 (2,74)
Изменение среднего значения общего балла mTSS согласно оценке по методу Sharp в модификации van der Heijde	2,6 (9,90)	-1,4 (9,77)	1,0 (9,54)
Примечание: в таблице приведены скорректированные средние (стандартная ошибка среднего).			

Препарат левилимаб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и переносимость во всех группах, при всех исследованных режимах дозирования. В течение 24 недель исследования НЯ были зарегистрированы у 74,1% (172/232) пациентов, получавших левилимаб. В группе LVL162 НЯ были зарегистрированы у 82,1% (64/78) пациентов, в группе LVL324 – у 63,6% (49/77) пациентов и в группе LVL648 – у 76,6% (59/77) пациентов.

В большинстве случаев НЯ соответствовали 1–2 степени тяжести, НЯ 3 и выше степени тяжести были зарегистрированы у 16,9% (13/77) пациентов в группе LVL648, у 13,0% (10/77) пациентов в группе LVL324 и у 24,4% (19/78) пациентов в группе LVL162. Серьезные НЯ (СНЯ) зарегистрированы у 2,6% (2/77) пациентов в группе LVL648 и у 6,4% (5/78) пациентов в группе LVL162.

Наиболее частыми НЯ (у 2% и более пациентов) были повышение уровня холестерина, повышение уровня аланинаминотрансферазы, снижение числа нейтрофилов, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня триглицеридов в крови, снижение числа лейкоцитов, вирусная инфекция дыхательных путей, снижение числа лимфоцитов, положительный результат анализа высвобождения интерферона гамма, повышение систолического артериального давления, анемия, увеличение числа лимфоцитов, инфекция дыхательных путей, снижение числа тромбоцитов, повышение артериального давления, повышение диастолического артериального давления, повышение уровня липопротеинов низкой плотности и фарингит.

НЯ явились причиной досрочного прекращения участия в исследовании у 3,9% (3/77) пациентов в группе LVL648 (токсические высыпания на коже 3 степени тяжести; гиперчувствительность 2 степени тяжести; расслоение аорты 4 степени тяжести), у 1,3% (1/77) пациентов в группе LVL324 (аллергический дерматит 2 степени тяжести) и у 3,8% (3/78) пациентов в группе LVL162 (болезнь Крона 2 степени тяжести; зубной абсцесс 4 степени тяжести; трансудация в месте инъекции 3 степени тяжести).

Таблица 17. Данные по безопасности (24 недели исследования)

Параметр	LVL648 (N = 77) n (%)	LVL324 (N = 77) n (%)	LVL162 (N = 78) n (%)	Всего (N = 232) n (%)
Доля пациентов с нежелательными явлениями	59 (76,6)	49 (63,6)	64 (82,1)	172 (74,1)
Доля пациентов с нежелательными явлениями 3 и более степени тяжести по классификации СТСАЕ 5.0	13 (16,9)	10 (13,0)	19 (24,4)	42 (18,1)
Доля пациентов с нежелательными реакциями	44 (57,1)	30 (39,0)	42 (53,8)	116 (50,0)
Доля пациентов с нежелательными реакциями 3 и более степени тяжести по классификации СТСАЕ 5.0	10 (13,0)	6 (7,8)	12 (15,4)	28 (12,1)
Доля пациентов с нежелательными явлениями, ставших причиной досрочного прекращения участия в исследовании	3 (3,9)	1 (1,3)	3 (3,8)	7 (3,0)
Доля пациентов с серьезными нежелательными явлениями	2 (2,6)	0	5 (6,4)	7 (3,0)
Доля пациентов с серьезными нежелательными реакциями	0	0	2 (2,6)	2 (0,9)
Доля пациентов с инфузионными реакциями	0	0	2 (2,6)	2 (0,9)

Параметр	LVL648 (N = 77) n (%)	LVL324 (N = 77) n (%)	LVL162 (N = 78) n (%)	Всего (N = 232) n (%)
Доля пациентов с нежелательными явлениями особого интереса	48 (62,3)	40 (51,9)	53 (67,9)	141 (60,8)

Нежелательные реакции (НР) были зарегистрированы у 57,1% (44/77) пациентов в группе LVL648, у 39,0% (30/77) пациентов в группе LVL324 и у 53,8% (42/78) пациентов в группе LVL162.

НР 3 и более степени тяжести по классификации СТСАЕ были зарегистрированы у 13,0% (10/77) пациентов в группе LVL648, у 7,8% (6/77) пациентов в группе LVL324 и у 15,4% (12/78) пациентов в группе LVL162.

Среди зарегистрированных НР преобладали НР 1–2 степени тяжести, НР 3 и более степени тяжести в группах были представлены преимущественно отклонениями со стороны лабораторных и инструментальных данных, инфекциями и инвазиями. Зарегистрированы только две НР 4 степени тяжести (снижение числа нейтрофилов у 1,3% (1/78) пациентов в группе LVL162 и зубной абсцесс у 1,3% (1/78) пациентов в группе LVL162).

Инфузионные реакции были зарегистрированы у 2,6% (2/78) пациентов в группе LVL162, соответствовали 1–2 степени тяжести и были представлены артралгией, покраснением и слабостью.

Местные реакции были представлены гиперемией у 2,6% (2/78) пациентов в группе LVL162, соответствовали 1–2 степени тяжести.

Таблица 18. Нежелательные реакции, зарегистрированные у более 2% пациентов. Популяция безопасности

ПТ	LVL648 (N = 77) n (%)	LVL324 (N = 77) n (%)	LVL162 (N = 78) n (%)	Всего (N = 232) n (%)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	17 (22,1)	11 (14,3)	12 (15,4)	40 (17,2)
Снижение числа нейтрофилов	10 (13,0)	10 (13,0)	12 (15,4)	32 (13,8)
Повышение уровня холестерина в крови	9 (11,7)	8 (10,4)	7 (9,0)	24 (10,3)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	8 (10,4)	4 (5,2)	8 (10,3)	20 (8,6)
Повышение уровня триглицеридов в крови	5 (6,5)	3 (3,9)	9 (11,5)	17 (7,3)
Снижение числа лейкоцитов	5 (6,5)	4 (5,2)	6 (7,7)	15 (6,5)
Снижение числа лимфоцитов	5 (6,5)	1 (1,3)	4 (5,1)	10 (4,3)
Увеличение числа лимфоцитов	3 (3,9)	2 (2,6)	1 (1,3)	6 (2,6)

	0	2 (2,6)	3 (3,8)	5 (2,2)
Повышение уровня липопротеинов низкой плотности				
Снижение числа тромбоцитов	2 (2,6)	1 (1,3)	2 (2,6)	5 (2,2)
Фарингит	5 (6,5)	0	0	5 (2,2)
Примечание: ПТ – предпочтительный термин. НЯ представлены в порядке убывания частоты в столбце Всего. Нежелательные явления закодированы по MedDRA, версии 25.1.				

Анализ данных, полученных в ходе проведения исследования № BCD-089-5/LUNAR, показал, что применение левилимаба в дозе 648 мг внутривенно один раз в 4 недели и в дозе 324 мг подкожно один раз в 2 недели является эффективным методом терапии пациентов с активным РА с благоприятным профилем безопасности. Применение препарата левилимаб в виде подкожных инъекций в дозе 324 мг и в виде внутривенных инфузий в дозе 648 мг не ассоциировалось с увеличением частоты и тяжести нежелательных реакций

Иммуногенность

Иммуногенность левилимаба исследовалась путем анализа образцов сыворотки крови пациентов на наличие связывающих антител (САТ) и нейтрализующих антител (НАТ). В рамках клинических исследований САТ не были обнаружены, в связи с чем НАТ не определялись. Препарат продемонстрировал низкую иммуногенность.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция/распределение

При однократном подкожном введении левилимаба наблюдается дозозависимый рост его концентрации в сыворотке крови. После подкожного введения препарат начинает обнаруживаться в сыворотке крови пациентов через 2–12 часов, и его концентрация нарастает, достигая максимальных значений через 96 [72–168] часов. Дозы препарата, превышающие 2,0 мг/кг, продемонстрировали двухфазный характер увеличения концентрации: первый пик наблюдался в период 48–72 часа, второй – к 168 часам с последующим снижением до неопределяемых значений к 70 дню.

После однократного подкожного введения препарата в дозе 162 мг максимальная концентрация левилимаба в сыворотке крови (C_{max}) составляла 17543 [10975; 28323] нг/мл, а значения показателя площади под кривой концентрация – время, рассчитанной в период 0–168 ч (AUC_{0-168})– 1866231 [1297632–3719014] (нг/мл)·ч. При многократном введении левилимаба пациентам с ревматоидным артритом значения суммарной площади под кривой концентрация – время, рассчитанной в период 0–2016 ч после введения (AUC_{0-2016}), составили 189580779 [134794695; 230680771] (нг/мл)·ч при введении 1 раз в неделю и 50763951 [34465213,5; 65810194,5] (нг/мл)·ч при введении 1 раз в 2 недели. Показатель максимальной концентрации ($C_{max-mult}$) при повторных введениях нарастал и достигал значений 201024 [151563–246408] нг/мл при еженедельном введении препарата и 51570 [37201–71740] нг/мл

при введении 1 раз в 2 недели. При этом время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляло 1848 [1512; 2016] часов при еженедельном введении препарата и 1848 [1512; 1848] часов при введении 1 раз в 2 недели соответственно. Стационарный объем распределения составил 7871,029 [4226,795; 13363,547] мл при введении препарата 1 раз в неделю и 7130,453 [5532,978; 11387,959] мл при введении 1 раз в 2 недели. При повторных введениях пациентам отмечается накопление препарата, с ростом максимальной концентрации в 6,5–14,2 раза при еженедельном введении и в 1,9–4,2 раза при введении препарата 1 раз в 2 недели. Коэффициент кумуляции (AR) составил 10,932 [6,446; 14,178] для еженедельного введения препарата и 2,593 [1,902; 4,164] для введения 1 раз в 2 недели.

Таким образом, у пациентов с активным ревматоидным артритом многократное подкожное введение левилимаба 1 раз в неделю обеспечивает более высокую сывороточную концентрацию и экспозицию по сравнению с введением 1 раз в 2 недели.

В исследовании BCD-089-5/LUNAR после однократного подкожного введения препарата здоровым добровольцам в дозе 324 мг максимальная концентрация левилимаба в сыворотке крови (C_{max}) составляла $136,01 \pm 53,16$ мкг/мл, а значения показателя площади под кривой концентрация – время, рассчитанной в период 0–1680 ч (AUC_{0-1680}) – $49,29 \pm 21,44$ ч·мг/мл. После однократного внутривенного введения препарата здоровым добровольцам в дозе 648 мг максимальная концентрация левилимаба в сыворотке крови (C_{max}) составляла $440,48 \pm 99,51$ мкг/мл, а значения показателя площади под кривой концентрация – время, рассчитанной в период 0–1680 ч (AUC_{0-1680}) – $174,50 \pm 43,44$ ч·мг/мл.

После однократного внутривенного введения здоровым добровольцам левилимаб обнаруживался в крови через 2 часа. Максимальная концентрация достигалась через 13,7–40,2 часа. Значения показателя AUC_{0-1680} также показали дозопропорциональность. Однако рост AUC_{0-1680} при увеличении дозы левилимаба, вводимого внутривенно, был более выраженным по сравнению с ростом данного показателя при увеличении дозы левилимаба, вводимого подкожно. Значения показателя «объем распределения» (V_d) были сопоставимыми при внутривенном введении всех трех исследованных доз (324 мг, 648 мг и 810 мг). При подкожном введении левилимаба значения показателя V_d были выше, чем при внутривенном, свидетельствуя о существенном объеме препарата распределенным вне системы кровообращения.

Исследование фармакокинетики препарата левилимаб у здоровых добровольцев показало, что после однократного подкожного введения в дозе 324 мг его концентрация в сыворотке крови через 336 часов (14 дней) после введения составляет $89,36 \pm 35,05$ мкг/мл. При внутривенном введении левилимаба в дозе 648 мг его сывороточная концентрация через 672 часа (28 дней) составляет $137,07 \pm 61,81$ мкг/мл. Таким образом, обе дозы левилимаба

обеспечивают необходимую терапевтическую концентрацию на протяжении всего междо-
зового интервала.

Наиболее высокие концентрации левилимаба в сыворотке крови пациентов достигались при внутривенном введении препарата в дозе 648 мг один раз в 4 недели: среднее значение C_{max} в группе LVL648 составило $313,6 \pm 170,2$ мкг/мл и было достигнуто при наименьшем значении T_{max} – $34,979 \pm 50,517$ часов, средние значения максимальной концентрации в группах LVL162 и LVL324 были ниже и составили $53,7 \pm 88,6$ мкг/мл и $69,8 \pm 60,6$ мкг/мл при значениях T_{max} $102,434 \pm 54,214$ часов и $142,545 \pm 97,899$ часов соответственно.

Расчет минимальной концентрации C_{min} производился с учетом интервала между введениями левилимаба в группах терапии, составлявшего 7 дней в группе LVL162, 14 дней в группе LVL324 и 28 дней в группе LVL648. Минимальные концентрации препарата в сыворотке крови пациентов демонстрировали дозозависимость и были достигнуты через $151,433 \pm 42,626$ часов, $264,040 \pm 111,057$ часов и $574,509 \pm 248,656$ часов для групп LVL162, LVL324 и LVL648, соответственно. Значения T_{min} в целом были сопоставимы с интервалом между введениями препарата, предусмотренным в группе.

Значение объема распределения были выше при подкожном введении препарата и были сопоставимы для групп LVL162 и LVL324.

Значения индекса накопления AR (Accumulation Ratio, коэффициент накопления), рассчитанного как отношение $C_{trough,24ч}$ $C_{trough,4}$ и отражающего накопление препарата в сыворотке крови при многократном введении, были сопоставимы в группах терапии и составили $3,77 \pm 7,43$, $3,04 \pm 3,07$ и $3,39 \pm 7,09$ в группах LVL162, LVL324 и LVL648 соответственно.

Таблица 19. Краткая описательная статистика параметров фармакокинетики у пациентов

Точка Статистика	LVL162 ^a (N=75) Среднее±СО	LVL324 ^b (N=75) Среднее±СО	LVL648 ^c (N=76) Среднее±СО
$C_{trough,24}$ (МКГ/МЛ)	$143,6 \pm 73,0$	$146,9 \pm 69,5$	$151,7 \pm 103,5$
C_{max} (МКГ/МЛ)	$53,7 \pm 88,6$	$69,8 \pm 60,6$	$313,6 \pm 170,2$
C_{min} (МКГ/МЛ)	$16,2 \pm 15,0$	$32,5 \pm 16,6$	$68,6 \pm 40,9$
AUC_{0-last} (МКГ/МЛ*Ч)	$3749,7 \pm 3320,6$	$13841,0 \pm 7023,2$	$83469,2 \pm 45874,3$
V_d (МЛ)	$7753,41 \pm 5854,58$	$7017,64 \pm 10340,54$	$2791,30 \pm 1997,29$

^a при введении левилимаба в дозе 162 мг подкожно 1 раз в неделю.

^b при введении левилимаба в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели.

^c при введении левилимаба в дозе 648 мг внутривенно 1 раз в 4 недели.

Элиминация

Общий клиренс (Cl) левилимаба после однократного введения в дозе 2,2 мг/кг здоровым добровольцам составил $35,288 \pm 11,7$ мл/час, а в дозе 2,9 мг/кг показатель Cl – $25,974 \pm 1,1$ мл/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) однократной подкожной дозы 2,9 мг/кг составил

133,683 [92,754; 197,197] часов.

Общий клиренс (Cl) левилимаба после однократного введения здоровым добровольцам дозе 324 мг подкожно составил $6,57 \pm 3,87$ мл/час, в дозе 324 мг внутривенно – $5,09 \pm 1,58$ мл/час, а дозе 648 мг внутривенно показатель Cl – $3,70 \pm 0,98$ мл/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) однократной подкожной дозы 324 мг составил $123,22 \pm 36,31$ часов, однократной внутривенной дозы 324 мг – $118,73 \pm 31,57$ часов, а однократной внутривенной дозы 648 мг – $222,83 \pm 55,77$ часов.

Значения показателей, при изучении диапазона доз у здоровых добровольцев, характеризующих период элиминации, обладают дозозависимостью (показатели среднего времени пребывания препарата в организме (MRT) и $T_{1/2}$ нарастают с увеличением введенной дозы, а Cl – снижается), что говорит о нелинейной фармакокинетике препарата, обусловленной мишень-опосредованными распределением и элиминацией.

Почечная и печеночная недостаточность

Специальных исследований у данной категории пациентов не проводилось; фармакокинетические данные у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Фармакокинетические данные у лиц в возрасте старше 65 лет отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных левилимаба, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, установлено, что левилимаб является малотоксичным препаратом, не оказывает патологического влияния на иммунную систему, а также местно-раздражающего и токсического действия на основные органы и системы органов при многократном еженедельном подкожном введении. Не было показано связанного с введением исследуемого препарата увеличения пролиферативной активности лимфоцитов, что свидетельствует о минимальном риске развития реакции замедленной гиперчувствительности IV типа, а также лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний.

Доза без наблюдаемого отрицательного эффекта, установленная в данном исследовании, соответствует максимальной дозе исследуемого препарата и составляет 20 мг/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат

Глицин

Маннитол

Кислота уксусная ледяная

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)

3 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В исключительных случаях, если раствор не использован непосредственно после приготовления, его следует хранить при температуре от 2 до 8 °C не более 24 часов и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидуемых асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор. При хранении в холодильнике перед применением температура препарата должна быть доведена до комнатной температуры.

Общее время между разведением, хранением в холодильнике и окончанием введения раствора **не должно** превышать 24 часа.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,9 мл препарата помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и штоком поршня.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 2 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 2 или 4 шт. Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Правила приготовления раствора для инфузий

Внутривенная инфузия осуществляется после добавления содержимого необходимого количества шприцев в систему для инфузии, содержащую 200 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Продолжительность инфузии должна составлять не менее 60 минут.

Перед инфузионным введением следует визуально оценить раствор на предмет изменения цвета или наличия механических включений.

Инфузионные мешки должны быть изготовлены полиэтилена (ПЭ), флакон для в/в вливаний должен быть изготовлен из стекла I гидролитического класса. Препарат требуется разводить в асептических условиях.

Утилизация

Неиспользованный раствор препарата, использованные шприцы, салфетки/ватные тампоны и другие расходные материалы подлежат утилизации с применением закрывающегося, устойчивого к проколам контейнера для острых предметов из пластика или стекла. Не допускается хранение использованных шприцев в местах, доступных для детей.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Электронная почта: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Электронная почта: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006641)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 августа 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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