

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИРЕЛМИ, 45 мг, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эплонтерсен.

Каждая шприц-ручка объемом 0,8 мл содержит 45 мг эплонтерсена (в виде эплонтерсена натрия).

1 мл препарата содержит 56 мг эплонтерсена.

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

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ИРЕЛМИ показан для лечения взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с полинейропатией, связанной с наследственным транстиретиновым амилоидозом (ATTRv).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата ИРЕЛМИ составляет 45 мг. Препарат необходимо вводить в виде подкожной инъекции один раз в месяц.

Пропущенная доза

Если доза препарата пропущена, необходимо ввести ее как можно скорее. После этого следует возобновить применение препарата с интервалами в один месяц, начиная с даты введения последней дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] от ≥ 30 до < 90 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Применение препарата ИРЕЛМИ не изучали у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией почечной недостаточности.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется (общий билирубин $\leq 1 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и аспаратаминотрансфераза (АСТ) $> 1 \times$ ВГН, или общий билирубин $> 1,0-1,5 \times$ ВГН и любой показатель АСТ) (см. раздел 5.2). Применение препарата ИРЕЛМИ у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени не изучали.

Дети

Безопасность и эффективность препарата ИРЕЛМИ у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ИРЕЛМИ вводится в виде подкожной инъекции.

Первую инъекцию, выполняемую пациентом или лицом, осуществляющим за ним уход, следует проводить под руководством медицинского работника с соответствующей квалификацией. Пациентов и/или лиц, осуществляющих за ними уход, следует обучить подкожному введению препарата ИРЕЛМИ.

Шприц-ручку следует достать из холодильника не менее чем за 30 минут до введения препарата и дать ей нагреться до комнатной температуры перед инъекцией. Другие методы нагревания использовать не следует.

Перед применением визуально оцените раствор. Раствор должен быть прозрачным от бесцветного до желтого цвета. **Не** применять, если перед введением отмечаются помутнение, видимые частицы или изменение цвета раствора.

При самостоятельном применении препарат ИРЕЛМИ вводят в область живота или верхней части бедра. При выполнении инъекции лицом, осуществляющим уход за пациентом, препарат также можно вводить в область задней поверхности плеча.

Подробные инструкции по применению представлены в листке-вкладыше.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Снижение уровня витамина А в сыворотке крови и прием витамина А

На основании механизма действия ожидается, что препарат ИРЕЛМИ снижает концентрацию витамина А (ретинола) в сыворотке крови ниже нормальных значений (см. раздел 5.1).

Перед началом лечения препаратом ИРЕЛМИ следует оценить любые симптомы или признаки, связанные с дефицитом витамина А.

Пациентам, получающим препарат ИРЕЛМИ, следует принимать витамин А в рекомендуемой суточной дозе для уменьшения потенциального риска развития симптомов со стороны органа зрения, обусловленных дефицитом витамина А. Не следует назначать более высокие дозы витамина А, свыше рекомендуемых суточных доз, для достижения нормального уровня витамина А в сыворотке крови во время лечения препаратом ИРЕЛМИ, поскольку уровень витамина А в сыворотке крови не отражает общего содержания витамина А в организме.

При появлении симптомов со стороны органа зрения, соответствующих дефициту витамина А, включая ухудшение ночного зрения или ночную слепоту, а также постоянную сухость глаз, следует провести офтальмологическое обследование.

Неизвестно, будет ли прием витамина А во время беременности достаточным для профилактики дефицита витамина А, если беременная женщина продолжает получать препарат ИРЕЛМИ (см. раздел 4.6). Увеличение дозы витамина А сверх рекомендуемой во время беременности вряд ли приведет к коррекции концентрации ретинола в сыворотке крови в связи с механизмом действия эплонтерсена и может быть вредным для матери и плода.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 0,8 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Формальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Применение препарата ИРЕЛМИ снижает концентрацию витамина А в плазме крови, который необходим для нормального развития плода. Неизвестно, будет ли прием витамина А достаточным для снижения риска для плода. Поэтому до начала терапии препаратом ИРЕЛМИ необходимо исключить беременность, а женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции.

Если женщина планирует беременность, применение препарата ИРЕЛМИ и прием витамина А следует прекратить, а перед попыткой зачатия необходимо проконтролировать уровень витамина А в сыворотке крови, чтобы удостовериться в его нормализации. Из-за длительного периода полувыведения эплонтерсена (см. раздел 5.2) дефицит витамина А может развиваться даже после прекращения лечения.

Контрацепция

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Данные по применению препарата ИРЕЛМИ у беременных женщин отсутствуют.

Введение эплонтерсена или фармакологически активного суррогата грызунам в дозах, в 38 раз превышающих рекомендуемую дозу для человека, в комбинированном исследовании репродуктивной токсичности и эмбриофетального развития не привело к влиянию на фертильность самцов и самок или развитие эмбриона и плода у мышей (см. раздел 5.3).

В связи с потенциальным тератогенным риском, обусловленным несбалансированной концентрацией витамина А, препарат ИРЕЛМИ не следует применять во время беременности. В случае беременности необходимо проводить тщательное наблюдение за состоянием плода и концентрацией витамина А, особенно в первом триместре.

Исходный риск серьезных врожденных дефектов развития плода и невынашивания беременности в целевой популяции неизвестен.

Лактация

Исследования периода лактации у человека или животных для оценки присутствия эплонтерсена или его метаболитов в грудном молоке, влияния на детей, находящихся на грудном вскармливании, или влияния на выработку молока у матери не проводились. Нельзя исключать риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо прекратить лечение/не назначать препарат ИРЕЛМИ с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Информация о влиянии эплонтерсена на фертильность человека отсутствует.

При введении эплонтерсена или фармакологически активного суррогата грызунам в дозах, обеспечивающих до 38 раз более высокую экспозицию, чем рекомендованная для человека, не выявлено влияния эплонтерсена на фертильность самцов или самок мышей.

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

Препарат ИРЕЛМИ не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Представленные ниже данные по безопасности были получены в клиническом исследовании при применении препарата ИРЕЛМИ у 144 пациентов с полинейропатией, вызванной ATTRv (ATTRv-PN), рандомизированных для получения препарата ИРЕЛМИ и получивших по меньшей мере одну дозу этого препарата. Из них 141 пациент получал лечение в течение не менее шести месяцев, а 137 пациентов – не менее 12 месяцев. Средняя продолжительность лечения составила 541 день (диапазон от 57 до 582 дней).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении препаратом ИРЕЛМИ, наблюдавшимися у $\geq 5\%$ пациентов, являлись рвота и снижение концентрации витамина А.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции указаны в соответствии с системно-органными классами Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В пределах каждого системно-органного класса термины предпочтительного употребления расположены в порядке уменьшения частоты, а затем в порядке уменьшения серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Краткий обзор нежелательных реакций по категориям частоты

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны органа зрения	Затуманивание зрения	Часто
	Катаракта	Часто
Нарушения со стороны сердца	Атриовентрикулярная блокада	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Рвота	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Эритема в месте инъекции	Часто
	Боль в месте инъекции	Часто
	Зуд в месте инъекции	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение концентрации витамина А	Очень часто
	Протеинурия	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение концентрации витамина А

В клиническом исследовании с участием пациентов с ATTRv-PN всех пациентов проинструктировали о необходимости приема рекомендуемой суточной нормы витамина А. У всех пациентов, получавших терапию препаратом ИРЕЛМИ, исходная концентрация витамина А была нормальной, у 96,5 % из них в ходе исследования концентрация витамина А стала ниже нижней границы нормы (см. раздел 5.1).

Реакции в месте инъекции

У пациентов с ATTRv-PN, получавших терапию препаратом ИРЕЛМИ, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции и зуд в месте инъекции были отмечены в 3,5 %, 3,5 % и 2,1 % случаев соответственно.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфические симптомы передозировки эплонтерсена неизвестны.

Лечение

Специфическое лечение при передозировке эплонтерсена отсутствует. В случае передозировки необходимо проконсультироваться с врачом и проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы.

Код АТХ: N07XX21.

Механизм действия

Эплонтерсен представляет собой конъюгированный с N-ацетилгалактозамином 2'-O-2-метоксиэтил (2'-МОЕ)-модифицированный химерный гапмерный антисмысловый олигонуклеотид (ASO) со смешанной основой из фосфоротионированных (PS) и фосфодиэфирных (PO) межнуклеотидных связей. Конъюгат N-ацетилгалактозамина обеспечивает направленную доставку ASO в гепатоциты. Селективное связывание эплонтерсена с матричной РНК транскрипта (мРНК TTR) в гепатоцитах приводит к деградации как мутантной, так и нормальной (дикого типа) мРНК TTR. Это препятствует

синтезу белка TTR в печени, что приводит к значимому снижению уровня мутированного белка TTR и белка TTR дикого типа, секретируемого печенью в кровотоки.

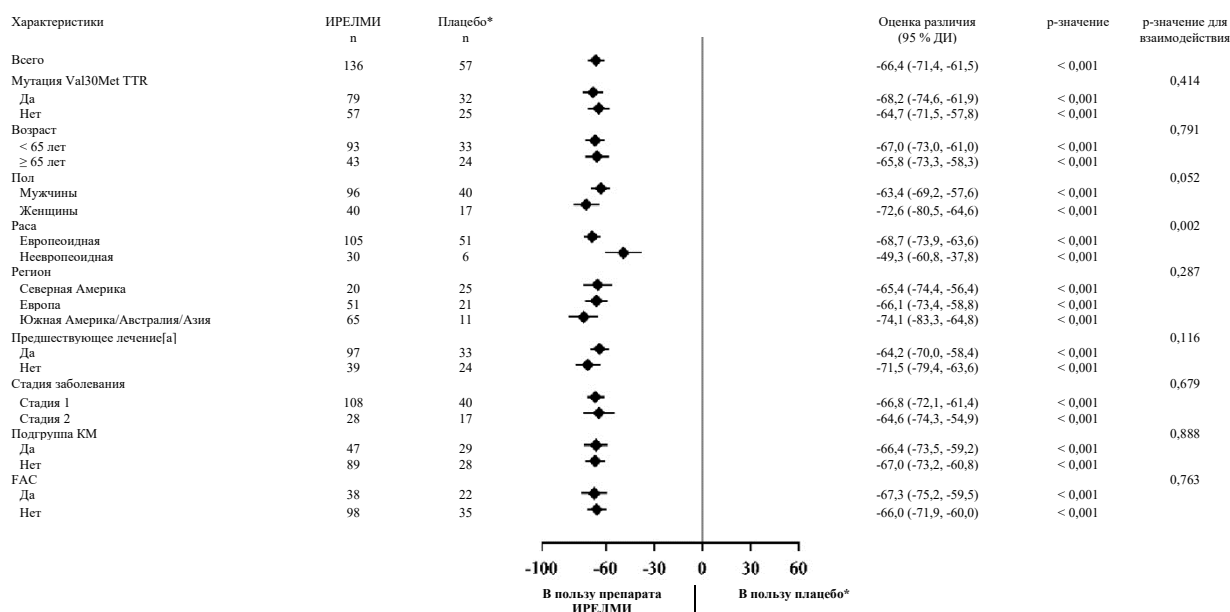
TTR является белком-носителем для ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), который является основным переносчиком витамина А (ретинола). Таким образом, ожидается, что снижение концентрации TTR в плазме крови приведет к снижению концентрации ретинола в плазме крови до уровня ниже нижней границы нормы.

Фармакодинамические эффекты

В клиническом исследовании у пациентов с ATTRv-PN, получавших эплонтерсен, снижение концентрации TTR в сыворотке крови отмечали уже при первой оценке (5-я неделя), и концентрация TTR продолжала снижаться до 35-й недели. Устойчивое снижение концентрации TTR было отмечено на протяжении всего периода лечения (85 недель). Среднее значение (стандартное отклонение (CO)) процентного снижения уровня TTR в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем составило 82,1 % (11,7) на 35-й неделе, 83,0 % (10,4) на 65-й неделе и 81,8 % (13,4) на 85-й неделе при лечении эплонтерсеном. Сходное снижение концентрации TTR в сыворотке крови по сравнению с плацебо было отмечено независимо от пола, расы, возраста, региона, массы тела, статуса кардиомиопатии, предшествующего лечения, статуса мутации Val30Met, стадии заболевания и исходного наличия клинического диагноза семейной амилоидной кардиомиопатии (FAC) (рисунки 1а и б).

Рисунок 1. Форест-плот, демонстрирующий различие процентного изменения уровня TTR (г/л) от исходного уровня между группами лечения в средних значениях, оцениваемых по методу наименьших квадратов (LSM), в ключевых подгруппах (исследование NEURO-TTRansform, популяция полного анализа).

а) на 35-й неделе



*Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

[a] Ранее получавшие лечение тафамидисом или дифлунисалом.

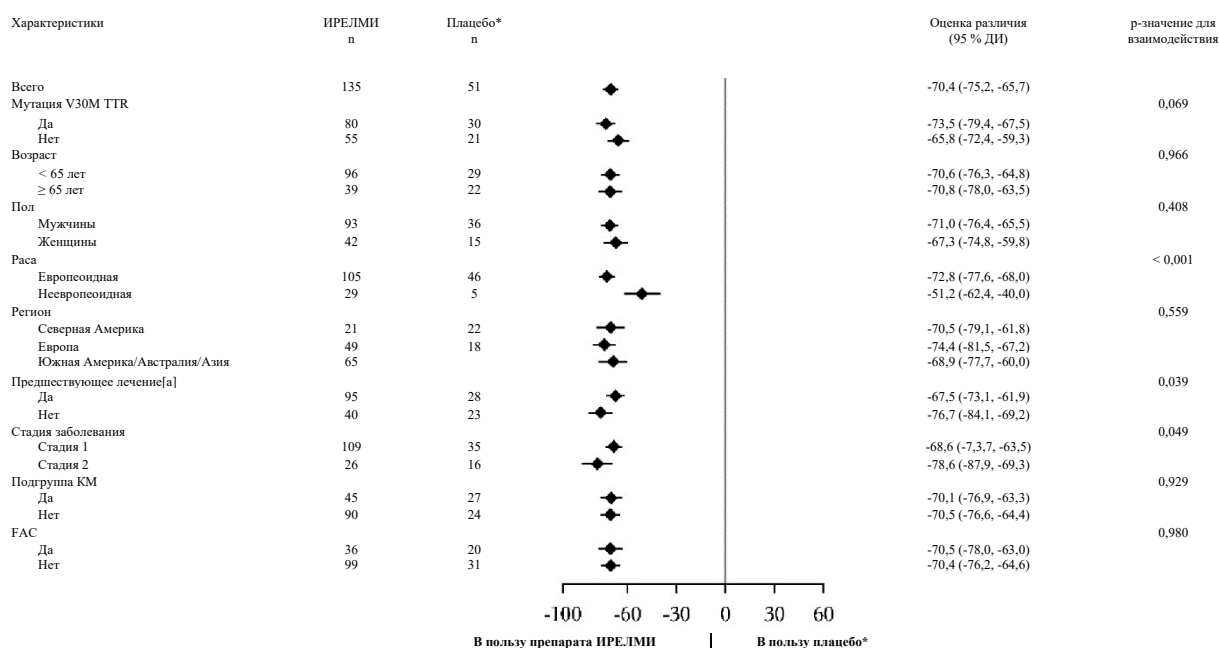
На основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

Модели подгрупп также включали взаимосвязи между лечением и подгруппой, временем и подгруппой и лечением, временем и подгруппой. В промежуточный анализ на 35-й неделе включены только данные до 35-й недели.

В подгруппу КМ вошли пациенты с диагнозом FАC на момент включения в исследование или исходной толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 13 мм при отсутствии артериальной гипертензии [в анамнезе или диагностированной во время исследования].

Представлено различие между группами лечения в отношении средних значений, оцениваемых по методу наименьших квадратов на 35-й неделе (ИРЕЛМИ – плацебо) с 95 % ДИ (нескорректированным). ДИ – доверительный интервал; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями; TTR – транстиретин, КМ – кардиомиопатия, FАC – семейная амилоидная кардиомиопатия.

б) на 65-й неделе



* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

[a] Ранее получавшие лечение тафамидисом или дифлунисалом.

На основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

Модели подгрупп также включали взаимосвязи между лечением и подгруппой, временем и подгруппой и лечением, временем и подгруппой.

В подгруппу КМ вошли пациенты с диагнозом FACS на момент включения в исследование или исходной толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 13 мм при отсутствии артериальной гипертензии (в анамнезе или диагностированной во время исследования).

Представлено различие между группами лечения в отношении средних значений, оцениваемых по методу наименьших квадратов на 65-й неделе (ИРЕЛМИ – плацебо) с 95 % ДИ (нескорректированным). ДИ – доверительный интервал;; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями; TTR – транзитивность, КМ – кардиомиопатия, FACS – семейная амилоидная кардиомиопатия

Электрофизиология сердца

Формальное исследование длительности интервала QT, скорректированной по частоте сердечных сокращений (QTc), при применении препарата ИРЕЛМИ не проводили. Возможность удлинения интервала QTc при применении эплонтерсена оценивали в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев. При дозе, в 2,7 раза превышающей рекомендуемую дозу 45 мг эплонтерсена, клинически значимого влияния на интервал QT не отмечали.

Иммуногенность

В клиническом исследовании с участием пациентов с ATTRv-PN после 84-недельного периода лечения (медиана продолжительности лечения 561 день (80 недель), диапазон от 57 до 582 дней) у 58 пациентов (40,3 %) были выявлены антитела к лекарственному препарату в связи с применением препарата.

У пациентов с наличием антител к эплонтерсену не было выявлено клинически значимого влияния на эффективность, безопасность, фармакокинетику и фармакодинамику препарата ИРЕЛМИ.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата ИРЕЛМИ оценивали в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании с контрольной группой внешнего плацебо (NEURO-TTRansform), в которое были включены 168 пациентов с ATTRv-PN. Пациенты были рандомизированы в соотношении 6:1 для получения препарата ИРЕЛМИ 45 мг посредством подкожного введения каждые четыре недели (N=144) или инотерсена 284 мг один раз в неделю (N=24) в качестве референтной группы. Из 144 пациентов, рандомизированных для получения эплонтерсена, 140 (97,2 %) пациентов продолжали лечение до 35-й недели, 135 (93,8 %) – до 65-й недели и 130 (90,3 %) – до 85-й недели.

Контрольная группа внешнего плацебо состояла из когорты пациентов, получавших плацебо в опорном исследовании инотерсена: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием взрослых пациентов с ATTRv-PN (NEURO-TTR). Эта когорта получала подкожные инъекции плацебо один раз в неделю. В обоих исследованиях использовали идентичные критерии включения пациентов в исследование.

Характеристики групп эплонтерсена и внешнего плацебо, в целом, были сходными, а потенциальные нарушения баланса в основных исходных характеристиках (статус мутации Val30Met, стадия заболевания и предшествующее лечение) были учтены в предварительно определенном статистическом анализе. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания в исследовании NEURO-TTRansform (популяция для оценки безопасности)

	Плацебо* (N = 60)	ИРЕЛМИ (N = 144)
Возраст, лет		
Среднее значение (CO)	59,5 (14,1)	53,0 (15,0)
Медиана (мин., макс.)	63 (28, 81)	51,5 (24, 82)
< 65, n (%)	34 (56,7)	100 (69,4)
65–74, n (%)	17 (28,3)	36 (25,0)
≥ 75, n (%)	9 (15,0)	8 (5,6)
Мужской пол, n (%)	41 (68,3)	100 (69,4)
Раса, n (%)		
Монголоидная	3 (5,0)	22 (15,4)
Негроидная или афроамериканцы	1 (1,7)	5 (3,5)
Европеоидная	53 (88,3)	112 (78,3)
Другое	2 (3,3)	3 (2,1)
Смешанная	1 (1,7)	1 (0,7)
Этническая принадлежность, n (%)		
m	60	142
Испанское или латиноамериканское происхождение	7 (11,7)	22 (15,5)
Предшествующее лечение тафамидисом или дифлунисалом, n (%)		
Да	36 (60,0)	100 (69,4)
Стадия заболевания ATTRv-PN¹, n (%)		
Стадия 1	42 (70,0)	115 (79,9)
Стадия 2	18 (30,0)	29 (20,1)
Комбинированный балл по шкале mNIS+7, среднее значение (CO)	74,8 (39,0)	81,3 (43,4)
Суммарный балл по шкале Norfolk QoL-DN		
m	59	137
Среднее значение (CO)	48,7 (26,8)	44,1 (26,6)

	Плaцебо*	ИРЕЛМИ
	(N = 60)	(N = 144)
Мутация Val30Met TTR, n (%)		
Da ²	33 (55,0)	85 (59,0)
HeT ³	27 (45,0)	59 (41,0)
Glu89Gln, Glu109Gln	0	1 (0,7)
Leu58His, Leu78His	3 (5,0)	4 (2,8)
Phe64Leu, Phe84Leu	3 (5,0)	5 (3,5)
Ser50Arg, Ser70Arg	1 (1,7)	2 (1,4)
Ser77Tyr, Ser97Tyr, S97Y	5 (8,3)	3 (2,1)
Thr49Ala, Thr69Ala	0	1 (0,7)
Thr60Ala, Thr80Ala	8 (13,3)	4 (2,8)
Val122Ile, Val142Ile	1 (1,7)	4 (2,8)
Другое ³	6 (10,0)	35 (24,3)
ХСН по классификации NYHA, n (%)		
I	40 (66,7)	105 (72,9)
II	20 (33,3)	39 (27,1)
Продолжительность заболевания с момента постановки диагноза ATTRv-PN (месяцы), среднее значение (CO)	39,3 (40,3)	46,8 (58,1)
Время от начала симптомов ATTRv-PN (месяцы), среднее значение (CO)	64,0 (52,3)	67,7 (50,9)
Диагноз семейной амилоидной кардиомиопатии (FAC)⁴, n (%)	22 (36,7)	39 (27,1)
Критерии, использованные для подтверждения клинического диагноза FAC⁴, n (%)⁵		
Биопсия сердца	5 (22,7)	1 (2,6)
Результат эхокардиографии	17 (77,3)	24 (61,5)
Другое	0	24 (61,5)
Продолжительность заболевания с момента постановки клинического диагноза FAC⁴ из ИРК (месяцы), среднее значение (CO)	21,0 (22,5)	18,5 (21,4)
Время от начала симптомов FAC⁴ (месяцы), среднее значение (CO)	34,1 (29,3)	36,3 (63,8)
NT-proBNP (пмоль/л), среднее значение (CO)	82,0 (159,2)	54,0 (122,6)
Оценка по краткому опроснику состояния здоровья, состоящему из 36 пунктов (SF-36), суммарный балл физического компонента, среднее значение (CO)	37,2 (9,8)	39,7 (9,3)
Суммарный балл по шкале оценки динамики симптомов полинейропатии по сравнению с исходным уровнем (NSC), среднее значение (CO)	23,0 (12,6)	23,1 (12,4)
Показатель инвалидизации при полинейропатии (оценка по шкале PND), n (%)		
I	23 (38,3)	56 (39,2)
II	19 (31,7)	61 (42,7)
IIIa	15 (25,0)	16 (11,2)
IIIb	3 (5,0)	10 (7,0)

	Плaцебо*	ИРЕЛМИ
	(N = 60)	(N = 144)
Индекс массы тела (кг/м²)		
m	60	138
Среднее значение (CO)	24,2 (4,9)	24,4 (4,9)
Медиана (мин., макс.)	23,8 (14,5, 39,8)	24,1 (15,4, 35,4)
Модифицированный индекс массы тела (кг/м² × г/л)		
m	60	138
Среднее значение (CO)	1049,89 (228,43)	1025,78 (235,12)
Медиана (мин., макс.)	1027,55 (668,7, 1710,0)	1003,14 (615,7, 1714,0)

* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

¹ Стадия заболевания определяется как стадия 1 = не требует помощи при передвижении и стадия 2 = требует помощи при передвижении.

² Включает генотипы V30M, V50M, V50M MUTATION, VAL50MET и P.VAL50MET.

³ На основе клинической базы данных. Мутации, не относящиеся к Val30Met, включают: GLU89GLN, LEU58HIS, PHE64LEU, SER50ARG, SER77TYR, THR49ALA, THR60ALA, VAL122ILE и другие (включая ALA97SER).

⁴ Семейная амилоидная кардиомиопатия – наследственный транстиретиновый амилоидоз с кардиомиопатией (ATTRv-CM).

⁵ Знаменателем при расчете процента является количество пациентов с диагнозом FAC.

Для расчета продолжительности заболевания с момента постановки диагноза и от появления симптомов ATTRv-PN, FAC собирали данные только по году и месяцам, начиная с даты подписания информированного согласия.

N – количество пациентов в популяции для оценки безопасности; n – количество пациентов в подгруппе, m – количество пациентов с собранными данными, если оно отличается от N, ИРК – индивидуальная регистрационная карта; NT-proBNP – N-терминальный пропептид натрийуретического гормона В-типа; CO – стандартное отклонение.

У 39 пациентов (27,1%) в группе эплонтерсена на момент включения в исследование была диагностирована транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. 41,0% из данной популяции пациентов имел I функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), а 59,0% – II класс.

Анализ на 35-й неделе (промежуточный анализ)

Первичными конечными точками эффективности являлись изменение концентрации TTR в сыворотке крови относительно исходного уровня до 35-й недели (см. рисунок 2) и комбинированной оценки по шкале mNIS+7. Оценка по шкале mNIS+7 является объективной оценкой прогрессирования полинейропатии и включает в себя

комбинированную оценку по шкале NIS (шкала оценки неврологических нарушений) с добавлением 7 пунктов. В версии комбинированной оценки по шкале mNIS+7, использованной в исследовании, по шкале NIS объективно оценивают нарушение функции черепно-мозговых нервов, мышечной силы, рефлексов и ощущений, а по шкале Modified +7 оценивают изменение частоты сердечных сокращений при выполнении теста глубокого дыхания, проводят количественное сенсорное тестирование (определение порога температурной и болевой чувствительности), а также электрофизиологическое исследование периферических нервов. Аналитическая область валидированной версии комбинированной оценки по шкале mNIS+7, использованной в исследовании, составляла от -22,3 до 346,3 баллов, причем более высокие баллы отражали большую степень тяжести заболевания.

Вторичной конечной точкой являлось изменение общего балла по шкале оценки качества жизни при диабетической нейропатии (Norfolk QoL-DN) по сравнению с исходным уровнем. Шкала Norfolk QoL-DN представляет собой оценку пациентом с полинейропатией субъективных ощущений в следующих областях: физическое функционирование/нейропатия крупных волокон, повседневная деятельность, симптомы, нейропатия мелких волокон и вегетативная полинейропатия. Версия шкалы Norfolk QoL-DN, которая использовалась в исследовании для комплексной оценки, имела диапазон от -4 до 136 баллов, причем более высокие баллы отражали более выраженные нарушения.

При применении препарата ИРЕЛМИ установлено статистически значимое улучшение по сравнению с контрольной группой внешнего плацебо на 35-й неделе в отношении снижения уровня TTR в сыворотке крови с процентным изменением -66,43 % (95 % ДИ: -71,39 %, -61,47 %; $p < 0,0001$) (см. рисунок 2). При применении препарата ИРЕЛМИ установлено статистически значимое улучшение по сравнению с контрольной группой внешнего плацебо на 35-й неделе по комбинированному баллу по шкале mNIS+7 с различием в среднем НК -9,0 (95 % ДИ: -13,5, -4,5; $p < 0,0001$) (см. рисунки 3, 4а, 7а). При применении препарата ИРЕЛМИ установлено статистически значимое улучшение по сравнению с контрольной группой внешнего плацебо на 35-й неделе по суммарному баллу по шкале Norfolk QoL-DN с различием средних значений, оцениваемых по методу наименьших квадратов, -11,8 (95 % ДИ: -16,8, -6,8; $p < 0,0001$) (таблица 3 и рисунки 5, 6а, 8а).

Анализ на 65/66 неделе (итоговый анализ)

К комбинированным первичным конечным точкам для достижения основной цели при итоговом анализе на 66-й неделе относились процентное изменение по сравнению с исходным уровнем концентрации TTR в сыворотке крови на 65-й неделе, изменение по сравнению с исходным уровнем комбинированного балла по шкале mNIS+7 на 66-й неделе и изменение по сравнению с исходным уровнем суммарного балла по шкале Norfolk QoL-DN на 66-й неделе. На 65-й неделе снижение концентрации TTR в сыворотке крови сохранялось. Кроме того, результаты на 66-й неделе по комбинированному баллу по шкале mNIS+7 и суммарному баллу по шкале Norfolk соответствовали результатам на 35-й неделе

(см. таблицу 3 и рисунки 3, 4б, 5, 6б).

Вторичными конечными точками являлись изменение по сравнению с исходным уровнем симптомов нейропатии по данным опросника NSC на 66-й и 35-й неделях, изменение по сравнению с исходным уровнем показателя физического компонента по PCS - краткого опросника состояния здоровья, состоящего из 36 пунктов (версия 2) (SF-36), на 65-й неделе, изменение по сравнению с исходным уровнем показателя шкалы инвалидизации при полинейропатии (PND) на 65-й неделе и изменение по сравнению с исходным уровнем модифицированного индекса массы тела (МИМТ) на 65-й неделе.

NSC представляет собой опросник, заполняемый пациентом и предназначенный для количественной оценки типа, распространенности и выраженности мышечной слабости, сенсорных нарушений, болевой чувствительности и вегетативных симптомов. Более высокие баллы соответствуют более выраженным симптомам.

Опросник SF-36 PCS включает 4 шкалы, по которым оценивают физическую функцию, ролевое функционирование, обусловленное нарушением физического состояния, боль в теле и общее состояние здоровья. Более высокие баллы свидетельствуют о лучшем физическом здоровье.

По шкале PND инвалидизация классифицируется по степени мобильности (например, необходимость использования трости, костыля, инвалидного кресла или кровати). Более высокий балл по шкале PND соответствует более выраженной инвалидизации.

МИМТ ($\text{ИМТ} \times \text{концентрация альбумина в сыворотке крови}$) является приемлемым методом оценки состояния питания при ATTR-амилоидозе. Более высокие баллы отражают лучшее состояние питания и считаются показателем более длительной выживаемости у пациентов с ATTRv-PN.

По всем вторичным конечным точкам было установлено статистически значимое превосходство над контрольной группой внешнего плацебо (см. таблицу 4).

Таблица 3. Оценка эффективности лечения препаратом ИРЕЛМИ по первичной и ключевым вторичным конечным точкам (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)

Анализ/конечная точка	Исходное среднее значение (CO)		Среднее изменение, оцененное методом наименьших квадратов/процентное изменение относительно исходного значения, (COШ) [95 % ДИ]		ИРЕЛМИ – контрольная группа внешнего плацебо* Различие средних НК (95 % ДИ)	Значение p
	Контрольная группа внешнего плацебо*	ИРЕЛМИ	Контрольная группа внешнего плацебо*	ИРЕЛМИ		
Неделя 35	N = 59	N = 140	N = 59	N = 140		
Концентрация TTR в сыворотке крови, г/л ¹ ,	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Изменение (%) относительно исходного значения			-14,8 % (2,0) [-18,73, -10,80]	-81,2 % (1,7) [-84,55, -77,84]	-66,4 % (-71,39, -61,47)	p < 0,0001
Комбинированный балл по шкале mNIS+7 ^{2,3} Изменение относительно исходного значения	74,1 (39,0)	79,6 (42,3)	9,2 (1,9) [5,54, 12,91]	0,2 (1,9) [-3,46, 3,89]	-9,0 (-13,48, -4,54)	p < 0,0001
Суммарный балл по шкале Norfolk QoL-DN ^{2,3} Изменение относительно исходного значения	48,6 (27,0)	43,5 (26,3)	8,7 (2,1) [4,53, 12,81]	-3,1 (2,1) [-7,19, 0,96]	-11,8 (-16,82, -6,76)	p < 0,0001
Неделя 65/66	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Концентрация TTR в сыворотке крови, г/л ¹	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Изменение (%) относительно исходного значения			-11,2 % (1,9) [-15,06, -7,41]	-81,7 % (1,6) [-84,82, -78,48]	-70,4 % (-75,17, -65,66)	p < 0,0001 ⁴
Комбинированный балл по шкале mNIS+7 ¹	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				

Анализ/конечная точка	Исходное среднее значение (CO)		Среднее изменение, оцененное методом наименьших квадратов/процентное изменение относительно исходного значения, (COШ) [95 % ДИ]		ИРЕЛМИ – контрольная группа внешнего плацебо* Различие средних НК (95 % ДИ)	Значение р
	Контрольная группа внешнего плацебо*	ИРЕЛМИ	Контрольная группа внешнего плацебо*	ИРЕЛМИ		
Изменение относительно исходного значения			25,1 (2,4) [20,23, 29,88]	0,3 (2,4) [-4,46, 5,06]	-24,8 (-30,96, -18,56)	p < 0,000 ¹⁴
Суммарный балл по шкале Norfolk QoL-DN ¹	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Изменение относительно исходного значения			14,2 (2,4) [9,51, 18,97]	-5,5 (2,3) [-10,03, -0,96]	-19,7 (-25,63, -13,84)	p < 0,000 ¹⁴

* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

¹ На основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с фиксированными категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30M, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного значения и взаимосвязи между исходным уровнем и временем. В промежуточный анализ на 66-й неделе включены только данные до 66-й недели.

² На основе модели ковариационного анализа (ANCOVA), скорректированной с помощью показателей предрасположенности с эффектами лечения, стадии заболевания, мутации Val30M, предшествующего лечения и исходного значения. В промежуточный анализ включены только данные до 35-й недели.

³ Участникам с отсутствующими данными по шкалам mNIS+7 или Норфолк QoL-DN на 35-й неделе исследования значения были многократно подставлены с помощью модели восстановления пропущенных данных. Каждый из 500 подставленных наборов данных был проанализирован с помощью простой модели ковариационного анализа, а результаты 500 моделей ковариационного анализа были объединены с помощью правил Рубина.

⁴ Формально не определяли в связи с получением статистически значимых результатов на 35-й неделе.

Анализ проводили на основании данных, собранных в течение периода до 52 дней после применения последней дозы исследуемого препарата. Данные 35-й недели – из промежуточного анализа, а данные 65/66-й недели – из анализа на 66-й неделе. В популяции полного анализа группа эплонтерсена включала 140 участников на 35-й неделе и 141 участника на 66-й неделе. У одного участника отсутствовала оценка по шкалам mNIS+7 или Norfolk QoL-DN на 35-й неделе, но была оценка хотя бы по одному из этих показателей на 66-й неделе.

ANCOVA – ковариационный анализ; ДИ – доверительный интервал; среднее НК – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными

измерениями; mNIS+7 – модифицированная шкала нарушений нейропатии + 7 баллов; N – количество участников в группе; Норфолк QoL-DN – Норфолкский опросник качества жизни – диабетическая нейропатия; CO – стандартное отклонение; COШ – стандартная ошибка; TTR – транстиретин.

Таблица 4. Иерархическое тестирование вторичных конечных точек (исследование NEURO-TTRansform)

Вторичная конечная точка/группа лечения (N)	n	Среднее изменение относительно исходного уровня, оцениваемое по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)	Сравнение препарата ИРЕЛМИ с контрольной группой внешнего плацебо*		
			Рассчитанное значение	95 % ДИ	Значение p
Среднее изменение оценки по опроснику NSC на 35-й неделе по сравнению с исходным значением, оцениваемое по методу наименьших квадратов					
ИРЕЛМИ (N = 141)	132	0,0 (-1,92, 1,86)	-8,2	-10,65, -5,76	< 0,0001
Контрольная группа внешнего плацебо* (N = 59)	52	8,2 (6,24, 10,12)			
Среднее изменение оценки по опроснику NSC на 35-й неделе по сравнению с исходным значением, оцениваемое по методу наименьших квадратов					
ИРЕЛМИ (N = 141)	141	0,8 (-0,92, 2,50)	-3,9	-6,08, -1,80	0,0005
Контрольная группа внешнего плацебо* (N = 59)	56	4,7 (2,98, 6,48)			
Среднее изменение оценки по опроснику SF-36 PCS на 65-й неделе по сравнению с исходным значением, оцениваемое по методу наименьших квадратов					
ИРЕЛМИ (N = 141)	136	0,85 (-0,711, 2,412)	5,31	3,195, 7,416	< 0,0001
Контрольная группа внешнего плацебо* (N = 59)	50	-4,46 (-6,139, -2,770)			
Среднее изменение оценки по шкале PND на 65-й неделе по сравнению с исходным значением, оцениваемое по методу наименьших квадратов					
ИРЕЛМИ (N = 141)	134	0,1 (0,0, 0,2)	-0,2	-0,4, 0,0	0,0241
Контрольная группа внешнего плацебо* (N = 59)	51	0,3 (0,2, 0,4)			

Вторичная конечная точка/группа лечения (N)	n	Среднее изменение относительно исходного уровня, оцениваемое по методу наименьших квадратов (95 % ДИ)	Сравнение препарата ИРЕЛМИ с контрольной группой внешнего плацебо*		
			Рассчитанное значение	95 % ДИ	Значение p
Среднее изменение мИМТ на 65-й неделе по сравнению с исходным значением, оцениваемое по методу наименьших квадратов					
ИРЕЛМИ (N = 141)	130	-8,1 (-28,55, 12,42)	82,7	54,64, 110,76	< 0,0001
Контрольная группа внешнего плацебо* (N = 59)	49	-90,8 (-112,84, -68,69)			

* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

N – количество пациентов в популяции полного анализа на 66-й неделе.

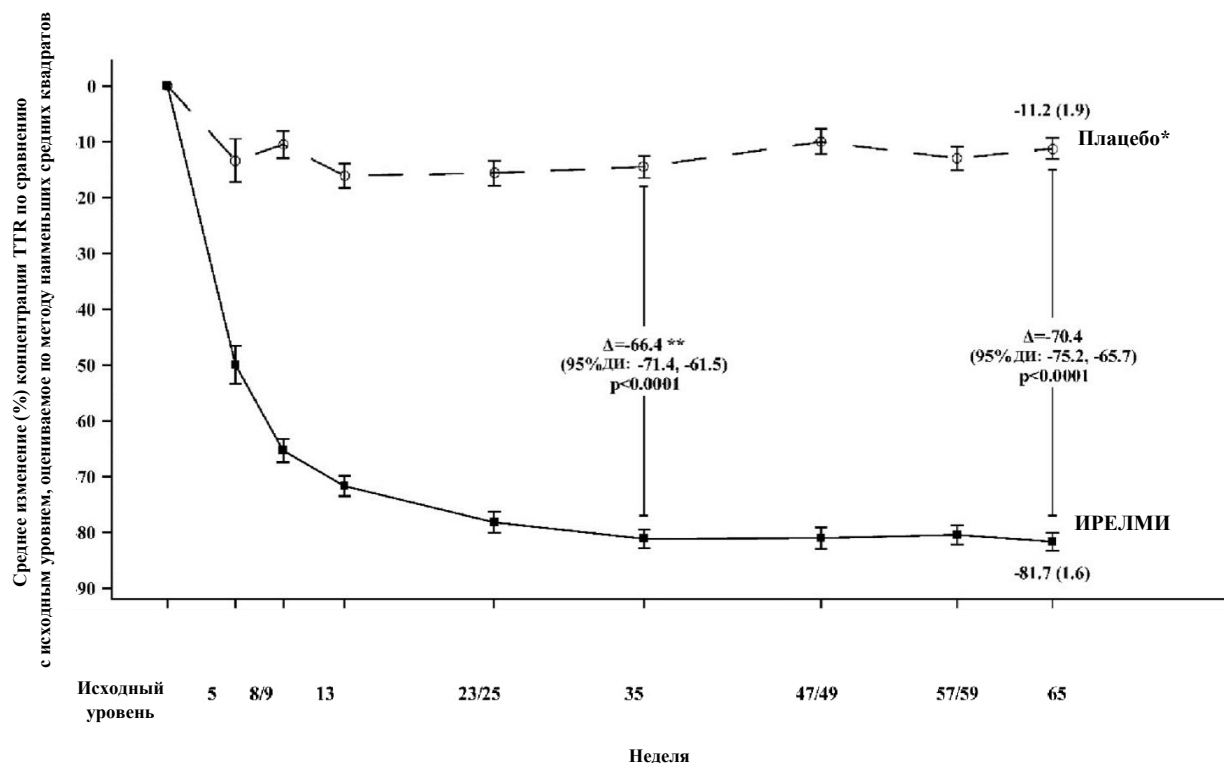
n – количество пациентов с собранными данными по исходным ковариатам и изменению по сравнению с исходным уровнем в данной временной точке.

Анализ проводили на основании данных, собранных в течение периода до 28 дней после применения последней дозы исследуемого препарата. Временные рамки визитов в рамках анализа на 65-й неделе – с 419-го по 479-й день.

На основе модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM), скорректированной с помощью показателей предрасположенности с фиксированными категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30M, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного значения и взаимосвязи между исходным уровнем и временем. В итоговый анализ на 66-й неделе включены только данные до 65-й недели.

ДИ – доверительный интервал; мИМТ – модифицированный индекс массы тела; NSC – опросник для оценки динамики симптомов полинейропатии; PND – шкала инвалидизация при полинейропатии; PCS – шкала оценки физического компонента; SF-36 PCS – краткий опросник оценки состояния здоровья по физическому компоненту, состоящий из 36 пунктов.

Рисунок 2. Среднее изменение (%) концентрации TTR в сыворотке крови на 65-й неделе относительно исходного уровня, оцениваемое по методу наименьших квадратов; препарат ИРЕЛМИ по сравнению с контрольной группой внешнего плацебо* на 65-й неделе (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)



N = количество пациентов, поддающихся оценке

ИРЕЛМИ	141	132	136	136	140	139	136	135	135
Плацебо*	59	58	59	59	55	57	53	50	51

* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

** Различие между видами лечения представляет результаты формального промежуточного анализа на 35-й неделе. В промежуточный анализ на 35-й неделе включены только данные до 35-й недели.

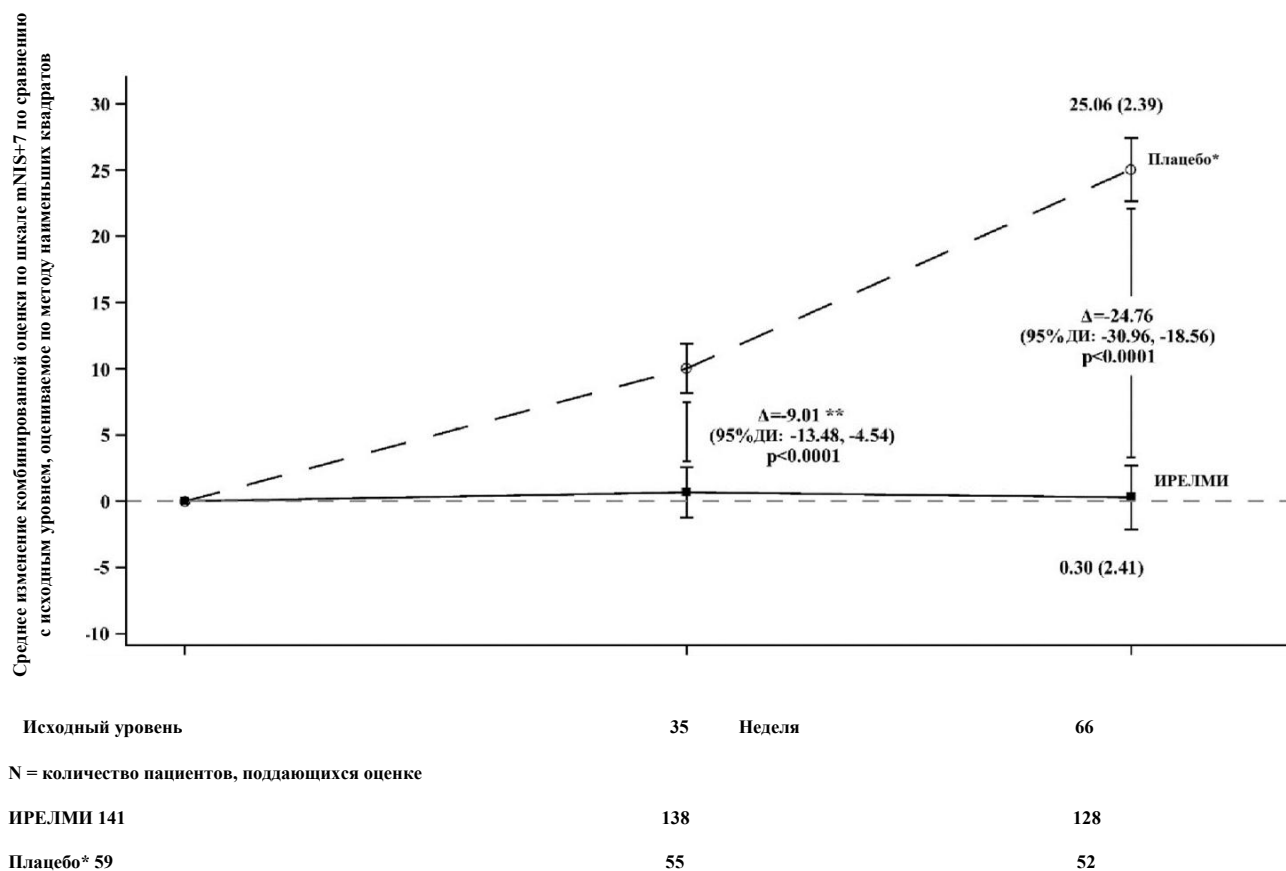
На основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с фиксированными категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариаций для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

Анализ проводили на основании данных, собранных в течение периода до 28 дней после применения последней дозы исследуемого препарата. Включены данные до 65-й недели. Плацебо оценивали на исходном уровне, на неделях 5, 8, 13, 23, 35, 47, 59 и 65, препарат ИРЕЛМИ – на исходном уровне, на неделях 5, 9, 13, 25, 35, 49, 57 и 65.

Представлено различие между группами лечения на 35-й неделе и 65-й неделе (препарат ИРЕЛМИ – плацебо), среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов, с 95 % ДИ (нескорректированное).

ДИ – доверительный интервал; СОШ – стандартная ошибка среднего, MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями; TTR – транстиретин.

Рисунок 3. Изменение комбинированной оценки по шкале mNIS+7 по сравнению с исходным уровнем, среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)



* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

** Различие между видами лечения представляет результаты формального промежуточного анализа на 35-й неделе. На основе MI ANCOVA, скорректированного с помощью показателей предрасположенности с фиксированными категориальными эффектами для лечения, стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированными ковариатами для исходного уровня. В промежуточный анализ на 35-й неделе включены только данные до 35-й недели.

Анализ на 66-й неделе на основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

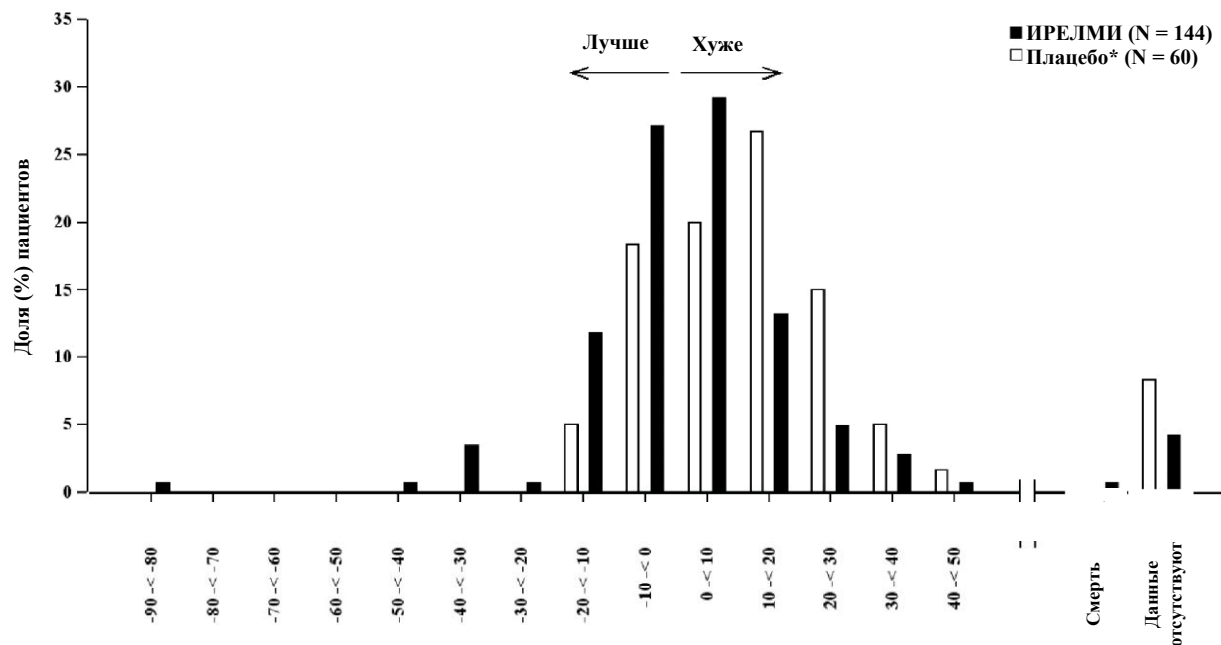
Анализ проводили на основании данных, собранных в течение периода до 52 дней после применения последней дозы исследуемого препарата. Включены данные до 66-й недели.

Представлено различие между группами лечения на 35-й неделе и 66-й неделе (препарат ИРЕЛМИ – плацебо), среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов, с 95 % ДИ (нескорректированное).

ДИ – доверительный интервал; СОШ – стандартная ошибка среднего, MI ANCOVA = ковариационный анализ по методу множественной подстановки; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями.

Рисунок 4. Гистограмма изменения комбинированного балла по шкале mNIS+7 по сравнению с исходным уровнем (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)

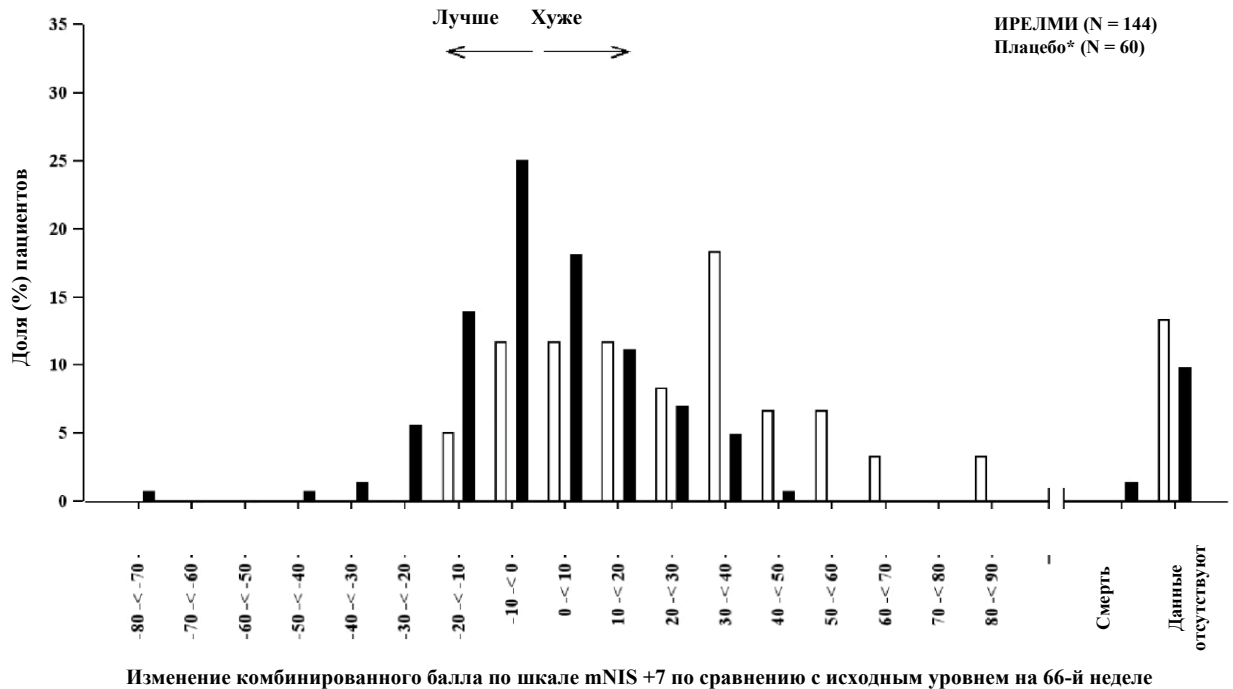
а) на 35-й неделе



Изменение комбинированного балла по шкале mNIS +7 по сравнению с исходным уровнем на 35-й неделе

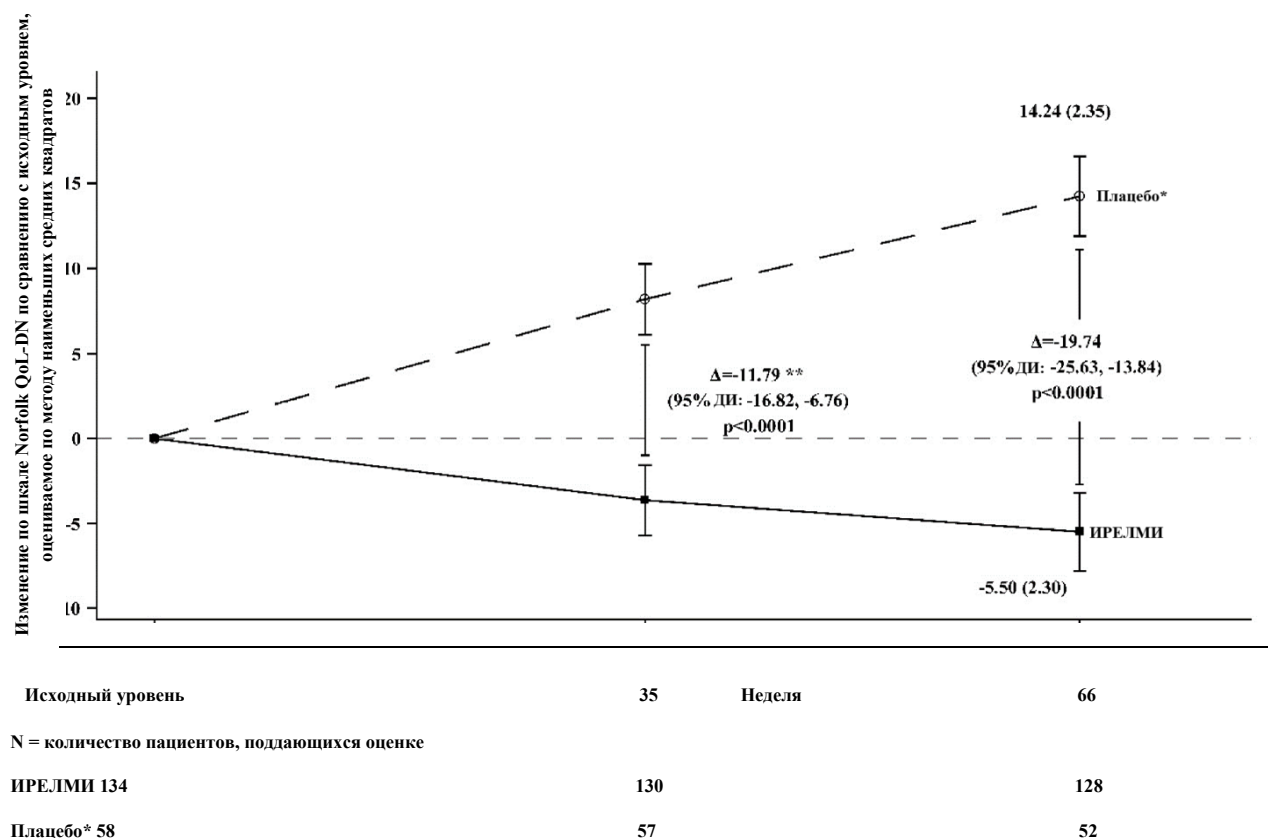
* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

б) на 66-й неделе



* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

Рисунок 5. Изменение общего балла по шкале Norfolk QoL-DN по сравнению с исходным уровнем, среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов (исследование NEURO-TTRansform)



* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

** Различие между видами лечения представляет результаты формального промежуточного анализа на 35-й неделе. На основе MI ANCOVA, скорректированного с помощью показателей предрасположенности с фиксированными категориальными эффектами для лечения, стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированными ковариатами для исходного уровня. В промежуточный анализ на 35-й неделе включены только данные до 35-й недели.

Анализ на 66-й неделе на основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

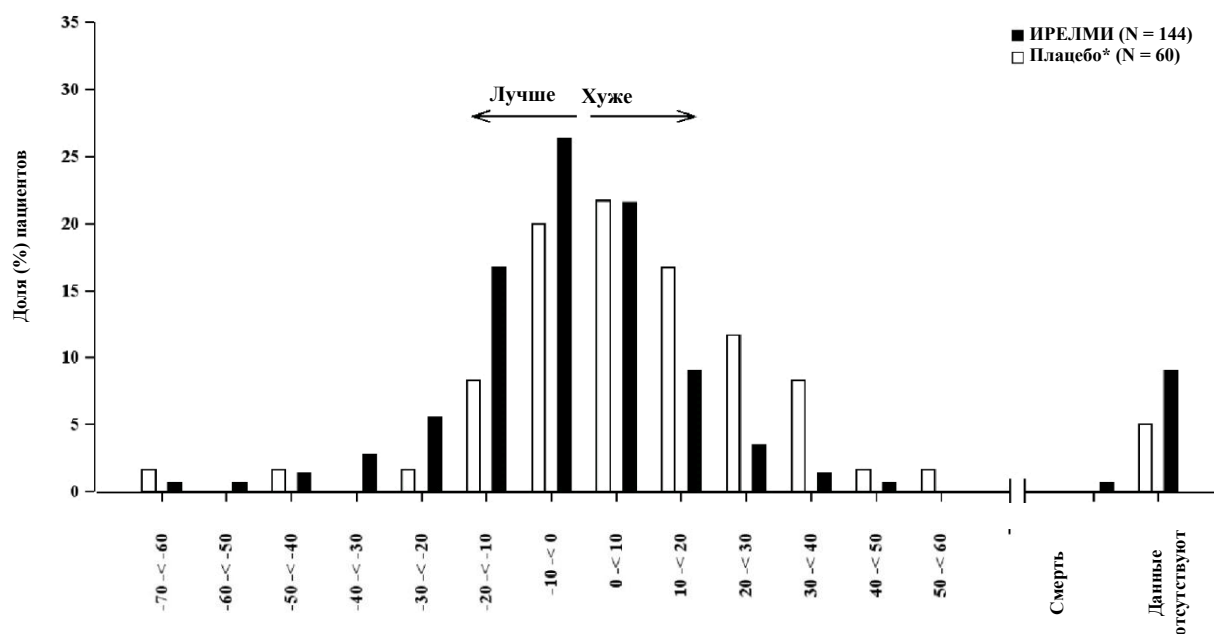
Анализ проводили на основании данных, собранных в течение периода до 52 дней после применения последней дозы исследуемого препарата. Включены данные до 66-й недели.

Представлено различие между группами лечения на 35-й неделе и 66-й неделе (ИРЕЛМИ – плацебо), среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов, с 95 % ДИ (нескорректированное).

ДИ – доверительный интервал; СОШ – стандартная ошибка среднего, MI ANCOVA – ковариационный анализ по методу множественной подстановки; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями.

Рисунок 6. Гистограмма изменения общего балла по шкале Norfolk QoL-DN по сравнению с исходным уровнем (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)

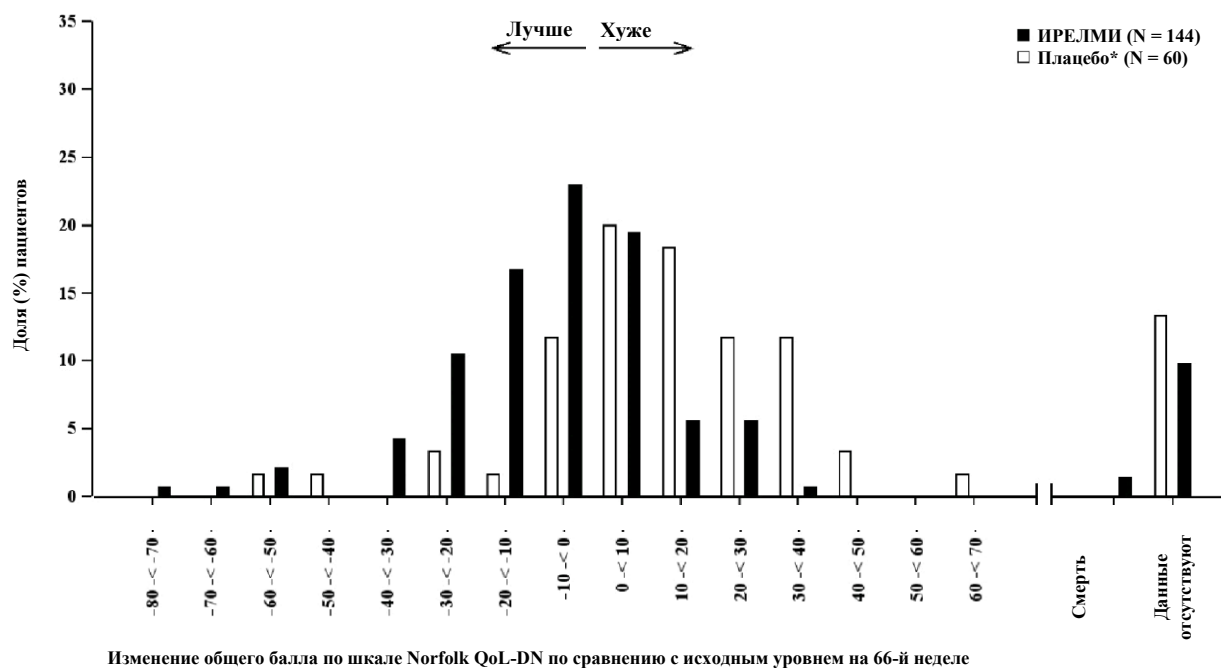
а) на 35-й неделе



Изменение общего балла по шкале Norfolk QoL-DN по сравнению с исходным уровнем на 35-й неделе

* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

б) на 66-й неделе

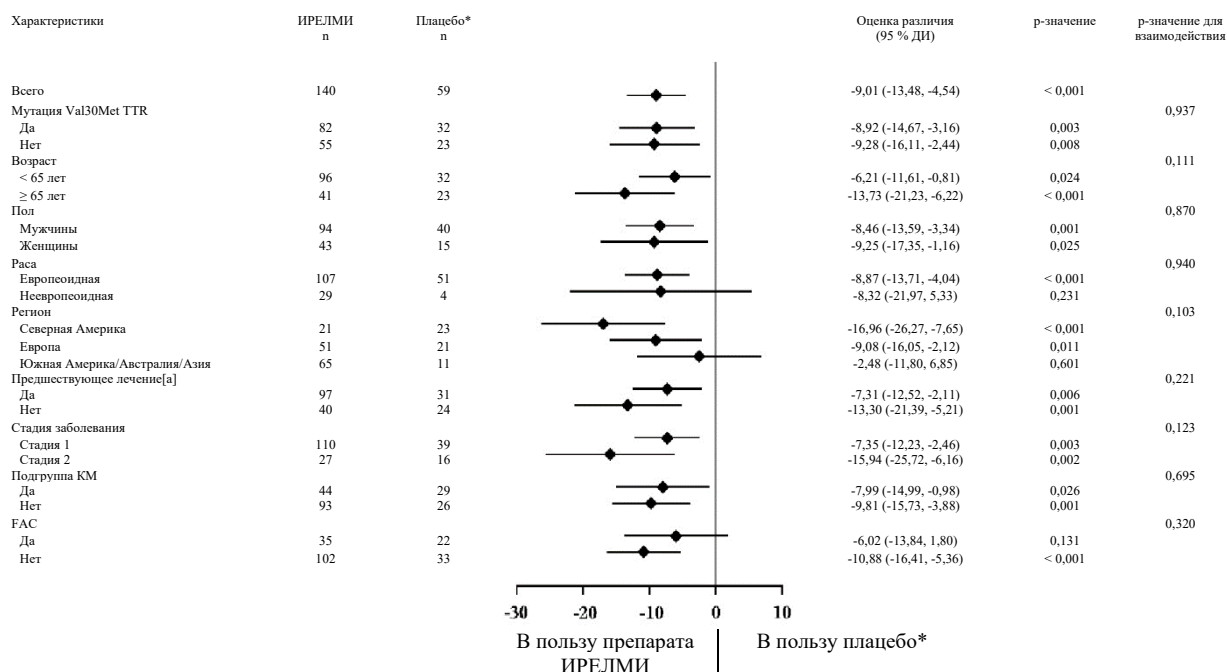


* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

На 35-й и 65/66-й неделях у пациентов, получавших препарат ИРЕЛМИ, было отмечено сходное снижение концентрации TTR в сыворотке крови, улучшение комбинированного балла по mNIS+7 и общего балла по Norfolk QoL-DN по сравнению с плацебо во всех подгруппах, включая возраст, пол, расовую принадлежность, регион, статус мутации Val30Met, статус кардиомиопатии, исходный диагноз FАС и стадию заболевания (рисунки 1а и б, 7а и б, 8а и б).

Рисунок 7. Форест-плот, демонстрирующий различия между группами лечения комбинированного балла по шкале mNIS+7 относительно исходного уровня в основных подгруппах, среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)

а) на 35-й неделе



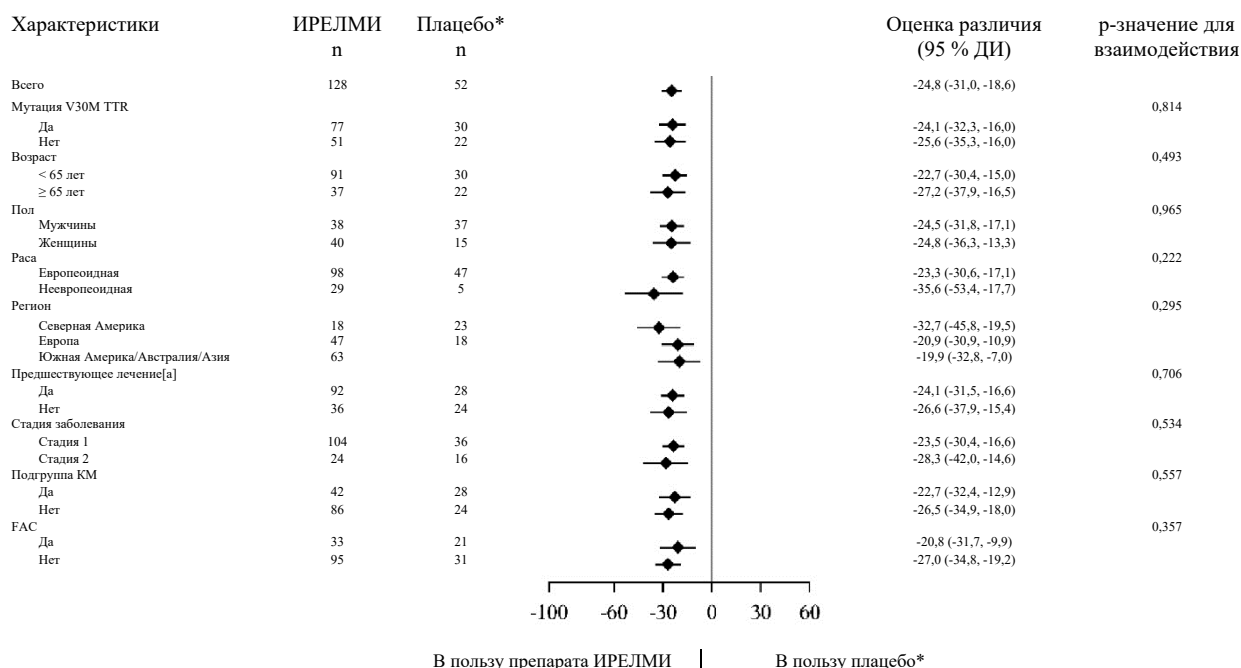
* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

[a] Ранее получавшие лечение тафамидисом или дифлунисалом.

В подгруппу КМ вошли пациенты с диагнозом FAC на момент включения в исследование или исходной толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 13 мм при отсутствии артериальной гипертензии (в анамнезе или диагностированной во время исследования).

Различие, (среднее значение), оцениваемое по методу наименьших квадратов, доверительные интервалы и значения p основаны на модели ANCOVA, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с эффектами лечения, факторов подгрупп, стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения, взаимосвязи между лечением и подгруппой, а также исходного значения. В промежуточный анализ на 35-й неделе включены данные до 35-й недели.

б) на 66-й неделе



* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

[а] Ранее получавшие лечение тафамидисом или дифлунисалом.

На основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

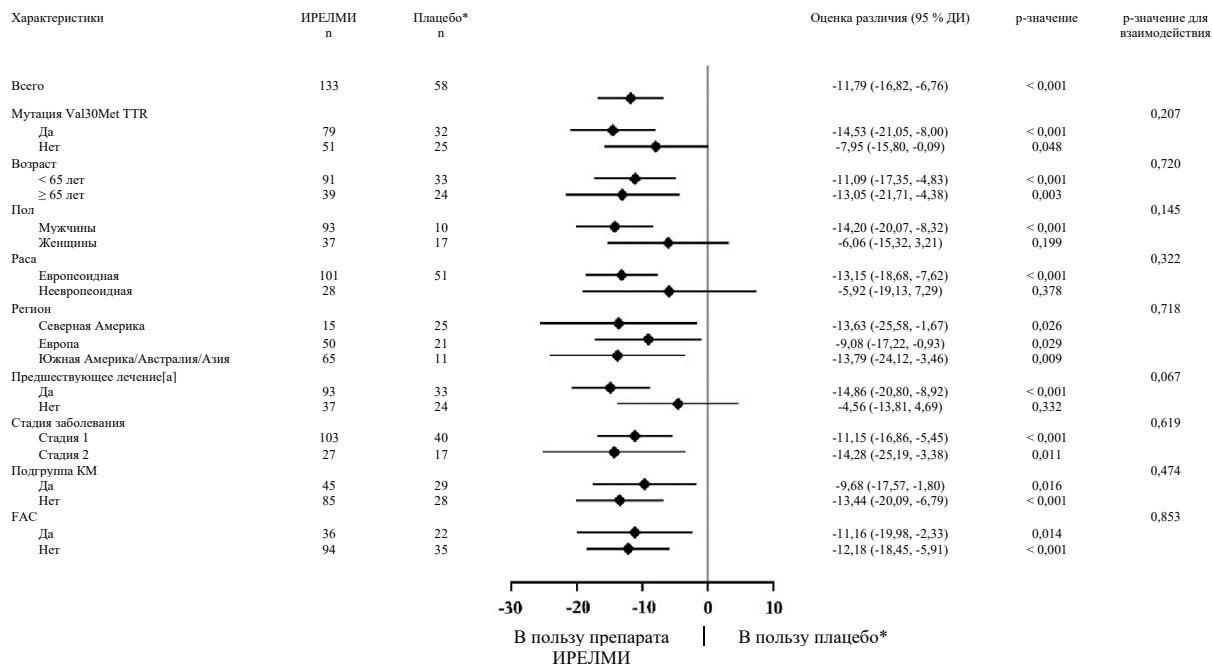
Модели подгрупп также включали взаимосвязи между лечением и подгруппой, временем и подгруппой и лечением, временем и подгруппой. Включены данные до 66-й недели.

В подгруппу КМ вошли пациенты с диагнозом ФАС на момент включения в исследование или исходной толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 13 мм при отсутствии артериальной гипертензии [в анамнезе или диагностированной во время исследования].

Представлено различие между группами лечения на 66-й неделе (препарат ИРЕЛМИ – плацебо), среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов, с 95 % ДИ (нескорректированное). ДИ – доверительный интервал; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями; КМ – кардиомиопатия, ФАС – семейная амилоидная кардиомиопатия.

Рисунок 8. Форест-плот, демонстрирующий различия между группами лечения по изменению общего балла по шкале Norfolk QoL-DN относительно исходного уровня в основных подгруппах, среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов (исследование NEURO-TTRansform) (популяция полного анализа)

а) на 35-й неделе



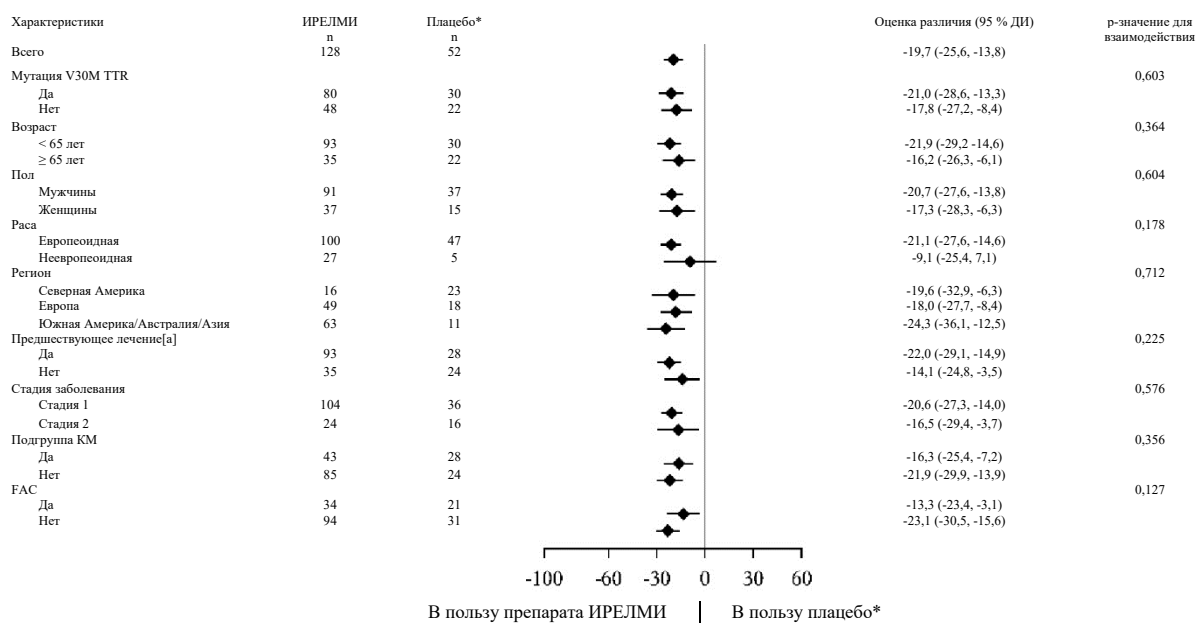
* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

[a] Ранее получавшие лечение тафамидисом или дифлунисалом.

В подгруппу КМ вошли пациенты с диагнозом FAC на момент включения в исследование или исходной толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 13 мм при отсутствии артериальной гипертензии (в анамнезе или диагностированной во время исследования).

Различия, среднее значение, оцениваемое по методу наименьших квадратов, доверительные интервалы и p-значения основаны на модели ANCOVA, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с эффектами лечения, факторов подгрупп, стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения, взаимосвязи между лечением и подгруппой, а также исходного значения. В промежуточный анализ на 35-й неделе включены только данные до 35-й недели.

б) на 66-й неделе



* Контрольная группа внешнего плацебо из другого рандомизированного контролируемого исследования (NEURO-TTR).

[а] Ранее получавшие лечение тафамидисом или дифлунисалом.

На основе MMRM, скорректированной с помощью показателей предрасположенности с категориальными эффектами для лечения, времени, взаимосвязи между лечением и временем, а также стадии заболевания, мутации Val30Met, предшествующего лечения и фиксированных ковариат для исходного уровня и взаимосвязи между исходным уровнем и временем.

Модели подгрупп также включали взаимосвязи между лечением и подгруппой, временем и подгруппой, и лечением, временем и подгруппой. Включены данные до 66-й недели.

В подгруппу КМ вошли пациенты с диагнозом FAC на момент включения в исследование или исходной толщиной межжелудочковой перегородки ≥ 13 мм при отсутствии артериальной гипертензии [в анамнезе или диагностированной во время исследования].

Представлено различие между группами лечения на 66-й неделе, оцениваемое по методу наименьших средних квадратов (ИРЕЛМИ – плацебо), с 95 % ДИ (нескорректированное). ДИ – доверительный интервал; среднее НК – среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов; MMRM – модель смешанных эффектов с повторными измерениями; КМ – кардиомиопатия, FAC – семейная амилоидная кардиомиопатия.

В ходе поискового анализа оценки состояния сердца с помощью серийных эхокардиограмм при применении препарата ИРЕЛМИ установлено улучшение соотношения E/e' (показатель диастолической функции левого желудочка) после 65 недель лечения в подгруппе кардиомиопатии (скорректированное плацебо-контролируемое различие, оцениваемое по методу наименьших средних квадратов: -3,94 [95 % ДИ -6,46, -1,42]). Направленные изменения в сторону преимущества препарата ИРЕЛМИ по сравнению с плацебо на 66-й неделе также были отмечены по предварительно определенным поисковым кардиологическим конечным точкам в виде средней толщины стенки левого желудочка

(различие в среднем НК -0,04 см, [95 % ДИ -0,12, 0,04]), толщины стенок межжелудочковой перегородки (различие -0,05 см, [95 % ДИ -0,16, 0,06]) и NT-proBNP, прогностического биомаркера нарушения функции сердца (среднее геометрическое изменение, оцениваемое по методу наименьших квадратов: 0,88, [95 % ДИ 0,68, 1,14]). Несмотря на эти полученные значения, клиническая польза при кардиомиопатии пока не подтверждена.

Анализ на 85-й неделе (анализ по окончании лечения)

Данные по 85-й неделе для контрольной группы внешнего плацебо отсутствуют, поскольку период лечения в исследовании NEURO-TTR составил всего 66 недель.

Наблюдаемый эффект в группе лечения препаратом ИРЕЛМИ в отношении комбинированного балла по mNIS+7 являлся устойчивым и сохранялся до конца лечения на 85-й неделе. Среднее (СО) изменение комбинированного балла по mNIS+7 по сравнению с исходным уровнем составило -0,04 (16,2) на 35-й неделе, -0,21 (17,6) на 66-й неделе и -2,9 (20,5) на 85-й неделе. Средний общий балл по шкале Норфолк QoL-DN оставался стабильным до 85-й недели. В группе эплонтерсена среднее (СО) изменение относительно исходного уровня общего балла по шкале Норфолк QoL-DN составило -4,8 (16,5) на 35-й неделе, -7,2 (18,5) на 66-й неделе и -6,2 (18,0) на 85-й неделе.

Результаты оценки по опроснику NSC, PND и значение mИМТ оставались стабильными до 85-й недели, а по шкале SF-36 сохранялась тенденция к улучшению.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства препарата ИРЕЛМИ оценивали после подкожного введения однократных и многократных доз (один раз в четыре недели) здоровым добровольцам и многократных доз (один раз в четыре недели) пациентам с ATTRv-PN.

Абсорбция

После подкожного введения эплонтерсен быстро всасывается в системный кровоток, время достижения максимальных концентраций в плазме крови составляет приблизительно два часа согласно популяционным оценкам.

Распределение

По данным исследований на животных (мыши, крысы и обезьяны), после подкожного введения эплонтерсен распределяется преимущественно в корковом веществе печени и почек. Эплонтерсен обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови человека (> 98 %). Популяционные оценки для кажущегося объема распределения в центральном компартменте составляют 12,9 л, а кажущегося объема распределения в периферическом компартменте – 11100 л.

Биотрансформация

Эплонтерсен метаболизируется эндо- и экзонуклеазами до коротких олигонуклеотидных фрагментов разного размера в печени. Крупные (длинноцепочечные) циркулирующие

метаболиты в организме человека не обнаружены. Олигонуклеотидные препараты, включая эплонтерсен, как правило, не метаболизируются ферментами цитохрома Р (СYP).

Элиминация

Эплонтерсен выводится преимущественно путем метаболизма с последующей почечной экскрецией коротких олигонуклеотидных метаболитов. Средняя доля неизмененного ASO, выведенного с мочой, составила менее 1 % от введенной дозы в течение 24 часов. Согласно популяционным оценкам, конечный период полувыведения составляет приблизительно три недели.

Линейность/нелинейность

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) эплонтерсена несколько превышали дозопропорциональное увеличение после однократного подкожного введения препарата в дозах от 45 до 120 мг (т. е. в 1–2,7 раза выше рекомендуемой дозы) у здоровых добровольцев.

Популяционные оценки $C_{\max}$, минимальных концентраций (C_{trough}) и площади под кривой (AUC_τ) за интервал дозирования в равновесном состоянии составили 0,218 мкг/мл, 0,000200 мкг/мл и 1,95 мкг•ч/мл соответственно после применения препарата в дозе 45 мг один раз в четыре недели у пациентов с ATTRv-PN. При многократном введении препарата (один раз в четыре недели) накопления эплонтерсена в плазме крови при $C_{\max}$ и AUC не наблюдали. Накопление было отмечено для C_{trough} , а равновесная концентрация достигается примерно через 17 недель.

Особые группы пациентов

Пол, раса, масса тела

По данным популяционного фармакокинетического и фармакодинамического анализов, масса тела, пол, расовая принадлежность и статус мутации Val30Met не оказывают клинически значимого влияния на экспозицию эплонтерсена и снижение уровня TTR в сыворотке крови в равновесном состоянии. В некоторых случаях окончательные оценки были ограничены, так как ковариаты были ограничены общим низким количеством.

Лица пожилого возраста

В целом, различий фармакокинетических характеристик между взрослыми пациентами и лицами пожилого возраста (≥ 65 лет) не отмечали.

Нарушение функции почек

Формальных клинических исследований по изучению влияния почечной недостаточности на фармакокинетические свойства эплонтерсена не проводили. При проведении популяционного фармакокинетического и фармакодинамического анализов не выявлено клинически значимых различий фармакокинетических и фармакодинамических параметров эплонтерсена при почечной недостаточности легкой и умеренной степени

(рСКФ от ≥ 30 до < 90 мл/мин.). Применение эплонтерсена не изучали у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Нарушение функции печени

Формальные клинические исследования по изучению влияния печеночной недостаточности на эплонтерсен не проводили. При проведении популяционного фармакокинетического и фармакодинамического анализов не выявлено клинически значимых различий фармакокинетических и фармакодинамических параметров эплонтерсена при печеночной недостаточности легкой степени (общий билирубин $\leq 1 \times$ (верхняя граница нормы) ВГН и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $> 1 \times$ ВГН или общий билирубин $> 1,0-1,5 \times$ ВГН и любая АСТ). Применение эплонтерсена не изучали у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени, а также у пациентов с предшествующей трансплантацией печени.

Лекарственные взаимодействия

Исследований взаимодействия с лекарственными препаратами не проводили. В исследованиях *in vitro* установлено, что эплонтерсен не является субстратом или ингибитором транспортеров, не взаимодействует с препаратами, которые активно связываются с белками плазмы крови, не является ингибитором или индуктором ферментов СYP. Олигонуклеотидные препараты, включая эплонтерсен, как правило, не являются субстратами ферментов СYP. Таким образом, не ожидается, что применение эплонтерсена будет вызывать или влиять на взаимодействия с лекарственными препаратами, опосредованные через транспортеры препаратов, связывание с белками плазмы крови или ферментами СYP.

Иммуногенность

Наличие антител к эплонтерсену не влияло на $C_{\max}$ и AUC эплонтерсена в плазме крови, но увеличивало C_{trough} . У пациентов с наличием антител к эплонтерсену не было выявлено клинически значимого влияния на эффективность, безопасность, фармакокинетику и фармакодинамику препарата ИРЕЛМИ.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном введении в доклинических исследованиях

Многократное введение эплонтерсена или его суррогата для грызунов приводило к снижению уровня мРНК TTR в печени (до $\approx 62\%$ и 82% у обезьян и мышей соответственно) с последующим снижением уровня белка TTR в плазме крови (до 70% у обезьян). Токсикологически значимых результатов, связанных с фармакологическим ингибированием экспрессии TTR, не обнаружено.

Большинство изменений, наблюдавшихся после многократного применения препарата в

течение шести месяцев у мышей и девяти месяцев у обезьян, были связаны с поглощением и накоплением эплонтерсена и не считались нежелательными. Микроскопические изменения, связанные с поглощением эплонтерсена, были отмечены у различных типов клеток в различных органах всех исследованных видов животных, включая моноциты/макрофаги, эпителий проксимальных канальцев почек, клетки Купфера в печени и инфильтраты гистиоцитарных клеток в лимфатических узлах и местах инъекций.

В исследовании субхронической токсичности у одной обезьяны в максимальной дозе (24 мг/кг/неделя) было отмечено резкое снижение числа тромбоцитов, сопровождавшееся спонтанными кровоизлияниями. Сходные изменения были отмечены у обезьян, получавших препарат в средней дозе 6 мг/кг/неделя, что в 73 раза превышает AUC человека при рекомендуемой терапевтической дозе эплонтерсена.

Мутагенность и канцерогенность

Эплонтерсен не проявлял генотоксического потенциала *in vitro* и *in vivo* и не являлся канцерогенным для трансгенных мышей ras.H2.

Эплонтерсен не продемонстрировал генотоксичности в анализах *in vitro* (бактериальная мутагенность, хромосомные aberrации в легких китайского хомячка) и *in vivo* (микроядра костного мозга мыши).

В исследовании канцерогенности при подкожном введении на трансгенных мышях ras.H2 эплонтерсен вводили в течение 26 недель в дозах 250, 500 и 1500 мг/кг/месяц. После лечения мышей в течение 26 недель признаков канцерогенности эплонтерсена не обнаружено.

Репродуктивная токсичность

Эмбриофетальная/онтогенетическая токсичность/фертильность

Применение эплонтерсена не оказывало влияния на фертильность и развитие эмбриона и плода у мышей в дозе, до 38 раз превышающей рекомендуемую дозу 45 мг в месяц для человека. Эплонтерсен не проявляет фармакологической активности у мышей. В то же время, при применении у мышей аналога эплонтерсена, который вызывал ингибирование экспрессии мРНК TTR на > 90 %, влияния на фертильность и развитие эмбриона и плода тоже не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфат дигидрат

Динатрия фосфат

Натрия хлорид

Хлористоводородная кислота концентрированная¹

Натрия гидроксид¹

Вода для инъекций

¹ Добавляется в виде разбавленного раствора в воду для инъекций для доведения pH до 7,4.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Препарат ИРЕЛМИ можно хранить в картонной пачке для защиты от света при комнатной температуре ниже 30 °C не более шести недель. Если препарат не был использован в течение шести недель, его следует утилизировать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Информацию о хранении препарата после извлечения из холодильника см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 0,8 мл в стеклянный шприц типа I с иглой, защитным колпачком для иглы и ограничителем хода поршня из хлорбутилкаучука. Шприц, встроенный в шприц-ручку, состоящую из блока привода и блока для шприца. По 1 шприц-ручке с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

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

Шприц-ручку следует достать из холодильника не менее чем за 30 минут до введения препарата и дать ей нагреться до комнатной температуры перед инъекцией. Другие методы нагревания использовать не следует.

Перед применением визуально оцените раствор. Раствор должен быть прозрачным от бесцветного до желтого цвета. **Не** применять, если перед введением отмечаются помутнение, видимые частицы или изменение цвета раствора.

Шприц-ручку следует утилизировать в контейнер, устойчивый к прокалыванию.

Неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Электронная почта: МАН_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

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 (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009384)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ИРЕЛМИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств на информационном портале Евразийского экономического союза.