

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

Вабисмо, 120 мг/мл, раствор для внутриглазного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фарицимаб*.

Каждый мл раствора содержит 120 мг фарицимаба.

Каждый флакон содержит 28.8 мг фарицимаба в 0.24 мл раствора.

Этого количества достаточно для извлечения однократной дозы 0.05 мл раствора, который содержит 6 мг фарицимаба.

*Фарицимаб представляет собой гуманизированное биспецифическое антитело, продуцируемое культурой клеток яичника китайского хомяка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутриглазного введения.

Жидкость от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до коричневатого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Вабисмо показан к применению у взрослых пациентов с 18 лет при:

- неоваскулярной (влажной) форме возрастной макулярной дегенерации (нВМД);
- диабетическом макулярном отеке (ДМО);
- макулярном отеке вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Вабисмо должен вводиться квалифицированным врачом, имеющим опыт проведения внутриглазных инъекций. Каждый флакон следует использовать только для введения в один глаз.

Режим дозирования

нВМД

Рекомендуемый режим дозирования препарата Вабисмо – 6 мг (0.05 мл раствора), вводимых путем интравитреальной инъекции каждые 4 недели (ежемесячно) для первых 3 доз препарата.

Затем рекомендуется провести оценку активности заболевания на основании анатомических и/или зрительных показателей на 16 и/или 20 неделе после начала терапии. Это позволит индивидуализировать схему терапии. При отсутствии признаков активности заболевания следует рассмотреть проведение интравитреальных инъекций препарата Вабисмо каждые 16 недель (4 месяца), а в случае появления признаков активности заболевания – каждые 8 недель (2 месяца) или 12 недель (3 месяца). При изменении анатомических и/или зрительных показателей следует соответствующим образом скорректировать интервал дозирования. При ухудшении анатомических и/или зрительных показателей следует сократить интервал дозирования (см. раздел 5.1). Данные по безопасности при интервале дозирования ≤ 8 недель ограничены. Контрольные временные точки для оценки состояния пациента определяются по усмотрению врача на основании имеющихся у пациента жалоб и его общего состояния, ежемесячные осмотры не предусмотрены.

ДМО и макулярный отек вследствие ОВС

Рекомендуемый режим дозирования препарата Вабисмо – 6 мг (0.05 мл раствора), вводимых путем интравитреальной инъекции каждые 4 недели (ежемесячно) для первых 3 или более доз препарата.

Затем схема лечения может быть индивидуализирована согласно подходу «лечить и увеличивать интервал». На усмотрение врача в соответствии с оценкой анатомических и/или зрительных показателей интервал между введениями может быть увеличен с шагом 4 недели. При отсутствии признаков активности заболевания следует рассмотреть проведение интравитреальных инъекций препарата Вабисмо каждые 16 недель (4 месяца). При изменении анатомических и/или зрительных показателей рекомендуется соответствующим образом скорректировать интервал дозирования. При ухудшении анатомических и/или зрительных показателей следует сократить интервал дозирования (см. раздел 5.1). Интервалы введения менее 4 недель и более 4 месяцев не изучались. Контрольные временные точки для оценки состояния пациента определяются по усмотрению врача на основании имеющихся у пациента жалоб и его общего состояния, ежемесячные осмотры не предусмотрены.

Продолжительность лечения

Препарат Вабисмо предназначен для долгосрочной терапии.

Задержка введения или пропуск дозы

При задержке введения или пропуске дозы пациент должен повторно посетить врача для осмотра на следующем возможном визите и продолжить терапию по усмотрению врача.

Если результаты оценки анатомических особенностей и характеристик зрительных функций, определяющих течение заболевания, показывают, что дальнейшее лечение пациента не приносит пользы, терапию препаратом Вабисмо следует прекратить.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В шести клинических исследованиях III фазы ~58% (1496/2571) пациентов, рандомизированных в группу лечения препаратом Вабисмо, были в возрасте ≥ 65 лет. Анализ популяционной фармакокинетики показал влияние возраста на фармакокинетику фарицимаба. Данное влияние не считается клинически значимым. У пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Специальных исследований применения препарата Вабисмо у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. В фармакокинетическом анализе, проведенном среди пациентов всех клинических исследований III фазы, у 63% из которых имелось нарушение функции почек (легкой степени тяжести – 38%, средней степени тяжести – 23% и тяжелой степени тяжести – 2 %), не было выявлено различий в системной фармакокинетике фарицимаба после внутриглазного введения препарата Вабисмо.

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Специальных исследований применения препарата Вабисмо у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Однако данная популяция пациентов не требует особого внимания, поскольку метаболизм препарата происходит посредством протеолиза и не зависит от функции печени.

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Другие особые популяции пациентов

Специальной коррекции дозы в любой из изученных популяций пациентов (например, пациенты пожилого возраста, в зависимости от пола, расы) не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Вабисмо у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Только для внутриглазного введения.

Перед введением препарат Вабисмо следует проверить визуально на предмет посторонних включений или изменения цвета.

Сразу после внутриглазного введения пациенты должны находиться под наблюдением на предмет повышения внутриглазного давления (ВГД). Соответствующий мониторинг может включать проверку перфузии головки зрительного нерва или тонометрию. В случае необходимости должно быть доступно стерильное оборудование для проведения парацентеза.

После внутриглазного введения пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать о любых симптомах, указывающих на эндофтальмит (например, потеря зрения, боль в глазу, покраснение глаза, светобоязнь, затуманивание зрения).

Подробные инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Инфекция глаз или окружающих тканей.

Внутриглазное воспаление в активной форме.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко зафиксировать торговое наименование и номер серии вводимого препарата.

Реакции, связанные с внутриглазным введением

Внутриглазное введение, в том числе препарата Вабисмо, сопровождалось эндофтальмитом, внутриглазным воспалением, регматогенной отслойкой сетчатки, разрывом сетчатки и ятрогенной травматической катарактой. При введении препарата Вабисмо всегда необходимо соблюдать надлежащие правила асептики. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать о любых симптомах, таких как боль, потеря зрения, светобоязнь, затуманивание зрения, мушки перед глазами или покраснение, указывающих на эндофтальмит, или любое из вышеупомянутых явлений, для обеспечения быстрого и надлежащего лечения.

В течение 60 минут после внутриглазного введения, в том числе препарата Вабисмо, наблюдалось временное повышение ВГД. Преходящее повышение ВГД более 21 мм. рт. ст. в ряде случаев сохранялось на протяжении двух и более последовательных визитов. В отношении пациентов с плохо контролируемой глаукомой следует соблюдать особые меры предосторожности (не следует вводить препарат Вабисмо, если ВГД ≥ 30 мм рт. ст.). Во всех случаях необходимо контролировать ВГД и перфузию головки зрительного нерва и при необходимости назначать лечение.

Системные эффекты

После интравитреального введения отмечались системные нежелательные явления, в том числе тромбозы артерий. Существует теоретический риск того, что они могут быть связаны с ингибированием VEGF. В клинических исследованиях фарицимаба у пациентов с нВМД, ДМО и макулярным отеком вследствие ОВС наблюдалась низкая частота новых случаев явлений артериальной тромбоэмболии.

Иммуногенность

Возможно развитие иммунной реакции на препарат Вабисмо в связи с его принадлежностью к лекарственным препаратам белковой природы. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать о любых признаках или симптомах внутриглазного воспаления, таких как потеря зрения, боль в глазу, повышенная чувствительность к свету, мушки перед глазами или усиление покраснения глаз, что может быть клиническим признаком гиперчувствительности.

Билатеральная терапия

Ограниченные данные о билатеральной терапии препаратом Вабисмо не указывают на повышенный риск системных нежелательных явлений по сравнению с применением препарата для лечения одного глаза. Эффективность препарата Вабисмо при введении одновременно в оба глаза не изучалась.

Одновременное применение с другими антителами к VEGF

Данные об одновременном применении препарата Вабисмо с лекарственными препаратами-антителами к VEGF на одном и том же глазу отсутствуют.

Приостановка лечения

Следует приостановить лечение у пациентов:

- с регматогенной отслойкой сетчатки, макулярным разрывом сетчатки 3-й или 4-й стадии, разрывом сетчатки; лечение не следует возобновлять до полного восстановления;
- со снижением максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) на ≥ 30 букв, связанным с лечением, по сравнению с последней оценкой остроты зрения; терапию не следует возобновлять ранее следующего запланированного введения;
- с проведенным или запланированным внутриглазным хирургическим вмешательством в течение предыдущих или последующих 28 дней; лечение не следует возобновлять ранее следующего запланированного введения.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки

Факторы риска, связанные с развитием разрыва пигментного эпителия сетчатки после терапии нВМД антителами к VEGF, включают обширную и/или расположенную в верхних отделах сетчатки отслойку пигментного эпителия. Во время начала терапии препаратом Вабисмо следует соблюдать осторожность у пациентов с факторами риска разрыва пигментного эпителия сетчатки.

Популяции пациентов с ограниченными данными

Опыт лечения пациентов с ДМО с показателем гликированного гемоглобина (HbA1c) >10%, пациентов с высоким риском пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) или пациентов с нВМД, ДМО и макулярным отеком вследствие ОВС с системными инфекциями в активной форме ограничен. Опыт лечения препаратом Вабисмо пациентов с сахарным диабетом или макулярным отеком вследствие ОВС и сопутствующей неконтролируемой артериальной гипертензией отсутствует. При лечении таких пациентов врачу следует учитывать отсутствие соответствующей информации.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Вабисмо и в течение по меньшей мере 3 месяцев после введения последней дозы препарата Вабисмо.

Беременность

Информация о применении фарицимаба беременными женщинами ограничена или отсутствует. Системная экспозиция препарата Вабисмо после интравитреального введения чрезвычайно мала.

В ходе исследования влияния препарата на течение беременности, проведенного на беременных яванских макаках, не получено данных о прямом или косвенном влиянии препарата на эмбриофетальное развитие, а также на репродуктивную систему в целом. В качестве меры предосторожности не рекомендуется применение препарата Вабисмо беременными женщинами, за исключением случаев, когда польза применения препарата для матери превышает риск для плода и ребенка.

Лактация

Неизвестно, выводится ли препарат Вабисмо или его метаболиты с грудным молоком у человека. Исследований по оценке влияния препарата Вабисмо на выработку грудного молока или по определению его наличия в грудном молоке не проводили. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, что может привести к их всасыванию и нарушить рост и развитие ребенка, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вабисмо кормящей женщине. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Вабисмо, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для развития и роста ребенка и пользу терапии для женщины, а также возможные неблагоприятные эффекты препарата Вабисмо у ребенка.

Фертильность

Исследования репродуктивной функции или фертильности не проводились. В 6-месячном исследовании препарата Вабисмо у яванских макаков влияния на репродуктивные органы или фертильность не наблюдалось.

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

Препарат Вабисмо может оказывать слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами из-за возможных временных нарушений зрения после внутриглазного введения и сопутствующего обследования глаз. Пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами до тех пор, пока зрительная функция в достаточной степени не восстановится.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В общей сложности в шести клинических исследованиях III фазы в популяцию для оценки безопасности было включено 4489 пациентов (2567 пациентов получали препарат Вабисмо: 664 пациента с нВМД, 1262 пациента с ДМО и 641 с макулярным отеком вследствие ОВС).

В клинических исследованиях III фазы наиболее часто встречающимися реакциями были катаракта (10%), субконъюнктивальное кровоизлияние (7%), отслойка стекловидного тела (4%), повышение ВГД (4%), плавающие помутнения стекловидного тела (4%), боль в глазу (3%) и разрыв пигментного эпителия сетчатки (только при нВМД) (3%).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были катаракта (9.7%), увеит (0.5%), эндофтальмит (0.4%), витреит (0.4%), разрыв сетчатки (0.2%), регматогенная отслойка сетчатки (0.1%) и травматическая катаракта (<0.1%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по безопасности, представленные ниже, включают все нежелательные реакции из объединенных данных шести клинических исследований III фазы у пациентов с нВМД, ДМО и макулярным отеком вследствие ОВС, для данных нежелательных реакций существует обоснованная возможность установления причинно-следственной связи с процедурой инъекции или лекарственным препаратом.

Нежелательные реакции, отмечавшиеся в ходе клинических исследований, сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для медицинско-правовой деятельности (MedDRA). Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$)

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1: Резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших препарат Вабисмо в клинических исследованиях III фазы

Нежелательные реакции	Вабисмо N = 2567	Категория частоты
Нарушения со стороны органа зрения		

Катаракта	9.7%	Часто
Субконъюнктивальное кровоизлияние	6.7%	Часто
Отслойка стекловидного тела	4.2%	Часто
Повышение ВГД	3.5%	Часто
Плавающие помутнения стекловидного тела	3.5%	Часто
Разрыв пигментного эпителия сетчатки (только при нВМД)	2.9%	Часто
Боль в глазу	2.5%	Часто
Эрозия роговицы	0.9%	Нечасто
Раздражение глаза	0.8%	Нечасто
Слезотечение	0.8%	Нечасто
Зуд в глазу	0.7%	Нечасто
Дискомфорт в глазу	0.7%	Нечасто
Конъюнктивальная инъекция	0.7%	Нечасто
Затуманивание зрения	0.7%	Нечасто
Ирит	0.6%	Нечасто
Снижение остроты зрения	0.6%	Нечасто
Увеит	0.5%	Нечасто
Эндофтальмит	0.4%	Нечасто
Ощущение инородного тела	0.4%	Нечасто
Кровоизлияние в стекловидное тело	0.4%	Нечасто
Витреит	0.4%	Нечасто
Иридоциклит	0.3%	Нечасто
Конъюнктивальная гиперемия	0.2%	Нечасто
Боль во время процедуры	0.2%	Нечасто
Разрыв сетчатки	0.2%	Нечасто
Регматогенная отслойка сетчатки	0.1%	Нечасто
Травматическая катаракта	<0.1%	Редко
Транзиторное снижение остроты зрения	<0.1%	Редко

Описание отдельных нежелательных реакций

После внутриглазного введения ингибиторов VEGF существует теоретический риск развития явлений артериальной тромбоэмболии, включая инсульт и инфаркт миокарда. В клинических исследованиях препарата Вабисмо у пациентов с нВМД, ДМО и макулярным отеком вследствие ОВС наблюдалась низкая частота явлений артериальной тромбоэмболии. Заметных различий между группами пациентов, которые получали препарат Вабисмо и препарат сравнения, для всех показаний к применению не было.

Иммуногенность

Отмечена потенциальная возможность развития иммунного ответа на введение препарата Вабисмо. После введения препарата в период до 112 недель при нВМД, 100 недель при ДМО и 72 недель при макулярном отеке вследствие ОВС антитела острой фазы к фарицимабу были обнаружены у 13.8% пациентов с нВМД, 9.6% пациентов с ДМО и 14.4% пациентов с макулярным отеком вследствие ОВС, соответственно. Клиническое значение наличия указанных антител и их влияние на безопасность препарата в настоящее время не ясны. Среди пациентов, у которых были обнаружены антитела к фарицимабу, более часто встречались случаи внутриглазного воспаления, хотя общая частота встречаемости положительного анализа на антитела к фарицимабу и внутриглазного воспаления во всей исследуемой популяции составляла около 1%. Не выявлено взаимосвязи между эффективностью препарата, а также его фармакокинетикой и наличием антител к фарицимабу.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки

Разрыв пигментного эпителия сетчатки – это осложнение отслойки пигментного эпителия сетчатки у пациентов с нВМД, и представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений терапии ингибиторами VEGF, в том числе фарицимабом. Указанное явление встречалось более часто в ходе исследований во вводном периоде терапии у пациентов, получавших фарицимаб (2.9%) по сравнению с афлиберцептом, его выраженность варьировала от легкой до средней, не отмечалось влияния на остроту зрения.

Пострегистрационное применение

Отмечались редкие спонтанные случаи васкулита сетчатки и/или окклюзионного васкулита сетчатки, как в случаях применения другой внутриглазной терапии.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко – васкулит сетчатки, окклюзионный васкулит сетчатки.

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.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73

e-mail: info@ampra.am

www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89

e-mail: dlsmi@pharm.kg

www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Дозы, превышающие рекомендованные, не изучались. Передозировка при введении объема, превышающего рекомендуемый, может повысить ВГД.

При передозировке следует контролировать ВГД и, если врач сочтет это необходимым, начать соответствующее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, применяемые в офтальмологии; средства, применяемые при заболеваниях сосудистой оболочки глаза; средства, препятствующие неоваскуляризации.

Код АТХ: S01LA09.

Механизм действия

Фарицимаб представляет собой гуманизированное биспецифическое антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов G1 (IgG1), которое действует посредством ингибирования двух различных путей, нейтрализуя как Ang-2, так и фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A).

Ang-2 снижает стабильность сосудов, способствуя дестабилизации эндотелия, потере перицитов и патологическому ангиогенезу, и тем самым усиливая транссудацию и воспаление. Он также повышает чувствительность кровеносных сосудов к активности VEGF-A, что приводит к их дальнейшей дестабилизации. Ang-2 и VEGF-A отличаются синергизмом действия в отношении увеличения проницаемости сосудов и стимуляции неоваскуляризации.

Двойное ингибирование Ang-2 и VEGF-A фарицимабом снижает проницаемость сосудов и уменьшает воспаление, подавляет патологический ангиогенез и восстанавливает стабильность сосудов.

Фармакодинамические эффекты

В шести клинических исследованиях III фазы с 7-го дня лечения наблюдалось снижение средних концентраций свободного Ang-2 и свободного VEGF-A в глазу по сравнению с исходным уровнем.

нВМД

В исследованиях III фазы у пациентов с нВМД (исследования TENAYA, LUCERNE) для принятия решений о лечении использовались объективные, выбранные до начала лечения критерии эффективности терапии, основанные на данных оценки зрительных функций и анатомических параметров, а также клиническая оценка лечащего врача во временных точках оценки активности заболевания (неделя 20 и неделя 24).

При применении препарата Вабисмо в период от исходного уровня до 48-й недели наблюдалось снижение средней толщины центрального подполя (CST), которое было сопоставимо с таковым

при применении афлиберцепта. Среднее снижение CST от исходного уровня до визитов в первичной конечной точке (в среднем на неделе 40–48) составляло -137 мкм и -137 мкм при применении препарата Вабисмо, вводимого каждые ≤ 16 недель (до 1 p/16 нед), по сравнению с -129 мкм и -131 мкм при применении афлиберцепта в исследованиях TENAYA и LUCERNE соответственно. Среднее снижение CST сохранялось в течение 2-го года лечения.

В исследованиях TENAYA и LUCERNE на 48-й неделе уменьшение количества интравитреальной жидкости (ИРЖ), субретинальной жидкости (СРЖ) и отслоения пигментного эпителия (ОПЭ) при применении препарата Вабисмо и афлиберцепта были сопоставимыми и сохранялись на протяжении 2-го года лечения (104-108 неделя).

На 48-й неделе изменение общей площади хориоидальной неоваскуляризации (CNV) и уменьшение площади CNV от исходного уровня были также сопоставимым в группах лечения препаратом Вабисмо и группой афлиберцепта, в исследованиях TENAYA и LUCERNE соответственно.

ДМО

В исследованиях III фазы у пациентов с ДМО (YOSEMITE и RHINE) анатомические параметры, связанные с макулярным отеком, являлись частью оценки активности заболевания, определяющей принятие решения о лечении.

Среднее снижение CST от исходного уровня на визитах первичной конечной точки (в среднем на неделях 48–56) было численно больше у пациентов, получавших лечение препаратом Вабисмо по сравнению с афлиберцептом, и составило 207 мкм и 197 мкм у пациентов, получавших препарат Вабисмо 1 p/8 нед и корректируемую дозу препарата Вабисмо до 1 p/16 нед, по сравнению с 170 мкм у пациентов в группе афлиберцепта 1 p/8 нед в исследовании YOSEMITE; в исследовании RHINE результаты составляли 196 мкм, 188 мкм и 170 мкм соответственно. Последовательные снижения CST наблюдались во время всего лечения. В обоих исследованиях отсутствие ИРЖ и ДМО (определяемого как достижение CST менее 325 мкм) было достигнуто у большей доли пациентов в обеих группах препарата Вабисмо по сравнению с группами афлиберцепта.

Макулярный отек вследствие ОВС

В исследованиях III фазы у пациентов с окклюзией ветви вены сетчатки (ОВВС; BALATON) и окклюзией центральной вены сетчатки/гемиретинальной венозной окклюзией (ОЦВС/ГВО; COMINO) наблюдалось снижение среднего значения CST от исходного уровня до 24-й недели при применении препарата Вабисмо каждые 4 недели (1 p/4 нед) и были сопоставимы с таковыми при применении афлиберцепта 1p/4 нед. В исследованиях BALATON и COMINO снижение средних значений CST от исходного уровня до 24-й недели составило 311.4 мкм при применении препарата Вабисмо по сравнению с 304.4 мкм при применении афлиберцепта и 461.6 мкм на фоне лечения препаратом Вабисмо 1 p/4 нед по сравнению с 448.8 мкм на фоне терапии афлиберцептом 1 p/4 нед соответственно. Снижение CST сохранялось до 72-й недели, когда пациентов переводили на лечение препаратом Вабисмо в корректируемом режиме дозирования до 1 p/16 нед.

Доля пациентов в группах применения препарата Вабисмо и афлиберцепта, у которых наблюдалось отсутствие ИРЖ, отсутствие СРЖ и отсутствие макулярного отека (определяемого как снижение CST ниже 325 мкм) в динамике до 24-й недели, была сопоставимой в обоих исследованиях. Такие результаты сохранялись до 72-й недели, когда пациентов переводили на лечение препаратом Вабисмо в корректируемом режиме дозирования до 1 p/16 нед.

В исследовании BALATON на 24-й неделе доля пациентов с отсутствием макулярного отека составляла 95.3% пациентов, получавших препарат Вабисмо 1 p/4 нед, по сравнению с 93.9% пациентов, получавших афлиберцепт 1 p/4 нед; доля пациентов с отсутствием ИРЖ составляла 72.5% в группе лечения препаратом Вабисмо 1 p/4 нед по сравнению с 66% в группе лечения

афлиберцептом 1 р/4 нед. Доля пациентов с отсутствием СРЖ достигала 91.3% в группе применения препарата Вабисмо 1 р/4 нед и 90.3% в группе лечения афлиберцептом 1 р/4 нед.

В исследовании COMINO доля пациентов, у которых на 24-й неделе не наблюдался макулярный отек, составляла 93.7% в группе применения препарата Вабисмо 1 р/4 нед и 92% в группе применения афлиберцепта 1 р/4 нед. Доля пациентов с отсутствием ИРЖ составляла 76.2% пациентов, получавших препарат Вабисмо 1 р/4 нед, по сравнению с 70.8% пациентов, получавших афлиберцепт 1 р/4 нед; доля пациентов с отсутствием СРЖ составляла 96.4% в группе лечения препаратом Вабисмо 1 р/4 нед и 93.4% в группе лечения афлиберцептом 1 р/4 нед.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение нВМД

Безопасность и эффективность препарата Вабисмо у пациентов с нВМД оценивали в двух рандомизированных, многоцентровых 2-х летних исследованиях не меньшей эффективности с двойной маскировкой и с активным препаратом сравнения – TENAYA и LUCERNE. В общей сложности в эти исследования было включено 1329 пациентов, из них 1135 (85%) пациентов завершили исследования на 112-й неделе. В общей сложности 1326 пациентов получили по крайней мере одну дозу препарата (664 пациента получили препарат Вабисмо). Возраст пациентов находился в диапазоне от 50 до 99 лет, в среднем – 75.9 года.

В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения:

- препарат Вабисмо, 6 мг, до 1 р/16 нед, после введения первых четырех ежемесячных доз;
- афлиберцепт, 2 мг, 1 р/8 нед после введения первых трех ежемесячных доз.

После введения первых четырех ежемесячных доз (недели 0, 4, 8 и 12) пациенты, рандомизированные в группу препарата Вабисмо, получали дозу 1 р/16 нед, каждые 12 недель (1 р/12 нед) или 1 р/8 нед на основании оценки активности заболевания на 20-й и 24-й неделях с использованием объективных, выбранных до начала лечения критериев эффективности терапии, основанных на данных оценки зрительных функций и анатомических параметров, а также клинической оценки лечащего врача. Эти фиксированные интервалы введения сохранялись у пациентов до 60-й недели без дополнительной терапии. С 60-й недели пациенты в группе препарата Вабисмо перешли на корректируемую дозу препарата, когда интервал введения может быть увеличен с шагом 4 недели (до 1 р/16 нед) или уменьшен с шагом 8 недель (до 1 р/8 нед) на основе выбранных до начала лечения критериев эффективности терапии, основанных на данных оценки зрительных функций и анатомических параметров. У пациентов, получавших афлиберцепт, сохранялся интервал введения 1 р/8 нед в течение всего периода исследования. Продолжительность обоих исследований составила 112 недель.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем на основании среднего значения на 40-й, 44-й и 48-й неделях, измеренного с помощью схемы исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS). В обоих исследованиях в течение 1-го года лечения у пациентов, получавших препарат Вабисмо до 1 р/16 нед, отмечалось сопоставимое среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем, как и у пациентов, получавших афлиберцепт 1 р/8 нед. Значительное улучшение зрения по сравнению с исходным уровнем наблюдалось на 112-й неделе в обеих группах лечения. Подробные результаты обоих исследований представлены в таблице 2, на рис. 1 и рис. 2 ниже.

Доля пациентов при каждом из разных интервалов между дозами на 48-й неделе в исследованиях TENAYA и LUCERNE соответственно составляла:

- 1 р/16 нед: 46%, 45%
- 1 р/12 нед: 34%, 33%
- 1 р/8 нед: 20%, 22%

Доля пациентов при каждом из разных интервалов между дозами на 12-й неделе в исследованиях TENAYA и LUCERNE соответственно составляла:

- 1 p/16 нед: 59%, 67%
- 1 p/12 нед: 15%, 14%
- 1 p/8 нед: 26%, 19%

Таблица 2: Показатели эффективности на визитах первичных конечных точек 1-го года^a и 2-го года^b лечения в исследованиях TENAYA и LUCERNE

Показатели эффективности	TENAYA				LUCERNE			
	1 год		2 год		1 год		2 год	
	Вабисмо до 1 р/16 нед N = 334	Афлиберцент 1 р/8 нед N = 337	Вабисмо до 1 р/16 нед N = 334	Афлиберцент 1 р/8 нед N = 337	Вабисмо до 1 р/16 нед N = 331	Афлиберцент 1 р/8 нед N = 327	Вабисмо до 1 р/16 нед N = 331	Афлиберцент 1 р/8 нед N = 327
Среднее отклонение от исходных значений МКОЗ, измеренное с помощью схемы ETDRS (95% ДИ)	5.8 (4.6; 7.1)	5.1 (3.9; 6.4)	3.7 (2.1; 5.4)	3.3 (1.7; 4.9)	6.6 (5.3; 7.8)	6.6 (5.3; 7.8)	5.0 (3.4; 6.6)	5.2 (3.6; 6.8)
Разница в среднем LS (95% ДИ)	0.7 (-1.1; 2.5)		0.4 (-1.9; 2.8)		0.0 (-1.7; 1.8)		-0.2 (-2.4; 2.1)	
Доля пациентов с увеличением на ≥15 букв от исходного уровня (взвешенная доля по КМХ, 95% ДИ)	20.0% (15.6%; 24.4%)	15.7% (11.9%; 19.6%)	22.5% (17.8%; 27.2%)	16.9% (12.7%; 21.1%)	20.2% (15.9%; 24.6%)	22.2% (17.7%; 26.8%)	22.4% (17.8%; 27.1%)	21.3% (16.8%; 25.9%)
Разница взвешенного % по КМХ (95 % ДИ)	4.3% (-1.6%; 10.1%)		5.6% (-0.7%; 11.9%)		-2.0% (-8.3%; 4.3%)		1.1% (-5.4%; 7.6%)	
Доля пациентов, избежавших снижения на ≥15 букв по сравнению с исходным уровнем (взвешенная доля по КМХ, 95% ДИ)	95.4% (93.0%; 97.7%)	94.1% (91.5%; 96.7%)	92.1% (89.1%; 95.1%)	88.6% (85.1%; 92.2%)	95.8% (93.6%; 98.0%)	97.3% (95.5%; 99.1%)	92.9% (90.1%; 95.8%)	93.2% (90.2%; 96.2%)
Разница взвешенного % по КМХ (95% ДИ)	1.3% (-2.2%; 4.8%)		3.4% (-1.2%; 8.1%)		-1.5% (-4.4%; 1.3%)		-0.2% (-4.4%; 3.9%)	

^a Среднее значение на 40-й, 44-й и 48-й неделях; ^b Среднее значение на 104-й, 108-й и 112-й неделях

ДИ: доверительный интервал

LS: метод наименьших квадратов

КМХ: метод Кохрана-Мантеля-Хензеля; статистический критерий, который позволяет провести оценку связи с бинарным показателем и используется для оценки категориальных переменных.

Рис. 1: Среднее отклонение остроты зрения от исходных значений до 112-й недели в исследовании TENAYA

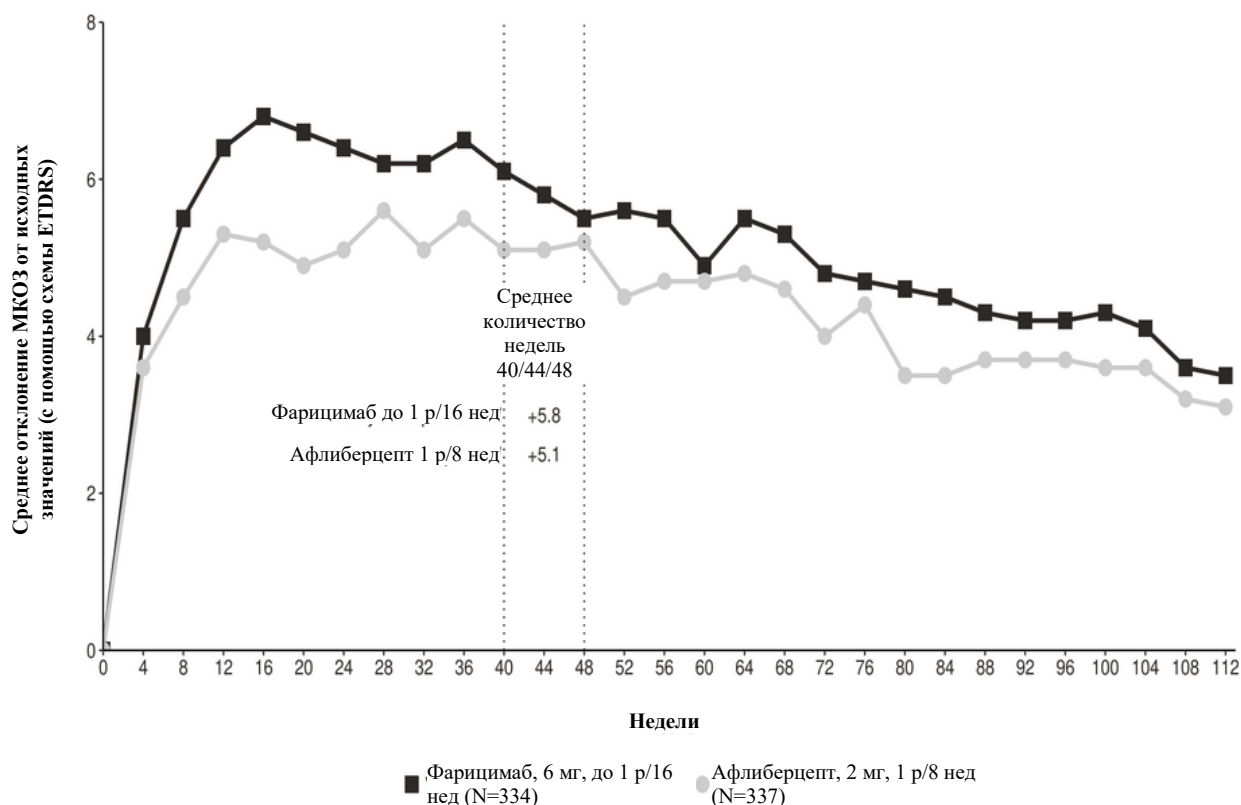
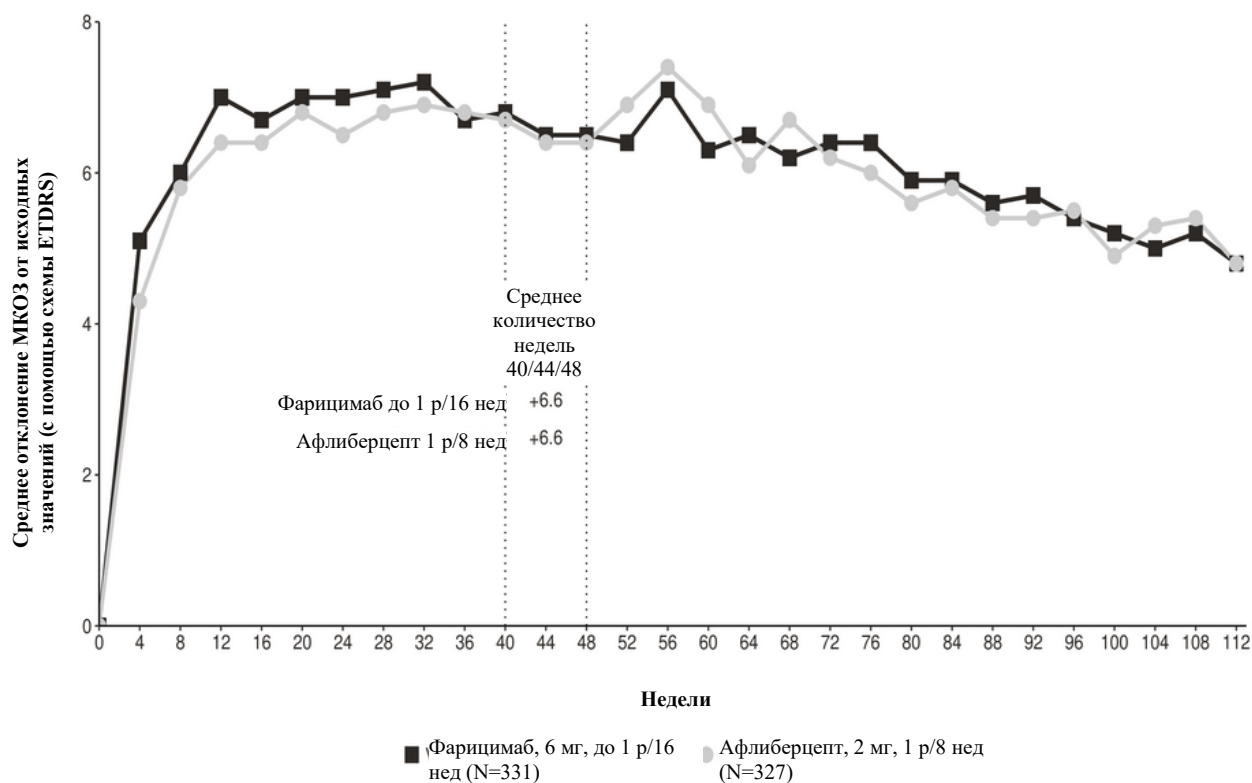


Рис. 2: Среднее отклонение остроты зрения от исходных значений до 112-й недели в исследовании LUCERNE



В обоих исследованиях TENAYA и LUCERNE улучшения МКОЗ и CST на 60-й неделе по сравнению с исходным уровнем были сопоставимы в двух группах лечения и соответствовали таковым на 48-й неделе.

На 60-й неделе 46% пациентов в исследованиях TENAYA и LUCERNE получали препарат Вабисмо 1 p/16 нед. Из них у 69% пациентов в обоих исследованиях сохранялся интервал введения 1 p/16 нед до 112-й недели без уменьшения интервала.

На 60-й неделе 80% и 78% пациентов в исследованиях TENAYA и LUCERNE, соответственно, получали препарат Вабисмо с интервалом введения ≥ 1 p/12 нед (1 p/16 нед или 1 p/12 нед). Из них у 67% и 75% пациентов, соответственно, сохранялся интервал введения ≥ 1 p/12 нед до 112-й недели без уменьшения интервала < 1 p/12 нед.

На 60-й неделе 33% пациентов в исследованиях TENAYA и LUCERNE получали препарат Вабисмо 1 p/12 нед. Из них у 3.2% и 0% пациентов в исследованиях TENAYA и LUCERNE, соответственно, сохранялся интервал введения 1 p/12 нед до 112-й недели.

На 60-й неделе 20% и 22% пациентов в исследованиях TENAYA и LUCERNE, соответственно, получали препарат Вабисмо с интервалом введения 1 p/8 нед. Из них у 34% и 30% пациентов в исследованиях TENAYA и LUCERNE, соответственно, сохранялся интервал введения 1 p/8 нед до 112-й недели.

Результаты оценки эффективности во всех оцениваемых подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, расы, исходной остроты зрения, типа поражения, размера поражения) в каждом исследовании и в объединенном анализе соответствовали результатам, полученным в общей популяции.

В обоих исследованиях при применении препарата Вабисмо до 1 p/16 нед были продемонстрированы клинически значимые улучшения в предварительно определенной конечной точке эффективности – среднему изменению по сравнению с исходным уровнем до 48-й недели по 25-бальной комплексной шкале Опросника оценки состояния зрения Национального института офтальмологии (NEI VFQ), что было сопоставимо с группой афлиберцепта 1 p/8 нед. Пациенты в группах препарата Вабисмо в исследованиях TENAYA и LUCERNE на 48-й неделе достигли улучшения по сравнению с исходным уровнем на ≥ 4 балла по 25-бальной комплексной шкале NEI VFQ.

Лечение ДМО

Безопасность и эффективность препарата Вабисмо у пациентов с ДМО оценивали в двух рандомизированных, многоцентровых, 2-х летних исследованиях не меньшей эффективности с двойной маскировкой и с активным препаратом сравнения (YOSEMITE и RHINE). В общей сложности в этих двух исследованиях участвовал 1891 пациент, из них 1622 пациента (86%) завершили участие в исследовании до 100-й недели. В общей сложности 1887 пациентов получали по крайней мере одну дозу до 56-й недели (1262 пациента в группе препарата Вабисмо). Возраст пациентов находился в диапазоне от 24 до 91 года, в среднем – 62.2 года. Общая популяция включала как пациентов, ранее не получавших лечения антителами к VEGF (78%), так и пациентов, которые до участия в исследовании получали терапию ингибитором VEGF (22%). В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения:

- препарат Вабисмо, 6 мг, 1 p/8 нед после введения первых 6 ежемесячных доз;
- препарат Вабисмо, 6 мг, до 1 p/16 нед, корректируемая доза, вводимая с интервалами в 4, 8, 12 или 16 недель после введения первых 4 ежемесячных доз;
- афлиберцепт, 2 мг, 1 p/8 нед после введения первых 5 ежемесячных доз.

В группе с корректируемой дозой до 1 p/16 нед дозировка соответствовала стандартному подходу «лечить и увеличивать интервал». Интервал введения может быть увеличен с шагом

4 недели или может быть уменьшен с шагом 4 или 8 недель на основе выбранных до начала лечения критериев эффективности терапии, основанных на данных оценки зрительных функций и анатомических параметров.

В обоих исследованиях была продемонстрирована эффективность в отношении первичной конечной точки, определяемой как изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем через 1 год (среднее значение на 48-й, 52-й и 56-й неделях), измеренное с помощью схемы ETDRS. В обоих исследованиях через 1 год лечения у пациентов, получавших препарат Вабисмо до 1 p/16 нед, отмечалось сопоставимое среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем, как и у пациентов, получавших афлиберцепт 1 p/8 нед; эти зрительные улучшения сохранялись в течение 2-го года лечения. Подробные результаты обоих исследований представлены в таблице 3, на рис. 3 и рис. 4 далее.

После введения первых четырех ежемесячных доз пациенты, рандомизированные в группу с корректируемой дозой препарата Вабисмо до 1 p/16 нед, могли получить в общей сложности от 6 до 21 инъекции к 96-й неделе. На 52-й неделе у 74% и 71% пациентов в группе с корректируемой дозой препарата Вабисмо до 1 p/16 нед был достигнут интервал введения 1 p/16 нед или 1 p/12 нед в исследовании YOSEMITE и RHINE соответственно (53% и 51% для 1 p/16 нед, 21% и 20% для 1 p/12 нед). Из них у 75% и 84% пациентов сохранялся интервал введения ≥ 1 p/12 нед без уменьшения интервала < 1 p/12 нед к 96-й неделе; среди пациентов с интервалом введения 1 p/16 нед на 52-й неделе у 70% и 82% пациентов сохранялся интервал введения 1 p/16 нед без снижения интервала к 96-й неделе в исследованиях YOSEMITE и RHINE соответственно. В обоих исследованиях на 96-й неделе 78% пациентов в группе с корректируемой дозой препарата Вабисмо до 1 p/16 нед достигли интервала введения 1 p/16 нед или 1 p/12 нед (60% и 64% пациентов получали препарат 1 p/16 нед, 18% и 14% пациентов получали препарат 1 p/12 нед). 4% и 6% пациентов перевели на интервал введения 1 p/8 нед, и у них оставался интервал введения ≤ 1 p/8 нед до 96-й недели; 3% и 5% пациентов получали препарат 1 p/4 нед до 96-й недели в исследованиях YOSEMITE и RHINE соответственно.

Подробные результаты анализов исследований YOSEMITE и RHINE представлены в таблице 3, на рис. 3 и рис. 4 ниже.

Таблица 3: Показатели эффективности на визитах первичных конечных точек 1-го года^a и 2-го года^b лечения в исследованиях YOSEMITE и RHINE

Показатели эффективности	YOSEMITE						RHINE					
	1 год			2 год			1 год			2 год		
	Вабисмо 1 p/8 нед N = 315	Вабисмо корректи руемая доза до 1 p/16 нед N = 313	Афлибер цепт 1 p/8 нед N = 312	Вабисмо 1 p/8 нед N = 315	Вабисмо корректир уемая доза до 1 p/16 нед N = 313	Афлиберце пт 1 p/8 нед N = 312	Вабисмо 1 p/8 нед N = 317	Вабисмо корректи руемая доза до 1 p/16 нед N = 319	Афлибер цепт 1 p/8 нед N = 315	Вабисмо 1 p/8 нед N = 317	Вабисмо корректиру емая доза до 1 p/16 нед N = 319	Афлиберце пт 1 p/8 нед N = 315
Среднее отклонение от исходных значений МКОЗ, измеренное с помощью схемы ETDRS (1 год: 97.5 % ДИ и 2 год: 95% ДИ)	10.7 (9.4; 12.0)	11.6 (10.3; 12.9)	10.9 (9.6; 12.2)	10.7 (9.4; 12.1)	10.7 (9.4; 12.1)	11.4 (10.0; 12.7)	11.8 (10.6; 13.0)	10.8 (9.6; 11.9)	10.3 (9.1; 11.4)	10.9 (9.5; 12.3)	10.1 (8.7; 11.5)	9.4 (7.9; 10.8)
Разница в среднем LS (1 год: 97.5% ДИ и 2 год: 95 % ДИ)	-0.2 (-2.0; 1.6)	0.7 (-1.1; 2.5)		-0.7 (-2.6; 1.2)	-0.7 (-2.5; 1.2)		1.5 (-0.1; 3.2)	0.5 (-1.1; 2.1)		1.5 (-0.5; 3.6)	0.7 (-1.3; 2.7)	
Доля пациентов с увеличением не менее чем на 15 букв от исходного уровня по результатам оценки МКОЗ (взвешенная доля по КМХ, 1 и 2 год: 95% ДИ)	29.2% (23.9%; 34.5%)	35.5% (30.1%; 40.9%)	31.8% (26.6%; 37.0%)	37.2% (31.4%; 42.9%)	38.2% (32.8%; 43.7%)	37.4% (31.7%; 43.0%)	33.8% (28.4%; 39.2%)	28.5% (23.6%; 33.3%)	30.3% (25.0%; 35.5%)	39.8% (34.0%; 45.6%)	31.1% (26.1%; 36.1%)	39.0% (33.2%; 44.8%)
Разница взвешенного % по КМХ (1 и 2 год: 95% ДИ)	-2.6% (-10.0%; 4.9 %)	3.5% (-4.0%; 11.1%)		-0.2% (-8.2%; 7.8%)	0.2% (-7.6%; 8.1%)		3.5% (-4.0%; 11.1%)	-2.0% (-9.1%; 5.2%)		0.8% (-7.4%; 9.0%)	-8% (-15.7%; -0.3%)	
Доля пациентов, избежавших снижения не менее чем на 15 букв от исходного уровня по результатам оценки МКОЗ (взвешенная доля по КМХ, 1 и 2 год: 95% ДИ)	98.1% (96.5%; 99.7%)	98.6% (97.2%; 100.0%)	98.9% (97.6%; 100.0%)	97.6% (95.7%; 99.5%)	97.8% (96.1%; 99.5%)	98.0% (96.2%; 99.7%)	98.9% (97.6%; 100.0%)	98.7% (97.4%; 100.0%)	98.6% (97.2%; 99.9%)	96.6% (94.4%; 98.8%)	96.8% (94.8%; 98.9%)	97.6% (95.7%; 99.5%)
Разница взвешенного % по КМХ (1 и 2 год: 95% ДИ)	-0.8%	-0.3%		-0.4%	-0.2%		0.3%	0.0%		-1.0%	-0.7%	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.03.2026 № 5236
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

	(-2.8%; 1.3%)	(-2.2%; 1.5%)		(-2.9%; 2.2%)	(-2.6%; 2.2%)		(-1.6%; 2.1%)	(-1.8%; 1.9%)	(-3.9%; 1.9%)	(-3.5%; 2.0%)	
--	------------------	------------------	--	------------------	------------------	--	------------------	------------------	------------------	------------------	--

^a Среднее значение на 48-й, 52-й, 56-й неделях; ^b Среднее значение на 92-й, 96-й, 100-й неделях

Примечание: взвешенный % по КМХ в группе афлиберцепта представлен для сравнения препарата Вабисмо (1 р/8 нед) и афлиберцепта, однако соответствующий взвешенный % КМХ для корректируемого сравнения препарата Вабисмо и афлиберцепта сходен с указанным выше.

Рис. 3: Среднее отклонение остроты зрения от исходного уровня до 2-го года лечения (неделя 100) в исследовании YOSEMITE

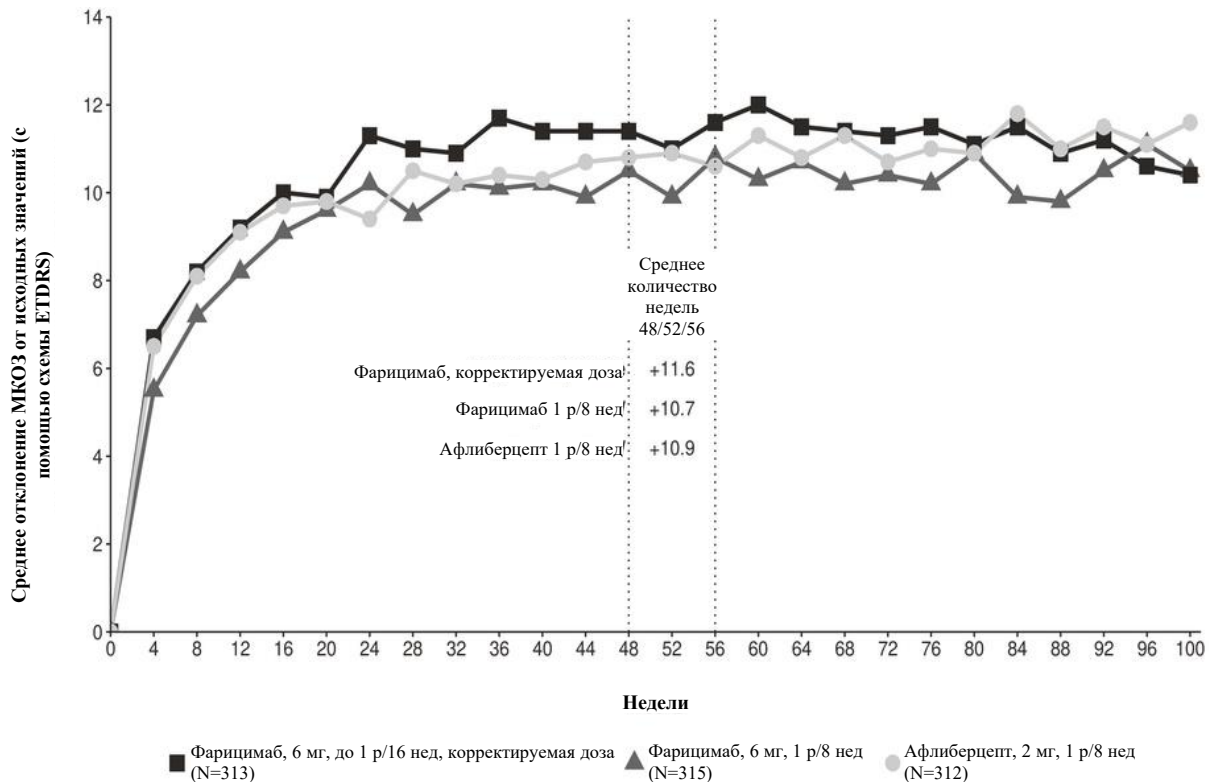
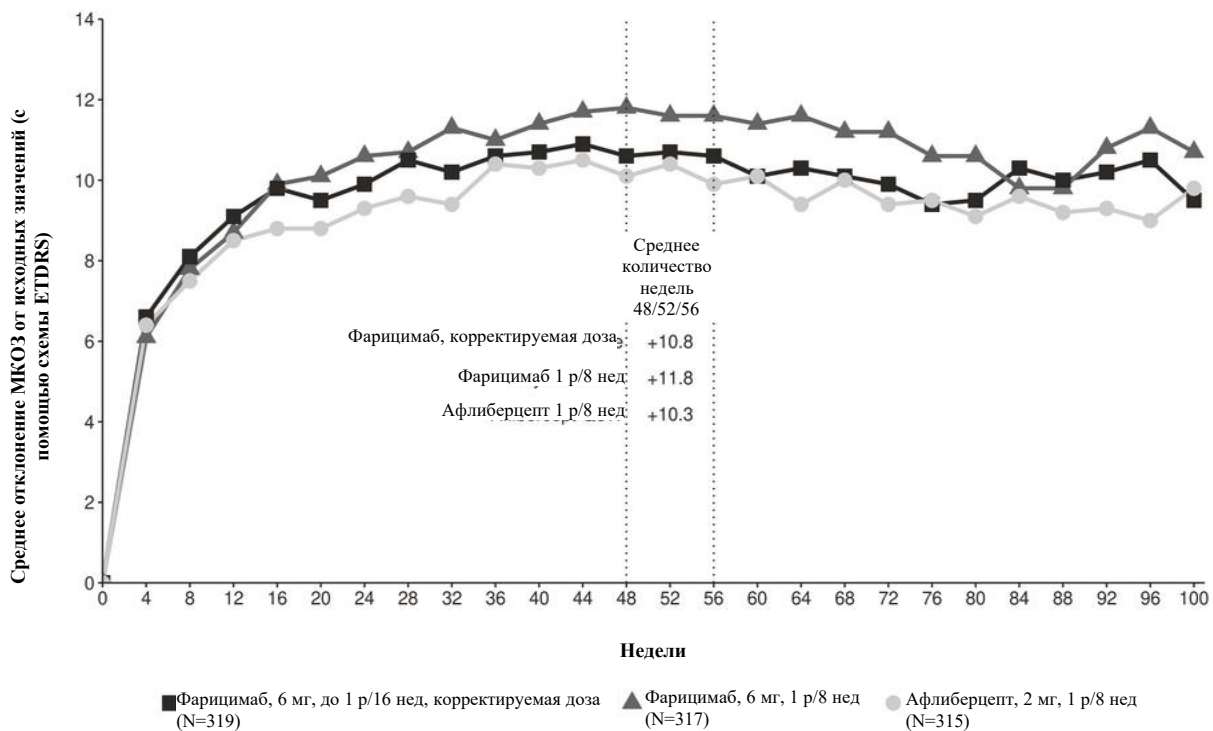


Рис. 4: Среднее отклонение остроты зрения от исходного уровня до 2-го года лечения (неделя 100) в исследовании RHINE



В каждом исследовании результаты оценки эффективности у пациентов, которые до участия в исследовании не получали лечения антителами к VEGF, и во всех других оцениваемых

подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, расы, исходного уровня HbA1c, исходной остроты зрения) соответствовали результатам в общей популяции.

В обоих исследованиях при применении препарата Вабисмо 1 р/8 нед и в корректируемой дозе до 1 р/16 нед были продемонстрированы улучшения в предварительно определенной конечной точке эффективности – среднему изменению по сравнению с исходным уровнем до 52-й недели по 25-бальной комплексной шкале NEI VFQ зрения вблизи, зрения вдаль и оценок вождения, что было сопоставимо с группой афлиберцепта 1 р/8 нед. Величина этих изменений соответствует увеличению на 15 букв по результатам оценки МКОЗ. При применении препарата Вабисмо 1 р/8 нед, препарата Вабисмо в корректируемой дозе 1 р/16 нед и афлиберцепта 1 р/8 нед у сходной доли пациентов происходило клинически значимое улучшение на ≥ 4 балла по сравнению с исходным уровнем на 52-й неделе по 25-бальной комплексной шкале NEI VFQ. Эти результаты сохранялись на 100-й неделе.

Дополнительным ключевым показателем эффективности в исследованиях ДМО было изменение от исходного уровня до 52-й недели по шкале тяжести диабетической ретинопатии в рамках исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS-DRSS). Из 1891 пациента, включенного в исследования YOSEMITE и RHINE, 708 и 720 пациентов подлежали оценке по конечным точкам ДР соответственно.

На исходном уровне баллы по шкале ETDRS-DRSS варьировали от 10 до 71.

У большинства пациентов (примерно 60%) на исходном уровне была непролиферативная ДР средней или тяжелой степени тяжести (DRSS 43/47/53).

На 52-й неделе в обоих исследованиях доля пациентов, у которых состояние улучшилось на ≥ 2 ступени по шкале ETDRS-DRSS, составила 43% и 46% в группах препарата Вабисмо 1 р/8 нед и препарата Вабисмо в корректируемой дозе до 1 р/16 нед по сравнению с 36% и 47% в группах афлиберцепта 1 р/8 нед в исследованиях YOSEMITE и RHINE соответственно. Результаты на 96-й неделе в обоих исследованиях составили от 43% до 54% в группах препарата Вабисмо 1 р/8 нед и препарата Вабисмо в корректируемой дозе до 1 р/16 нед по сравнению с 42% и 44% в группах афлиберцепта 1 р/8 нед в исследованиях YOSEMITE и RHINE соответственно.

В обоих исследованиях в группах лечения отмечали сопоставимые доли пациентов, у которых наблюдалось улучшение на ≥ 3 ступени по ETDRS-DRSS на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем, эти результаты сохранялись на 96-й неделе.

Результаты анализа улучшения на ≥ 2 ступени и ≥ 3 ступени по ETDRS-DRSS на 52-й и 96-й неделе по сравнению с исходным уровнем представлены в таблице 4 ниже.

Таблица 4: Доля пациентов, достигших на 52-й и 96-й неделе улучшения на ≥ 2 ступени и ≥ 3 ступени по ETDRS-DRSS по сравнению с исходным уровнем в исследованиях YOSEMITE и RHINE (оцениваемая популяция ДР)

	YOSEMITE						RHINE					
	52-я неделя			96-неделя			52-я неделя			96-неделя		
	Вабисмо 1 р/8 нед n = 237	Вабисмо коррект ируемая доза до 1 р/1 нед n = 242	Афлиберц епт 1 р/8 нед n = 229	Вабисмо 1 р/8 нед n = 220	Вабисмо корректи руемая доза до 1 р/16 нед n = 234	Афлиберц епт 1 р/8 нед n = 221	Вабисмо 1 р/8 нед n = 231	Вабисмо коррект ируемая доза до 1 р/16 нед n = 251	Афлиберц епт 1 р/8 нед n = 238	Вабисмо 1 р/8 нед n = 214	Вабисмо коррект ируемая доза до 1 р/16 нед n = 228	Афлиберц епт 1 р/8 нед n = 203
Доля пациентов с улучшением на ≥ 2 ступени по ETDRS-DRSS по сравнению с исходным уровнем (взвешенная доля по КМХ)	46.0%	42.5%	35.8%	51.4%	42.8%	42.2%	44.2%	43.7%	46.8%	53.5%	44.3%	43.8%
Взвешенная разность (1 год: 97.5%ДИ и 2 год: 95% ДИ)	10.2% (0.3%; 20.0%)	6.1% (-3.6%; 15.8%)		9.1% (0.0%; 18.2%)	0.0% (-8.9%; 8.9%)		-2.6% (-12.6%; 7.4%)	-3.5% (-13.4%; 6.3%)		9.7% (0.4%; 19.1%)	0.3% (-8.9%; 9.5%)	
Доля пациентов с улучшением на ≥ 3 ступени по ETDRS-DRSS по сравнению с исходным уровнем (взвешенная доля по КМХ)	16.8%	15.5%	14.7%	22.4%	14.6%	20.9%	16.7%	18.9%	19.4%	25.1%	19.3%	21.8%
Взвешенная разность (1 и 2 год: 95% ДИ)	2.1% (-4.3%; 8.6%)	0.6% (-5.8%; 6.9%)		1.5% (-6.0%; 9.0%)	-6.7% (-13.6%; 0.1%)		-0.2% (-5.8%; 5.3%)	-1.1% (-8.0%; 5.9%)		3.3% (-4.6%; 11.3%)	-2.7% (-10.2%; 4.8%)	

Примечание: взвешенный % по КМХ в группе афлиберцепта представлен для сравнения препарата Вабисмо (1 р/8 нед) и афлиберцепта, однако соответствующий взвешенный % КМХ для корректируемого сравнения препарата Вабисмо и афлиберцепта сходен с указанным выше.

В исследованиях YOSEMITE и RHINE доли пациентов с новым диагнозом «пролиферативная ДР» (определенным как 61 балл или более по шкале по ETDRS-DRSS) от исходного уровня до 96-й недели были сопоставимы между пациентами в каждой группе лечения.

В течение 2-х летней продолжительности исследований практически никому из пациентов не потребовалась витректомия (от 0 до 4 в каждой группе) или панретиальная фотокоагуляция (ПРФ) (от 1 до 2 в каждой группе).

Эффекты лечения ДР в оцениваемой подгруппе пациентов, которые до участия в исследовании не получали лечения антителами к VEGF, были сопоставимы с эффектами, наблюдаемыми в общей популяции оцениваемых пациентов с ДР.

Эффекты лечения в оцениваемых подгруппах (например, в зависимости от возраста, пола, расы, исходного уровня HbA1c, исходной остроты зрения) в каждом исследовании в целом соответствовали результатам в общей популяции.

Эффекты лечения в подгруппах в зависимости от степени тяжести ДР на исходном уровне различались; среди пациентов с непролиферативной ДР средней или тяжелой степени тяжести было продемонстрировано наибольшее улучшение на ≥ 2 ступени по DRSS, причем улучшение было достигнуто примерно у 90% пациентов. Эти результаты были сопоставимы между группами исследования и сопоставимы в общей популяции и в популяции пациентов, ранее не получавших лечения антителами к VEGF.

Лечение макулярного отека сетчатки вследствие ОВС

Безопасность и эффективность препарата Вабисмо у пациентов с макулярным отеком на фоне ОВВС или ОЦВС/ГВО оценивали в ходе двух рандомизированных, многоцентровых, двойных слепых 72-недельных исследований (BALATON и COMINO). Данные, полученные при использовании активного препарата сравнения, доступны до 6-го месяца.

В общей сложности в два исследования были включены 1282 пациента (553 в исследовании BALATON и 729 в исследовании COMINO), при этом 1276 пациентов получили не менее одной дозы препарата в период до 24-й недели (641 пациент получал препарат Вабисмо).

В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения:

- препарат Вабисмо, 6 мг, 1 р/4 нед, 6 доз;
- афлиберцепт, 2 мг, 1 р/4 нед, 6 доз.

После шести первых ежемесячных доз пациенты, первоначально рандомизированные в группу афлиберцепта 2 мг, перешли в группу препарата Вабисмо 6 мг и могли получать препарат с корректируемым режим дозирования до 1 р/16 нед, при котором интервал введения можно было увеличивать с шагом в 4 недели до 1 р/16 нед или снижать на 4, 8 или 12 неделе на основе выбранных до начала лечения критериев эффективности терапии, основанных на данных оценки зрительных функций и анатомических параметров.

В обоих исследованиях была продемонстрирована эффективность по первичной конечной точке, отклонении показателя МКОЗ на 24-й неделе относительно исходного уровня, оцениваемом по буквенной диаграмме ETDRS. В обоих исследованиях у пациентов в группе применения препарата Вабисмо 1 р/4 нед среднее отклонение показателя МКОЗ на 24-й неделе от исходного уровня было не менее выраженным, чем у пациентов, получавших афлиберцепт 1 р/4 нед, при этом улучшения показателей зрения сохранялись до 72-й недели, когда пациентов переводили на препарат Вабисмо с корректируемым режимом дозирования до 1 р/16 нед.

В обоих исследованиях на 24-й неделе у пациентов в группе препарата Вабисмо 1 р/4 нед было отмечено улучшение по заранее заданной конечной точке эффективности, отклонению общего балла NEI VFQ-25 на 24-й неделе относительно исходного уровня, которое было сопоставимым с таковым в группе применения афлиберцепта 1 р/4 нед. На фоне терапии препаратом Вабисмо 1 р/4 нед также были продемонстрированы улучшения по заранее заданной конечной точке эффективности, отклонению значений для зрения вблизи и зрения вдаль по шкале NEI VFQ-25 на 24-й неделе относительно исходного уровня. Улучшения были сопоставимыми с улучшениями в группе лечения афлиберцепта 1 р/4 нед. Такие результаты сохранялись до 72-й недели, когда пациентов переводили на лечение препаратом Вабисмо с корректируемым режимом дозирования до 1 р/16 нед.

В период с 24-й по 68-ю неделю 81.5% и 74.0% пациентов в группе лечения препаратом Вабисмо 6 мг с корректируемым режимом дозирования до 1 р/16 нед получали препарат 1 р/16 нед или 1 р/12 нед в ходе исследований BALATON и COMINO соответственно. Из них 72.1% и 61.6% пациентов завершили не менее одного цикла терапии 1 р/12 нед и поддерживали интервал дозирования 1 р/16 нед или 1 р/12 нед без сокращения интервала ниже 1 р/12 нед до 68-й недели в исследованиях BALATON и COMINO соответственно; 1.2% и 2.5% пациентов получали лечение только 1 р/4 нед до 68-й недели в исследованиях BALATON и COMINO соответственно.

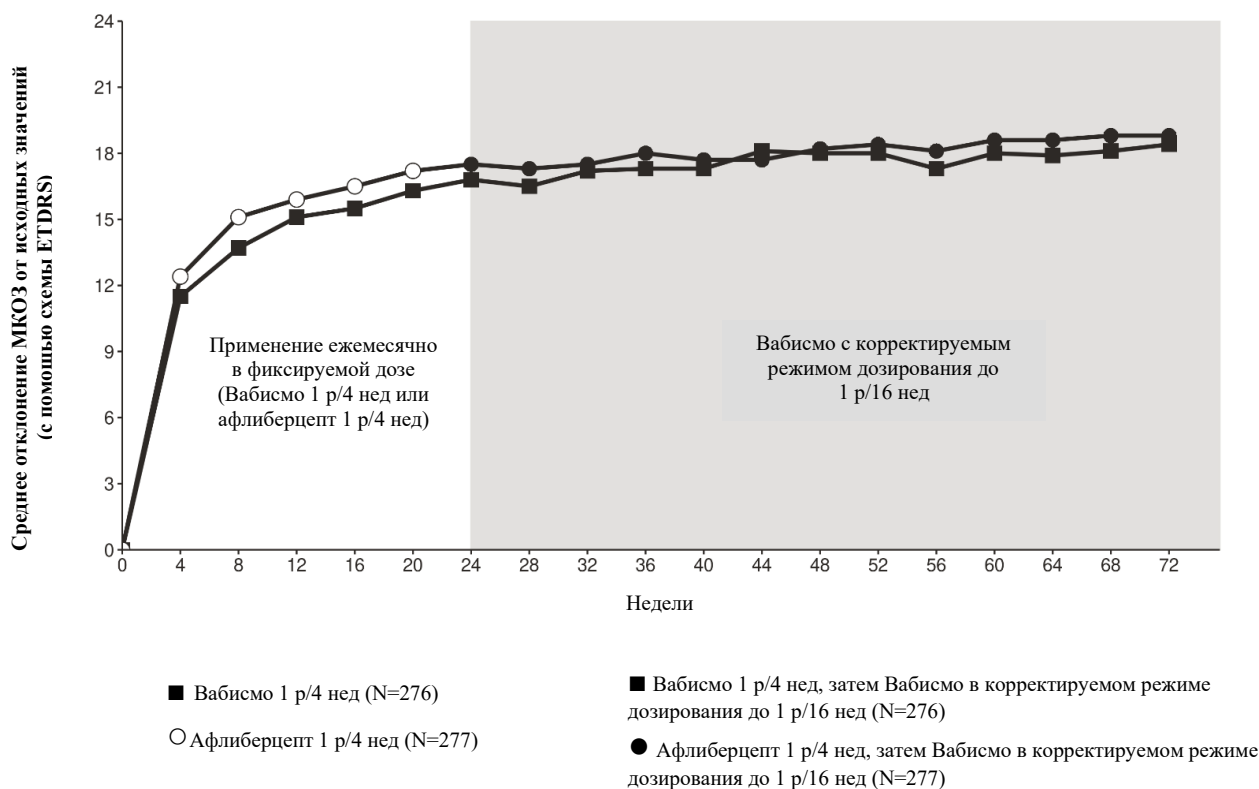
Подробные результаты обоих исследований показаны в таблице 5, на рис. 7 и рис. 8 далее.

Таблица 5: Показатели эффективности на визитах оценки первичной конечной точки на 24-й неделе и в конце исследований BALATON и COMINO

Показатели эффективности	BALATON				COMINO			
	24 недели		72 недели ^a		24 недели		72 недели ^a	
	Вабисмо N = 276	Афлиберцепт N = 277	Вабисмо 1 р/4 нед в сравнении с Вабисмо, корректируемый режим N = 276	Афлиберцепт 1 р/4 нед в сравнении с Вабисмо, корректируемый режим N = 277	Вабисмо N = 366	Афлиберцепт N = 363	Вабисмо 1 р/4 нед в сравнении с Вабисмо, корректируемый режим N = 366	Афлиберцепт 1 р/4 нед в сравнении с Вабисмо, корректируемый режим N = 363
Среднее отклонение показателя МКОЗ от исходного уровня, измеренное с помощью буквенной диаграммы ETDRS (95% ДИ)	16.9 (15.7, 18.1)	17.5 (16.3, 18.6)	18.1 (16.9, 19.4)	18.8 (17.5, 20.0)	16.9 (15.4, 18.3)	17.3 (15.9, 18.8)	16.9 (15.2, 18.6)	17.1 (15.4, 18.8)
Разница средних значений, рассчитанных по методу LS (95% ДИ)	-0.6 (-2.2, 1.1)				-0.4 (-2.5, 1.6)			
Доля пациентов с увеличением на ≥15 букв от исходного уровня (взвешенная доля по КМХ, 95% ДИ)	56.1% (50.4%, 61.9%)	60.4% (54.7%, 66.0%)	61.5% (56.0%, 67.0%)	65.8% (60.3%, 71.2%)	56.6% (51.7%, 61.5%)	58.1% (53.3%, 62.9%)	57.6% (52.8%, 62.5%)	59.5% (54.7%, 64.3%)
Разница взвешенного % по КМХ (95% ДИ)	-4.3% (-12.3%, 3.8%)				-1.5% (-8.4%, 5.3%)			

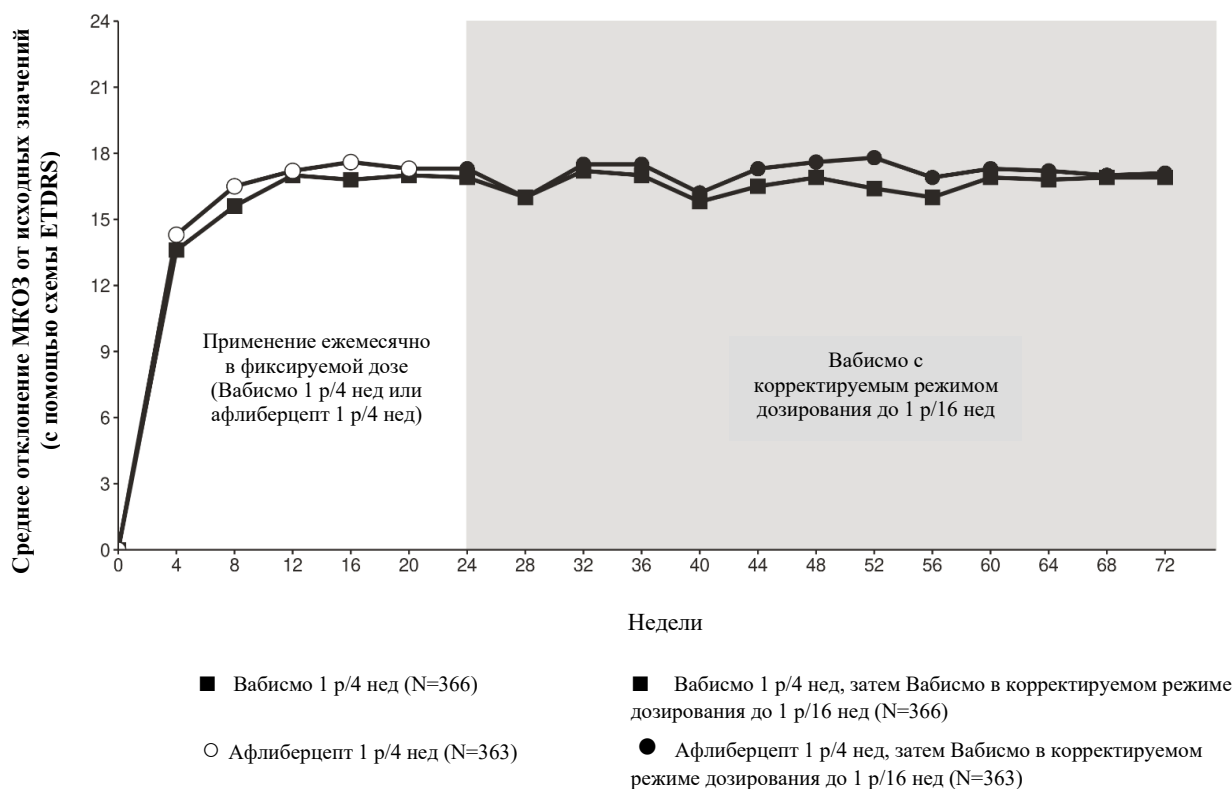
^aСреднее значение на неделях 64, 68, 72

Рис. 7. Среднее отклонение остроты зрения от исходных значений до 72-й недели в исследовании BALATON



Лечение препаратом ВАБИСМО 6 мг в корректируемом режиме до 1 р/16 нед начинали на 24-й неделе, хотя не все пациенты получили препарат ВАБИСМО на 24-й неделе.

Рис. 8. Среднее отклонение остроты зрения от исходных значений до 72-й недели в исследовании COMINO



Лечение препаратом ВАБИСМО 6 мг в корректируемом режиме до 1 р/16 нед начинали на 24-й неделе, хотя не все пациенты получили препарат ВАБИСМО на 24-й неделе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат Вабисмо вводится путем внутриглазной инъекции для оказания местного воздействия на глаз. Клинических исследований других путей введения не проводили.

На основании анализа популяционной фармакокинетики (включая пациентов с нВМД и ДМО, N = 2246) максимальная концентрация свободного (несвязанного с VEGF-A и Ang-2) фарицимаба в плазме крови ($C_{\max}$) по оценкам достигается примерно через 2 дня после введения. У пациентов с нВМД и ДМО средняя ($\pm$ CO) $C_{\max}$ в плазме крови по оценкам составляет 0.23 (0.07) мкг/мл и 0.22 (0.07) мкг/мл соответственно.

Предполагается, что после повторных введений средние минимальные концентрации свободного фарицимаба в плазме крови составят 0.002–0.003 мкг/мл при введении 1 р/8 нед.

В диапазоне доз 0.5–6 мг фарицимаб демонстрировал пропорциональную дозе фармакокинетику (на основании $C_{\max}$ и площади под кривой «концентрация-время»). Накопления фарицимаба в стекловидном теле или в плазме крови после ежемесячного введения не наблюдалось.

Фармакокинетический анализ у пациентов с нВМД, ДМО и макулярным отеком вследствие ОВС (N=2977) показал, что фармакокинетика фарицимаба у пациентов нВМД, ДМО и макулярным отеком вследствие ОВС сопоставима.

Распределение

Максимальные концентрации свободного фарицимаба в плазме крови, по прогнозам, будут примерно в 600 и 6000 раз ниже, чем в водянистой влаге и стекловидной влаге соответственно, и ниже аффинности связывания с VEGF и Ang-2. Следовательно, системные фармакодинамические эффекты маловероятны, что дополнительно подтверждается отсутствием значительных изменений концентрации свободного VEGF и Ang-2 в плазме крови после лечения фарицимабом в клинических исследованиях.

Анализ популяционной фармакокинетики продемонстрировал влияние возраста и массы тела на фармакокинетику фарицимаба в глазу или системную фармакокинетику соответственно. Оба эффекта не считались клинически значимыми; коррекция дозы не требуется.

В плазме крови не отмечалось существенного снижения концентраций Ang-2 или VEGF-A.

Биотрансформация

Метаболизм фарицимаба напрямую не изучался, поскольку моноклональные антитела выводятся преимущественно за счет катаболизма.

Элиминация

Расчетный средний кажущийся системный период полувыведения фарицимаба после внутриглазного введения составляет приблизительно 7.5 дней.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В шести клинических исследованиях III фазы ~58% (1496/2571) пациентов, рандомизированных в группу лечения препаратом Вабисмо, были в возрасте ≥ 65 лет. Анализ популяционной фармакокинетики показал влияние возраста на фармакокинетику фарицимаба. Это влияние не считается клинически значимым.

Почечная недостаточность

Формального фармакокинетического исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью не проводили.

Печеночная недостаточность

Формального фармакокинетического исследования с участием пациентов с печеночной недостаточностью не проводили.

Прочее

Системная фармакокинетика препарата Вабисмо не зависит от расы. Не было показано клинически значимого влияния пола на системную фармакокинетику препарата Вабисмо.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Вабисмо у детей и подростков не установлены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Исследования канцерогенности с целью определения канцерогенного потенциала препарата Вабисмо не проводились.

Генотоксичность

Исследования с целью определения мутагенного потенциала препарата Вабисмо не проводились.

Нарушение фертильности

В то время как компоненты антител к VEGF и к Ang2 могут нести потенциальный теоретический риск для репродуктивной функции, основанный на механизме действия, системная экспозиция вследствие внутриглазного введения позволяет предположить, что этот риск может быть незначительно мал. В 6-месячном исследовании препарата Вабисмо у яванских макак влияния на фертильность не наблюдалось.

Репродуктивная токсичность

Было продемонстрировано, что ингибирование VEGF вызывает пороки развития, резорбцию эмбриона и плода и снижение массы плода. Было продемонстрировано, что ингибирование VEGF также влияет на развитие фолликулов, функцию желтого тела и фертильность. Специальные исследования, посвященные влиянию ингибирования Ang-2 на беременность, отсутствуют. На основании доклинической информации ингибирование Ang-2 может приводить к эффектам, сравнимым с ингибированием VEGF. Системная экспозиция после введения в глаз препарата Вабисмо очень низка.

В 6-месячном исследовании препарата Вабисмо у яванских макак влияния на репродуктивные органы не наблюдалось. В исследовании эмбриофетального развития, проведенном на беременных самках яванских макак, которым вводили 5 еженедельных внутривенных инъекций препарата Вабисмо, начиная с 20-го дня беременности в дозе 1 мг/кг или 3 мг/кг, не наблюдалось влияния на течение беременности или на плод. У обезьян при максимальной дозе, не вызывающей наблюдаемых нежелательных эффектов (доза 3 мг/кг), экспозиция в сыворотке крови (C_{max}) была более чем в 500 раз выше, чем у человека при дозе 6 мг при внутриглазном введении один раз в 4 недели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

Уксусная кислота 30%

L-метионин
Натрия хлорид
D-сахароза
Полисорбат 20
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года 6 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

Не встряхивать.

Перед применением невскрытый флакон препарата Вабисмо может оставаться при комнатной температуре от 20 до 25 °С до 24 часов.

Следует убедиться, что инъекция вводится сразу после приготовления дозы.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28.8 мг/0.24 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с 1 иглой с фильтром и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Подготовка к введению препарата

Препарат Вабисмо представляет собой стерильную, не содержащую консервантов, жидкость от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветной до коричневатого-желтого цвета.

Не встряхивать.

Флакон содержит больше рекомендуемой дозы 6 мг. Объем заполнения флакона (0.24 мл) не следует использовать полностью. Избыточный объем должен быть утилизирован перед проведением инъекции. Инъекция всего объема флакона приводит к передозировке. Инъекционная доза должна быть установлена на отметке 0.05 мл, что соответствует 6 мг фарицимаба.

После извлечения из холодильника и перед введением флакон с препаратом Вабисмо следует визуально осмотреть. Если видны частицы, помутнение или изменение цвета, флакон использовать нельзя.

Содержимое флакона является стерильным и предназначено только для однократного введения. Не применяйте препарат, если какой-либо компонент упаковки, флакон и/или игла с фильтром повреждены, вскрыты или истек срок годности.

При подготовке препарата Вабисмо к введению всегда необходимо соблюдать надлежащие правила асептики.

Указания по введению

Указания по введению представлены в разделе 4.2.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

- иглы и шприцы никогда нельзя использовать повторно;
- использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzachstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001664)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Вабисмо доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).