

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

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулина G2 λ (IgG2 λ), продуцируемое в клетках яичников китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК, действие которого направлено против тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP). Молекулярная масса тезепелумаба приблизительно равна 147 кДа.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: тезепелумаб.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

Каждый шприц объемом 1,91 мл содержит 210 мг тезепелумаба (110 мг/мл).

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

Каждая шприц-ручка объемом 1,91 мл содержит 210 мг тезепелумаба (110 мг/мл).

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.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

От прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

От прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Бронхиальная астма

Препарат ТЕЗСПИРЕ показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в возрасте 12 лет и старше.

Хронический риносинусит с назальными полипами

Препарат ТЕЗСПИРЕ показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Бронхиальная астма

Взрослые и подростки (в возрасте 12 лет и старше)

Рекомендуемая доза препарата ТЕЗСПИРЕ составляет 210 мг. Препарат необходимо вводить в виде подкожной инъекции один раз в 4 недели. Имеющиеся данные о применении препарата ТЕЗСПИРЕ у подростков в возрасте 12–17 лет представлены в разделе 5.1.

Хронический риносинусит с назальными полипами

Рекомендуемая доза препарата ТЕЗСПИРЕ для взрослых пациентов составляет 210 мг. Препарат необходимо вводить в виде подкожной инъекции один раз в 4 недели.

Пропущенная доза

Если доза препарата пропущена, следует ввести ее как можно скорее. После этого пациент может возобновить применение препарата в обычный запланированный день инъекции. Если время введения следующей дозы уже подошло, следует ввести ее, как и планировалось.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Нарушение функции почек и печени

Пациентам с нарушением функции почек или печени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ТЕЗСПИРЕ при бронхиальной астме у детей до 12 лет не были установлены.

Безопасность и эффективность препарата ТЕЗСПИРЕ при хроническом риносинусите с назальными полипами у детей до 18 лет не были установлены.

Способ применения

Препарат ТЕЗСПИРЕ вводится в виде подкожной инъекции.

После обучения технике подкожной инъекции пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, может самостоятельно вводить препарат ТЕЗСПИРЕ. Следует обеспечить надлежащее обучение пациентов и/или лиц, осуществляющих уход за пациентами, подготовке и введению препарата ТЕЗСПИРЕ перед использованием в соответствии с «Инструкцией по использованию препарата».

Препарат ТЕЗСПИРЕ следует вводить в область бедра или живота, кроме области диаметром 5 см вокруг пупка. Если инъекцию выполняет медицинский работник или лицо, осуществляющее уход за пациентом, препарат может быть введен в область плеча. Если пациент выполняет инъекцию самостоятельно, препарат не рекомендуется самостоятельно вводить в область плеча. Препарат ТЕЗСПИРЕ не следует вводить в участки с болезненной и поврежденной кожей, в область гематомы, покраснения или уплотнения. Для каждой последующей инъекции рекомендуется менять место инъекции. См. раздел 6.6.

4.3. Противопоказания

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

Возраст младше 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой.

Возраст младше 18 лет для пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Препарат ТЕЗСПИРЕ не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы.

Следует информировать пациентов о необходимости обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии бронхиальная астма остается неконтролируемой или отмечается ухудшение течения заболевания.

После начала терапии препаратом ТЕЗСПИРЕ не следует резко отменять глюкокортикостероиды. При необходимости снижение дозы глюкокортикостероидов следует проводить поэтапно и под наблюдением врача.

Реакции гиперчувствительности

После введения препарата ТЕЗСПИРЕ могут возникать реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, сыпь) (см. раздел 4.8). Эти реакции могут развиваться в течение нескольких часов после введения препарата, однако, в некоторых случаях реакции развиваются позже (спустя несколько дней).

В случае развития реакции гиперчувствительности следует начать соответствующее лечение согласно клиническим показаниям.

Паразитарные инфекции (гельминтозы)

TSLP может принимать участие в развитии иммунологической реакции организма в ответ на некоторые глистные инфекции. Пациенты с гельминтозами были исключены из клинических исследований. Неизвестно, может ли препарат ТЕЗСПИРЕ влиять на реакцию организма на гельминтоз.

Перед началом терапии препаратом ТЕЗСПИРЕ необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если глистная инвазия развилась на фоне применения препарата ТЕЗСПИРЕ, и пациент не отвечает на применение противогельминтных средств, следует прекратить лечение препаратом ТЕЗСПИРЕ до разрешения инфекции.

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 210 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились. См. раздел 5.2.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном в параллельных группах, включавшем 70 пациентов в возрасте от 12 лет до 21 года со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, лечение тезепелумабом не повлияло на гуморальный иммунный ответ, индуцированный сезонной вакцинацией четырехвалентной противогриппозной вакциной.

Следует избегать применения живых аттенуированных вакцин у пациентов, получающих препарат ТЕЗСПИРЕ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении препарата при беременности в клинических исследованиях недостаточно для информирования о рисках, связанных с применением препарата.

В исследовании пренатального и постнатального развития, проведенном на яванских макаках, после внутривенного введения тезепелумаба в дозе до 300 мг/кг/неделю с ранних сроков гестации до родов не выявлено неблагоприятного воздействия на здоровье матери, исход беременности, развитие эмбриона и плода или неонатальное развитие (см. раздел 5.3).

Человеческие антитела IgG, такие как тезепелумаб, проникают через плацентарный барьер; поэтому препарат ТЕЗСПИРЕ может поступать от матери к развивающемуся плоду.

Рекомендуется не применять препарат ТЕЗСПИРЕ при беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли тезепелумаб с грудным молоком человека. Однако известно, что антитела IgG присутствуют в грудном молоке человека. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/приостановлении применения препарата ТЕЗСПИРЕ, принимая во внимание пользу грудного вскармливания и риск продолжения грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных не отмечено неблагоприятного воздействия терапии тезепелумабом на фертильность (см. раздел 5.3).

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Бронхиальная астма

В клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями во время лечения были артралгия и фарингит.

В трех рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях продолжительностью от 48 до 52 недель (PATHWAY, NAVIGATOR и SOURCE) 739 пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой получили, как минимум, одну дозу препарата ТЕЗСПИРЕ. Объединенная популяция для определения профиля безопасности препарата состояла из 665 взрослых и подростков, получивших, как минимум, одну дозу препарата ТЕЗСПИРЕ в ходе двух плацебо-контролируемых клинических исследований продолжительностью 52 недели (исследования PATHWAY и NAVIGATOR). Нежелательные реакции при применении тезепелумаба, наблюдавшиеся в исследовании SOURCE, были аналогичны объединенной популяции для определения профиля безопасности исследований PATHWAY и NAVIGATOR.

Хронический риносинусит с назальными полипами

В клиническом исследовании у пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами наиболее часто отмечаемой нежелательной реакцией во время лечения был фарингит.

Профиль безопасности препарата ТЕЗСПИРЕ в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании WAYPOINT продолжительностью 52 недели у 203 пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами, в целом, был схож с установленным профилем безопасности препарата ТЕЗСПИРЕ. Частота нежелательных реакций была схожа с таковой при бронхиальной астме. Дополнительных нежелательных реакций выявлено не было.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции распределены по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Внутри каждого класса предпочтительные термины представлены в порядке убывания частоты, а затем в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в клинических исследованиях

Системно-органный класс MedDRA	Термин MedDRA	Частота
Инфекции и инвазии	Фарингит ¹	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь ²	Часто

Системно-органный класс MedDRA	Термин MedDRA	Частота
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Артралгия	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакция в месте введения	Часто

¹ Фарингит включал в себя следующие предпочтительные термины: фарингит, бактериальный фарингит, стрептококковый фарингит и вирусный фарингит.

² Сыпь включала в себя следующие предпочтительные термины: сыпь, зудящая сыпь, эритематозная сыпь, макуло-папулезная сыпь, макулезная сыпь.

Резюме пострегистрационных данных

В ходе пострегистрационного применения препарата ТЕЗСПИРЕ были выявлены нижеуказанные нежелательные реакции. Достоверно определить частоту, как правило, не представляется возможным, поскольку сообщения о таких реакциях поступают спонтанно из неопределенной по численности популяции. Поэтому частота таких нежелательных реакций определяется как «частота неизвестна» (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные при пострегистрационном применении

Системно-органный класс MedDRA	Термин MedDRA
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилаксия

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте введения

В объединенной популяции пациентов с бронхиальной астмой для оценки профиля безопасности реакции в месте введения (такие как эритема в месте введения, отечность в месте введения, боль в месте введения) возникали с частотой 3,8% у пациентов, получавших тезепелумаб 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели, по сравнению с 3,1% у пациентов в группе плацебо.

Долгосрочная безопасность

В долгосрочном расширенном исследовании (исследование DESTINATION), проведенном с участием пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, 839 пациентов из исследований NAVIGATOR и SOURCE получали тезепелумаб в дозе 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели в

общей сложности в течение 104 недель. Профиль безопасности в ходе долгосрочного расширенного исследования в целом соответствовал установленному профилю безопасности тезепелумаба.

Дети

Профиль безопасности у подростков с бронхиальной астмой в целом был схожим с таковым в общей популяции исследования.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242 00 29

Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

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

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях пациенты с бронхиальной астмой получали препарат в дозах до

280 мг подкожно 1 раз в 2 недели и в дозах до 700 мг внутривенно 1 раз в 4 недели, при этом признаков дозозависимой токсичности не наблюдалось.

Лечение

Специфическое лечение передозировки тезепелумаба отсутствует. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию с наблюдением за состоянием пациента при необходимости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие системные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Код АТХ: R03DX11

Механизм действия

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2λ) к TSLP, которое с высоким сродством связывается с TSLP человека и предотвращает его взаимодействие с гетеродимерным TSLP рецептором. TSLP, цитокин из эпителиальных клеток, занимает верхнее положение в каскадах воспалительных реакций и играет ключевую роль в инициировании и сохранении воспаления дыхательных путей и слизистой оболочки при бронхиальной астме и хроническом риносинусите с назальными полипами. TSLP регулирует иммунитет, обеспечиваемый эпителием, воздействуя на дендритные клетки и другие клетки, отвечающие за врожденный и приобретенный иммунитет, и индуцирует дальнейшее развитие воспалительных процессов и бронхиальную гиперреактивность. Также было показано, что TSLP оказывает косвенное влияние на структурные клетки дыхательных путей (например, фибробласты и клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей). В дыхательных путях пациентов с бронхиальной астмой и ткани назальных полипов определяется повышенное содержание как мРНК TSLP, так и самого TSLP. При бронхиальной астме и хроническом риносинусите с назальными полипами TSLP вырабатывается под воздействием аллергических и неаллергических триггеров. Блокирование TSLP тезепелумабом снижает уровень широкого спектра биомаркеров и цитокинов, связанных с развитием воспаления (например, эозинофилов в крови, IgE, FeNO, ИЛ-5 и ИЛ-13).

Фармакодинамические эффекты

В исследовании I фазы с провокацией ингаляцией аллергена у пациентов с легкой аллергической бронхиальной астмой внутривенное введение тезепелумаба 700 мг 1 раз в 4 недели (всего 3 дозы) (n=16) подавляло вызванное ингаляцией аллергена повышение количества эозинофилов в крови и мокроте, а также FeNO по сравнению с плацебо (n=15), и

снижало как поздний, так и ранний астматический ответ после провокации аллергеном.

В исследовании NAVIGATOR подкожное введение тезепелумаба 210 мг 1 раз в 4 недели (n=528) снижало уровень биомаркеров воспаления и цитокинов относительно исходного уровня по сравнению с плацебо (n=531) с началом эффекта через 2 недели и устойчивым снижением количества эозинофилов в крови, FeNO, концентрации ИЛ-5 и ИЛ-13 в сыворотке крови до 52 недель. Тезепелумаб вызывал нарастающее снижение концентрации общего IgE в сыворотке крови, при этом его концентрация продолжала снижаться в течение 52 недель лечения. Аналогичные эффекты наблюдались в исследовании PATHWAY.

В долгосрочном расширенном исследовании (исследование DESTINATION) у пациентов, получавших тезепелумаб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, вплоть до 104-й недели сохранялось снижение количества эозинофилов в крови, FeNO, а также прогрессирующее снижение уровней общего IgE вплоть до 64-й недели с последующим устойчивым снижением вплоть до 104-й недели (см. раздел 5.1).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом механистическом исследовании II фазы в параллельных группах продолжительностью 28 недель оценивали влияние тезепелумаба 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели на воспаление дыхательных путей у взрослых пациентов (n=116) с неадекватно контролируемой бронхиальной астмой средней и тяжелой степени. Тезепелумаб снижал количество эозинофилов в подслизистом слое на 89% (отношение рисков в конце лечения к исходному уровню: 0,11 [90% ДИ 0,06, 0,21]) по сравнению со снижением на 25% при применении плацебо (0,75 [90% ДИ 0,41, 1,38]). Снижение отмечалось независимо от исходного уровня эозинофилов в крови, FeNO, ИЛ-5 в сыворотке крови, ИЛ-13 в сыворотке крови и аллергического статуса (определяемого по круглогодичному аэроаллерген-специфическому IgE).

В клиническом исследовании WAYPOINT (n=203) применение тезепелумаба в дозе 210 мг в виде подкожных инъекций один раз в 4 недели привело к снижению уровня биомаркеров воспаления (количество эозинофилов в крови, FeNO (у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой) и концентрации IgE в сыворотке крови), что соответствовало снижению уровня биомаркеров, отмеченному в исследовании NAVIGATOR.

Иммуногенность

В исследовании NAVIGATOR у пациентов с бронхиальной астмой антитела к препарату были обнаружены в любой момент времени у 26 (4,9%) из 527 пациентов, получавших тезепелумаб по рекомендованной схеме в течение 52-недельного периода исследования. Среди этих 26 пациентов у 10 пациентов (1,9% пациентов, получавших тезепелумаб) были выявлены антитела к препарату, появившиеся на фоне терапии, и у 1 пациента (0,2% пациентов, получавших тезепелумаб) были выявлены нейтрализующие антитела. Титры антител в целом были низкими и часто преходящими. Не было получено доказательств влияния антител к препарату на фармакокинетические и фармакодинамические параметры, эффективность или безопасность препарата. Профиль иммуногенности тезепелумаба сохранялся в течение 76

недель лечения в исследовании DESTINATION у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы, первоначально включенных в исследование NAVIGATOR (n = 415).

В исследовании WAYPOINT с участием пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами антитела к препарату, появившиеся на фоне терапии, были выявлены у 5 из 164 (3%) пациентов, получавших тезепелумаб в дозе 210 мг в виде подкожных инъекций один раз в 4 недели в течение 52 недель. Нейтрализующие антитела были выявлены у 1 из этих пациентов. Не было получено доказательств влияния антител к препарату на фармакокинетические и фармакодинамические параметры, эффективность или безопасность препарата. Однако, количество пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами с антителами к препарату, появившимися на фоне терапии, было недостаточным для проведения формальной оценки.

Клиническая эффективность

Бронхиальная астма

Эффективность препарата ТЕЗСПИРЕ оценивали в трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях в параллельных группах (PATHWAY, NAVIGATOR и SOURCE) продолжительностью от 48 до 52 недель у пациентов в возрасте 12 лет и старше. Во всех трех исследованиях пациенты были включены без требования относительно минимального исходного уровня эозинофилов в крови или других биомаркеров воспаления (таких как FeNO или IgE).

Исследование PATHWAY представляло собой исследование по определению частоты обострений бронхиальной астмы продолжительностью 52 недели, в котором было рандомизировано 550 пациентов (в возрасте 18 лет и старше) с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой для терапии тезепелумабом 70 мг подкожно 1 раз в 4 недели, тезепелумабом 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели, тезепелумабом 280 мг подкожно 1 раз в 2 недели или плацебо. Пациенты должны были иметь в анамнезе 2 или более обострений бронхиальной астмы, потребовавших лечения пероральными или системными глюкокортикостероидами, или 1 обострение бронхиальной астмы, приведшее к госпитализации за последние 12 месяцев.

Исследование NAVIGATOR представляло собой исследование по определению частоты обострений бронхиальной астмы продолжительностью 52 недели, в котором было рандомизировано 1061 пациент (взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше) с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой для терапии тезепелумабом 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели или плацебо. Пациенты должны были иметь в анамнезе 2 или более обострений бронхиальной астмы, потребовавших лечения пероральными или системными глюкокортикостероидами, или приведших к госпитализации за последние 12 месяцев.

Как в исследовании PATHWAY, так и в исследовании NAVIGATOR, критериями включения были 1,5 балла или более согласно опроснику по оценке контроля бронхиальной астмы (ACQ-6) при скрининге и сниженная функция легких исходно (пребронходилатационный ОФВ₁

менее 80% от должного у взрослых и менее 90% от должного у подростков). Пациенты должны были регулярно получать средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и, как минимум, один дополнительный препарат для контроля бронхиальной астмы вместе с пероральными глюкокортикостероидами или без них. Пациенты продолжали исходную базисную терапию бронхиальной астмы на протяжении всего исследования.

Исследование SOURCE представляло собой исследование по снижению дозы пероральных глюкокортикостероидов продолжительностью 48 недель, в котором было рандомизировано 150 пациентов с бронхиальной астмой (в возрасте 18 лет и старше), которым требовался ежедневный прием пероральных глюкокортикостероидов (от 7,5 до 30 мг в сутки) в дополнение к регулярному применению высоких доз ИГКС и бета-агонистов длительного действия вместе с дополнительными препаратами для контроля бронхиальной астмы или без них. Пациенты должны были иметь в анамнезе не менее 1 обострения за последние 12 месяцев. После 8-недельной фазы оптимизации терапии пероральными глюкокортикостероидами пациенты получали тезепелумаб 210 мг подкожно 1 раз в 4 недели или плацебо в течение 48 недель. На протяжении исследования пациенты продолжали получать исходную базисную терапию бронхиальной астмы, при этом дозу пероральных глюкокортикостероидов снижали 1 раз в 4 недели в период фазы снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов (с 4 по 40 неделю) до тех пор, пока сохранялся контроль заболевания. Затем следовала поддерживающая фаза продолжительностью 8 недель, в течение которой пациенты должны были принимать пероральные глюкокортикостероиды в дозе, достигнутой к 40 неделе. Медиана дозы пероральных глюкокортикостероидов в конце фазы оптимизации терапии пероральными глюкокортикостероидами (исходный уровень) составляла 10 мг для двух групп лечения.

Таблица 3. Демографические и исходные характеристики в исследованиях бронхиальной астмы

	Исследование PATHWAY N=550	Исследование NAVIGATOR N=1059	Исследование SOURCE N=150
Средний возраст (лет) (СО)	52 (12)	50 (16)	53 (12)
Женский пол (%)	66	64	63
Европеоидная раса (%)	92	62	84
Негроидная раса или афроамериканцы (%)	3	6	1
Азиаты (%)	3	28	15
Испаноязычное или латиноамериканское происхождение (%)	1	15	16
Никогда не курили (%)	81	80	74

	Исследование PATHWAY N=550	Исследование NAVIGATOR N=1059	Исследование SOURCE N=150
Применение ИГКС в высокой дозе (%)	49	75	99
Применение пероральных глюкокортикостероидов (%)	9	9	100
Среднее число обострений в предыдущем году (CO)	2,4 (1,2)	2,8 (1,4)	2,0 (1,5)
Средняя продолжительность бронхиальной астмы (лет) (CO)	17 (12)	22 (16)	23 (15)
Средний исходный ОФВ ₁ от должного (%) (CO)	60 (13)	63 (18)	54 (18)
Средняя обратимость ОФВ ₁ после применения бронходилататора (%) (CO)	23 (20)	15 (15)	15 (15)
Среднее исходное количество эозинофилов в крови (клеток/мкл) (CO)	371 (353)	340 (403)	242 (180)
Положительный аллергический статус (%)*	46	64	39
Средний уровень FeNO (ppb) (CO)	35 (39)	44 (41)	41 (39)
Средний балл по ACQ-6 (CO)	2,7 (0,8)	2,8 (0,8)	2,5 (1,1)

* Положительный аллергический статус определяется положительным результатом сывороточного IgE, специфичным для любого круглогодичного аэроаллергена на панели FEIA.

ACQ-6 – опросник по оценке контроля бронхиальной астмы; FEIA – флуоресцентный иммуноферментный анализ; FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; IgE – иммуноглобулин класса E; ppb – частиц на миллиард; CO – стандартное отклонение.

Представленные ниже результаты относятся к рекомендуемому режиму дозирования тезепелумаба (210 мг подкожно 1 раз в 4 недели).

Обострения

Первичной конечной точкой исследований PATHWAY и NAVIGATOR являлась частота клинически значимых обострений бронхиальной астмы, оцениваемая в течение 52 недель. Клинически значимые обострения бронхиальной астмы определяли как ухудшение течения заболевания, требующее применения или увеличения дозы пероральных или системных глюкокортикостероидов в течение не менее 3 дней или однократного введения депо-формы глюкокортикостероидов, и/или обращения в отделение неотложной помощи, требующие применения пероральных или системных глюкокортикостероидов и/или госпитализации.

Как в исследовании PATHWAY, так и в исследовании NAVIGATOR у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, наблюдалось значимое снижение ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо (таблица 4). Также у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо отмечалось меньше обострений, требующих обращения в отделение неотложной помощи и/или госпитализации. Кроме того, у большей доли пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, не отмечалось обострений бронхиальной астмы в течение 52 недель терапии по сравнению с плацебо.

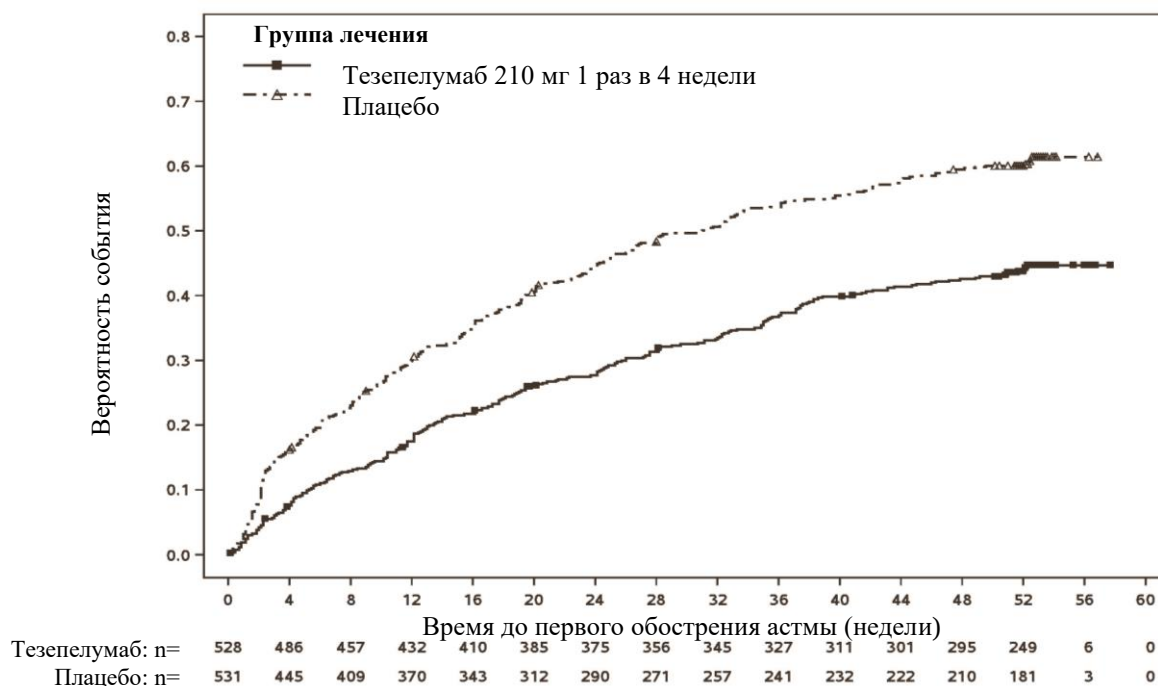
Таблица 4. Частота клинически значимых обострений в течение 52 недель, исследования PATHWAY и NAVIGATOR

	Исследование PATHWAY		Исследование NAVIGATOR	
	ТЕЗСПИРЕ N=137	Плацебо N=138	ТЕЗСПИРЕ N=528	Плацебо N=531
Ежегодная частота обострений бронхиальной астмы				
Частота	0,20	0,72	0,93	2,10
Отношение частот (95% ДИ)	0,29 (0,16, 0,51)		0,44 (0,37, 0,53)	
Значение р	< 0,001		< 0,001	
Обострения, требующие госпитализации/посещения отделения неотложной помощи				
Частота	0,03	0,18	0,06	0,28
Отношение частот (95% ДИ)	0,15 (0,04, 0,58)		0,21 (0,12, 0,37)	
Значение р	0,005*		< 0,001*	
Обострения, требующие госпитализации				
Частота	0,02	0,14	0,03	0,19
Отношение частот (95% ДИ)	0,14 (0,03, 0,71)		0,15 (0,07, 0,33)	
Значение р	0,017*		< 0,001*	

* Номинальное значение p

В исследовании NAVIGATOR время до первого обострения было больше у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо (рис. 1). Схожие результаты были получены в исследовании PATHWAY.

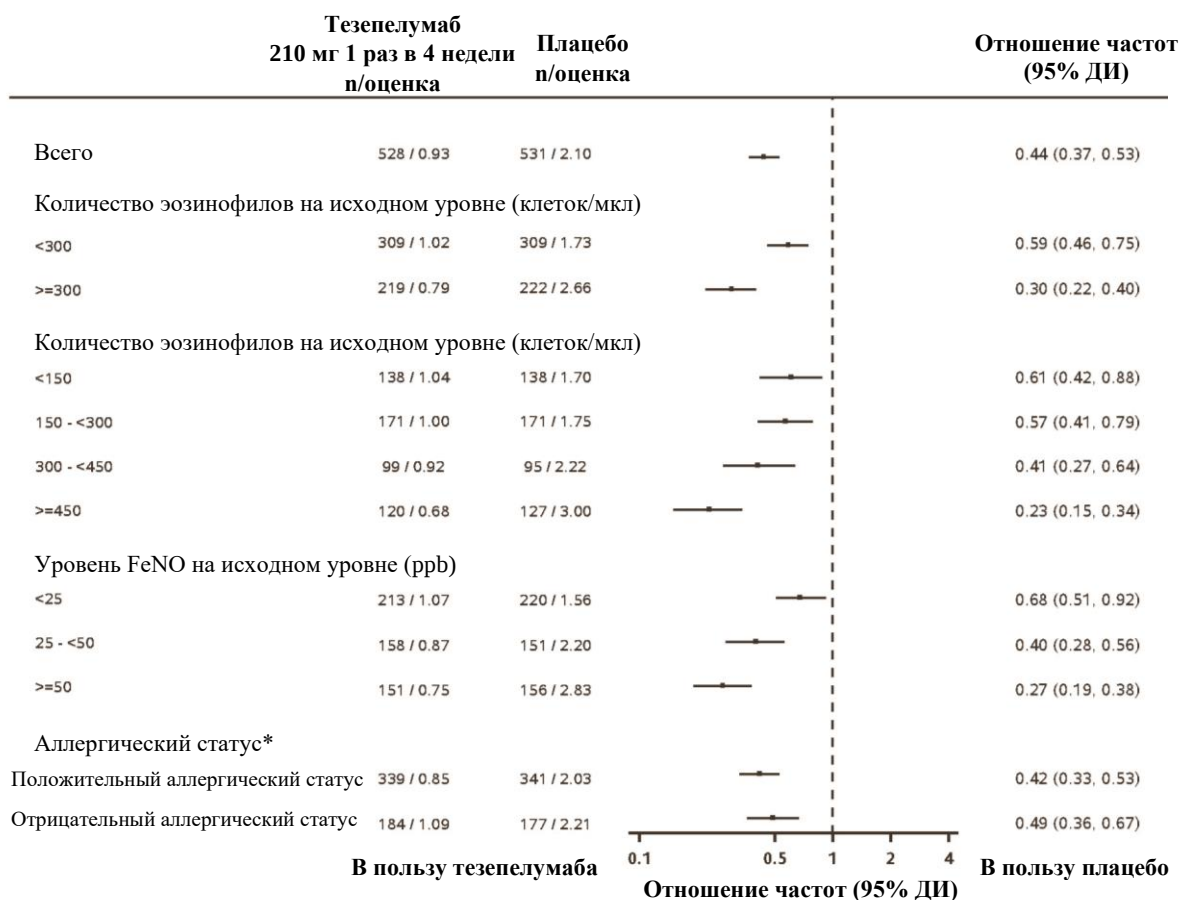
Рисунок 1. Кумулятивные кривые Каплана-Мейера времени до первого обострения до 52 недели, исследование NAVIGATOR



Анализ в подгруппах

В исследовании NAVIGATOR препарат ТЕЗСПИРЕ продемонстрировал снижение частоты обострений бронхиальной астмы независимо от исходного уровня эозинофилов в крови, FeNO, а также аллергического статуса (определяемого по круглогодичному аэроаллерген-специфическому IgE) (рис. 2). Схожие результаты были получены в исследовании PATHWAY.

Рисунок 2. Соотношение ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы за 52 недели по различным исходным биомаркерам, исследование NAVIGATOR



* Аллергический статус определяется по результату сывороточного IgE, специфичного для любого круглогодичного аэроаллергена на панели FEIA.

Функция легких

Изменение ОФВ₁ относительно исходного уровня оценивали в качестве вторичной конечной точки в исследованиях PATHWAY и NAVIGATOR. По сравнению с плацебо препарат ТЕЗСПИРЕ обеспечивал клинически значимое улучшение среднего изменения ОФВ₁ относительно исходного уровня и в исследовании PATHWAY, и в исследовании NAVIGATOR (таблица 5).

Таблица 5. Среднее изменение пребронхидилатационного ОФВ₁ относительно исходного уровня к 52 неделе, исследования PATHWAY и NAVIGATOR

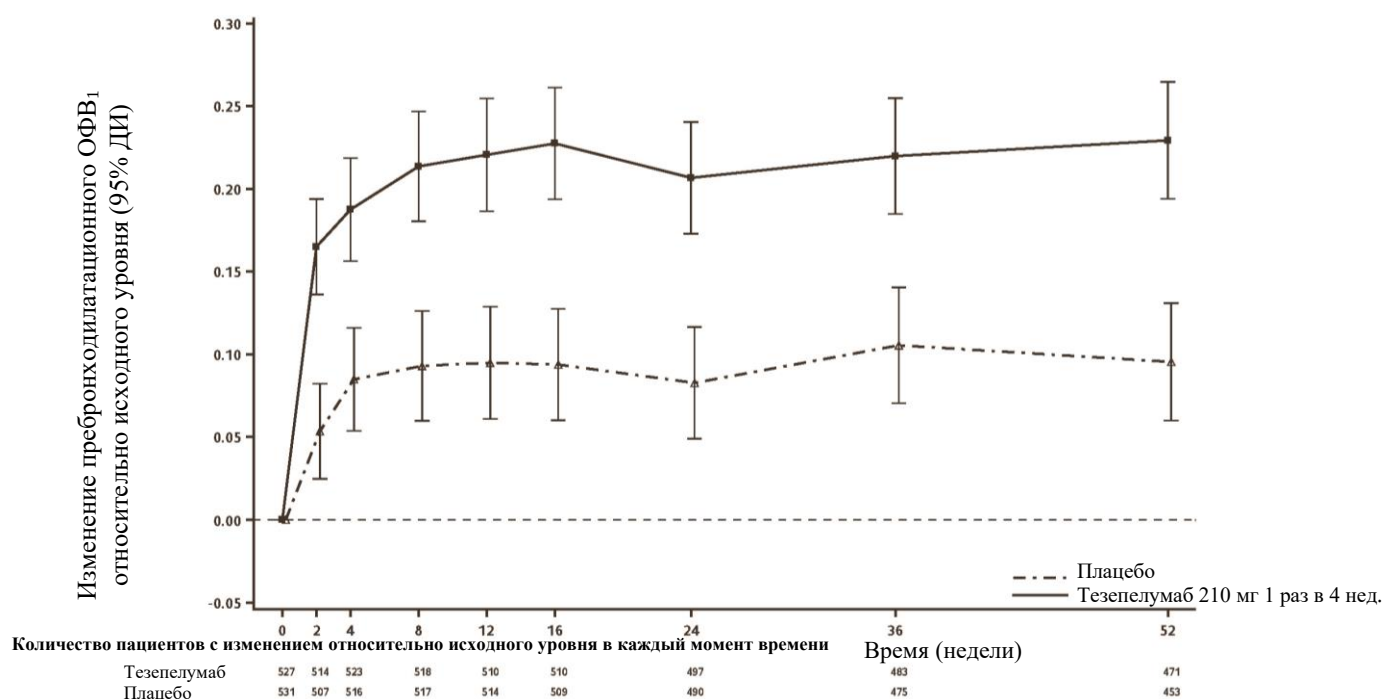
	Исследование PATHWAY		Исследование NAVIGATOR	
	ТЕЗСПИРЕ N=133 ¹	Плацебо N=138 ¹	ТЕЗСПИРЕ N=527 ¹	Плацебо N=531 ¹
Среднее изменение относительно исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов (LS), (л)	0,08	-0,06	0,23	0,10
Средняя разница с плацебо (л), рассчитанная методом наименьших квадратов (LS) (95% ДИ)	0,13 (0,03, 0,23)		0,13 (0,08, 0,18)	
Значение p	0,009 ²		< 0,001	

¹ Количество пациентов, включенных в полный анализ, по крайней мере, с 1 изменением по сравнению с исходным значением.

² Номинальное значение p.

В исследовании NAVIGATOR улучшение ОФВ₁ наблюдалось уже через 2 недели после начала лечения и сохранялось до 52 недели (рис. 3).

Рисунок 3. Среднее изменение (95% ДИ) пребронходилатационного ОФВ₁ (л) относительно исходного уровня в динамике, исследование NAVIGATOR



Результаты, сообщаемые пациентами

Изменения относительно исходного балла по опроснику оценки контроля бронхиальной астмы (ACQ-6) и стандартизированному опроснику оценки качества жизни при бронхиальной астме у пациентов в возрасте 12 лет и старше [AQLQ(S)+12] оценивались в качестве вторичных конечных точек в исследованиях PATHWAY и NAVIGATOR. Результаты исследования NAVIGATOR представлены в таблице 4. Улучшение оценки по ACQ-6 и AQLQ(S)+12 наблюдалось уже через 2 и 4 недели после применения препарата ТЕЗСПИРЕ, соответственно, и сохранялось до 52 недели в обоих исследованиях.

В обоих исследованиях у большего числа пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо, наблюдалось клинически значимое улучшение оценки по ACQ-6 и AQLQ(S)+12. Клинически значимое улучшение (частота ответа) по ACQ-6 и AQLQ(S)+12 определялось как улучшение на 0,5 балла в конце исследования. В исследовании NAVIGATOR доля пациентов, ответивших на лечение на основании оценки по ACQ-6, для препарата ТЕЗСПИРЕ составила 86% по сравнению с 77% для плацебо (отношение шансов: 1,99; 95% ДИ 1,43, 2,76), а доля пациентов, ответивших на лечение на основании оценки по AQLQ(S)+12 составила соответственно 78% и 72% (отношение шансов: 1,36; 95% ДИ 1,02, 1,82). Схожие результаты были получены в исследовании PATHWAY.

Средний еженедельный балл по дневнику симптомов бронхиальной астмы (ASD) также оценивался в качестве вторичной конечной точки в исследовании NAVIGATOR. Выраженность свистящего дыхания, одышки, кашля и стеснения в груди оценивали два раза в сутки (утром и вечером). Ночные пробуждения и активность оценивались ежедневно. Общий

балл по ASD рассчитывался как среднее значение 10 пунктов. У большего количества пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с плацебо, наблюдалось клинически значимое улучшение оценки по ASD. Клинически значимое улучшение (частота ответа) определялось как улучшение на 0,5 балла или больше в конце исследования. Доля пациентов, ответивших на лечение на основании оценки по ASD, составила 58% для препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с 51% для плацебо (отношение шансов: 1,68; 95% ДИ 1,12, 2,53).

Таблица 6. Результаты AQLQ(s)+12, ACQ-6 и ASD на 52-й неделе, исследование NAVIGATOR

	N*	Среднее изменение относительно исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов	Разница с плацебо (95% ДИ)	Значение р
Общий балл по AQLQ(S)+12				
ТЕЗСПИРЕ	525	1,48	0,33 (0,20, 0,47)	< 0,001
Плацебо	526	1,14		
Балл по ACQ-6				
ТЕЗСПИРЕ	527	-1,53	-0,33 (-0,46, -0,20)	< 0,001
Плацебо	531	-1,20		
ASD				
ТЕЗСПИРЕ	525	-0,70	-0,11 (-0,19, -0,04)	0,004
Плацебо	531	-0,59		

* Количество пациентов, включенных в полный анализ, по крайней мере, с 1 изменением по сравнению с исходным значением.

Снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов

В исследовании SOURCE оценивали влияние препарата ТЕЗСПИРЕ на снижение поддерживающей дозы пероральных глюкокортикостероидов. Первичной конечной точкой являлось процентное снижение конечной дозы пероральных глюкокортикостероидов на 48 неделе относительно исходного уровня (снижение $\geq 90\%$, снижение $\geq 75\%$ до $< 90\%$, снижение $\geq 50\%$ до $< 75\%$, снижение $> 0\%$ до $< 50\%$, без изменений или повышение дозы пероральных глюкокортикостероидов), при сохранении контроля над бронхиальной астмой. По сравнению с плацебо, у большего числа пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, удалось достичь снижения поддерживающей дозы пероральных глюкокортикостероидов относительно исходного уровня без потери контроля над бронхиальной астмой (кумулятивное отношение шансов: 1,28; 95% ДИ 0,69, 2,35), но разница не была статистически значимой. Всего у 40 (54%) пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с 35 (46%) пациентами,

получавшими плацебо, было достигнуто снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов на ≥ 90 до 100%. Снижение дозы пероральных глюкокортикостероидов на 50% и более наблюдалось у 55 (74%) пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с 53 (70%) пациентами, получавшими плацебо.

Вторичные переменные в исследовании SOURCE, включая ежегодную частоту обострений бронхиальной астмы, изменение пребронходилатационного ОФВ₁ относительно исходного уровня, ACQ-6 и AQLQ(S)+12 улучшились при применении препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с плацебо.

Долгосрочное расширенное исследование

Долгосрочную эффективность и безопасность применения тезепелумаба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом расширенном исследовании 3 фазы (исследование DESTINATION). В исследование был включен 951 пациент (879 взрослых и 72 подростка в возрасте 12 лет и старше) из исследований NAVIGATOR и SOURCE. Результаты, обобщенные ниже, основаны на данных, полученных в группах лечения в исследовании NAVIGATOR.

У пациентов, получавших тезепелумаб, наблюдалось снижение среднегодовой частоты случаев обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо в течение 104 недель (отношение частот составило 0,42 [95 % ДИ 0,35, 0,51]) независимо от исходного уровня эозинофилов в крови, FeNO, а также аллергического статуса (определяемого по уровням специфического IgE к круглогодичным аэроаллергенам). На фоне лечения тезепелумабом отмечали снижение частоты обострений бронхиальной астмы, потребовавших госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи, по сравнению с плацебо, за 104 недели на 79 % (отношение частот составило 0,21 [95 % ДИ 0,13, 0,36]). Устойчивое улучшение показателей ОФВ₁ (разница средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, составила 0,08 л [95 % ДИ 0,02, 0,15]) и количества баллов по ACQ-6 (разница средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, составила -0,30 [95 % ДИ -0,45, -0,15]), наблюдалось у пациентов, получавших тезепелумаб, по сравнению с плацебо на 104-ой неделе.

Хронический риносинусит с назальными полипами

В рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в параллельных группах WAYPOINT с участием 408 пациентов в возрасте от 18 лет с хроническим риносинуситом с назальными полипами, получавших стандартную терапию, оценивалась эффективность применения препарата ТЕЗСПИРЕ в течение 52 недель. В исследование включались пациенты с хроническим риносинуситом с назальными полипами с наличием симптомов, несмотря на эпизоды применения системных глюкокортикостероидов в период 12 месяцев, предшествовавших включению в исследование, и/или с хирургическим вмешательством на придаточных пазухах носа в анамнезе, и/или с наличием противопоказаний или непереносимости любого из указанных методов лечения.

Пациенты получали препарат ТЕЗСПИРЕ в дозе 210 мг или плацебо в виде подкожных инъекций один раз в 4 недели в течение 52 недель в дополнение к интраназальным глюкокортикостероидам для терапии хронического риносинусита с назальными полипами.

Демографические и исходные характеристики представлены в таблице 7.

Таблица 7. Демографические и исходные характеристики в исследовании WAYPOINT

	Исследование WAYPOINT N=408¹
Средний возраст (лет) (CO)	50 (14)
Мужской пол (%)	65
Средняя продолжительность хронического риносинусита с назальными полипами (лет) (CO)	13 (10)
Пациенты, перенесшие как минимум, одно хирургическое вмешательство на придаточных пазухах носа	71
Пациенты, получавшие системные глюкокортикостероиды для терапии хронического риносинусита с назальными полипами в предшествующем году (%)	58
Средний балл по шкале NPS ² (CO), диапазон 0–8	6,1 (1,2)
Средний балл по шкале NCS ^{2,3} (CO) при оценке один раз в 2 недели, диапазон 0–3	2,6 (0,5)
Средний балл при оценке придаточных пазух носа с помощью компьютерной томографии (КТ) по шкале Лунда-Маккея, диапазон 0–24	19 (4)
Средний балл при оценке обоняния (LSS) в рамках дневника контроля симптомов (NPSD) при оценке один раз в 2 недели ^{2,4} (CO), диапазон 0–3	2,9 (0,4)
Средний балл по шкале SNOT-22 ² (CO), диапазон 0-110	69 (18)
Среднее количество эозинофилов в крови (клетки/мкл) (CO)	358 (238)

	N=408 ¹
Средняя концентрация общего IgE МЕ/мл (CO)	176 (285)
Бронхиальная астма ⁵ (%)	61
Респираторное заболевание, индуцированное ацетилсалициловой кислотой / НПВП (%)	17
Аллергический ринит (%)	14

- ¹ Количество пациентов (N)=407 для оценки среднего балла по шкале NPS (Nasal polyps score, шкала для эндоскопической оценки полипов носа).
N=406 для оценки один раз в 2 недели среднего балла по шкале NCS (Nasal Congestion Score, шкала для оценки заложенности носа) и для оценки потери обоняния один раз в 2 недели.
N=404 для оценки придаточных пазух носа с помощью КТ по шкале Лунда-Маккея (средний балл) и среднего количества эозинофилов в крови.
N=389 для оценки среднего значения концентрации общего IgE.
- ² Более высокое значение указывает на большую тяжесть заболевания или более выраженные симптомы.
- ³ Оценивалось в составе Дневника симптомов назальных полипов (NPSD, Nasal Polyposis Symptom Diary).
- ⁴ Оценивалось в NPSD как затрудненное восприятие запахов.
- ⁵ Включает пациентов с бронхиальной астмой или респираторным заболеванием, индуцированным ацетилсалициловой кислотой / нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). У всех 3 пациентов с респираторным заболеванием, индуцированным ацетилсалициловой кислотой / НПВП, включенных в эту подгруппу, также была отмечена бронхиальная астма.

КТ – компьютерная томография; IgE – иммуноглобулин E; МЕ – международные единицы; LMK – шкала Лунда-Маккея; NCS – шкала для оценки заложенности носа (Nasal Congestion Score); NPS – шкала для эндоскопической оценки полипов носа (Nasal polyp score); CO – стандартное отклонение; SNOT-22 – тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух из 22 пунктов (22-item Sino-Nasal Outcome Test).

Первичными конечными точками были изменение от исходного уровня оценки заболевания по данным назальной эндоскопии на 52-й неделе (NPS, шкала для эндоскопической оценки полипов носа), оценка которых проводилась независимыми экспертами без раскрытия исследуемой терапии, и изменение от исходного уровня результата оценки заложенности носа (NCS, шкала для оценки заложенности носа) один раз в 2 недели, которая входила в Дневник симптомов назальных полипов (NPSD) на 52-й неделе. Общее значение NPS оценивалось по категориальной шкале (0–8). Выраженность заложенности носа оценивалась пациентами

ежедневно по категориальной шкале (0–3). Для исследования WAYPOINT представлены нескорректированные значения p .

На 52-й неделе исследования WAYPOINT была показана статистически значимая эффективность по улучшению общего значения NPS и среднего значения NCS, которое оценивалось один раз в 2 недели (см. таблицу 8).

Таблица 8. Результаты оценки первичных конечных точек на 52-й неделе в исследовании WAYPOINT

Шкалы	ТЕЗСПИРЕ (N=203)		Плацебо (N=205)		Среднее различие по сравнению с плацебо, рассчитанное методом наименьших квадратов (95% ДИ)
	Среднее исходное значение	Среднее изменение, оцененное методом наименьших квадратов	Среднее исходное значение	Среднее изменение, оцененное методом наименьших квадратов	
NPS	6,1	-2,46	6,1	-0,38	-2,08 (-2,40, -1,76) $p < 0,0001^1$
NCS	2,59	-1,74	2,55	-0,70	-1,04 (-1,21, -0,87) $p < 0,0001^1$

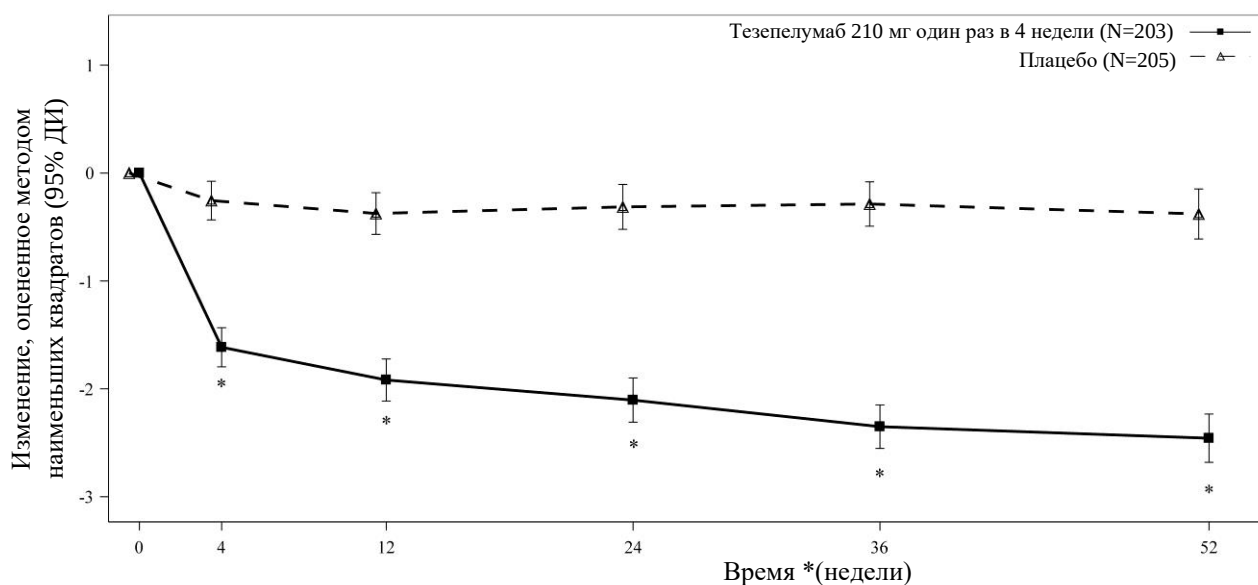
¹ Представлены нескорректированные значения p .

Среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов – уменьшение значения свидетельствует об улучшении.

NCS – шкала для оценки заложенности носа (Nasal Congestion Score); NPS – шкала для эндоскопической оценки полипов носа (Nasal polyp score).

Улучшение общей оценки по шкале NPS в группе препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с группой плацебо было отмечено уже при первой оценке на 4-й неделе (среднее различие, оцененное методом наименьших квадратов, составило -1,36 [95% ДИ: -1,61, -1,10]) (см. рисунок 4).

Рисунок 4. Среднее изменение общей оценки по шкале NPS относительно исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов, на 52-й неделе

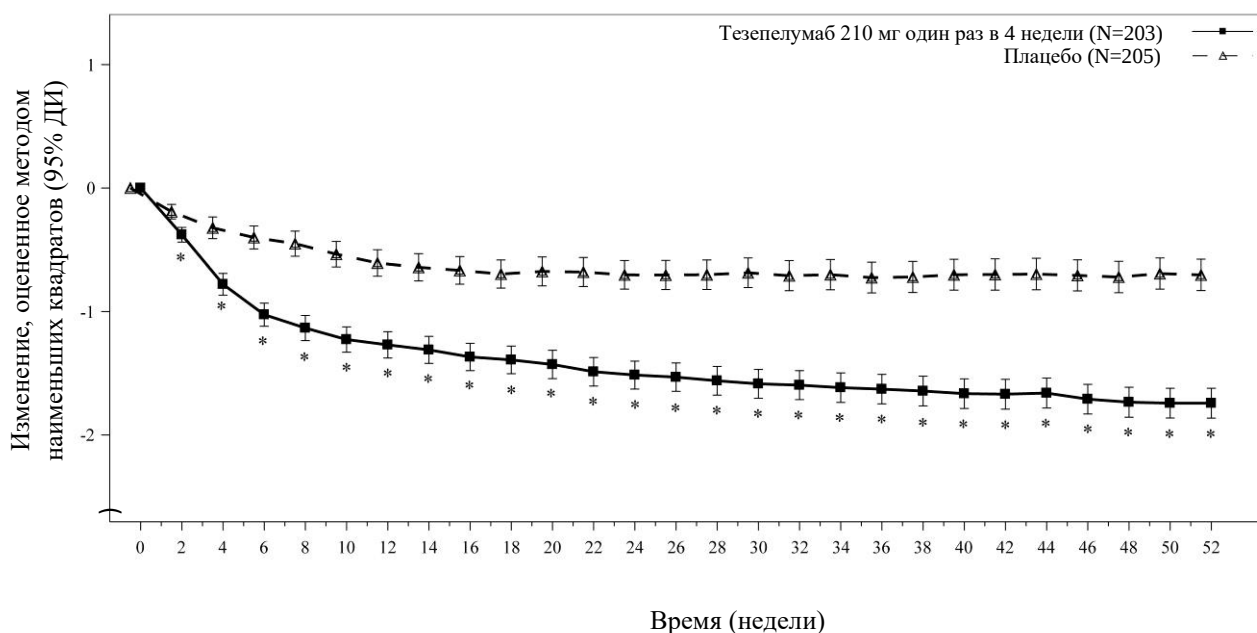


* Обозначает нескорректированное значение $p < 0,01$ для сравнения терапии тезепелумабом 210 мг один раз в 4 недели и плацебо.

На 52-й неделе устойчивое улучшение общей оценки по шкале NPS по сравнению с плацебо было отмечено как у пациентов с ранее перенесенным хирургическим вмешательством на придаточных пазухах носа, так и у пациентов без хирургического анамнеза; как у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, так и у пациентов без бронхиальной астмы.

Значимое улучшение оценки по шкале NCS, проводившейся один раз в 2 недели, было отмечено уже при первой оценке на 2-й неделе (среднее различие по сравнению с плацебо, оцененное методом наименьших квадратов, составило -0,19 [95% ДИ: -0,27, -1,10]) (см. рисунок 5).

Рисунок 5. Среднее изменение оценки заложенности носа относительно исходного уровня при оценке каждые 2 недели, на 52-й неделе (метод наименьших квадратов)



* Обозначает нескорректированное значение $p < 0,01$ для сравнения терапии тезепелумабом 210 мг один раз в 4 недели и плацебо.

На 52-й неделе устойчивое улучшение по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки (оценка по шкале NCS) было отмечено как у пациентов с ранее перенесенным хирургическим вмешательством на придаточных пазухах носа, так и у пациентов без хирургического анамнеза; как у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, так и у пациентов без бронхиальной астмы.

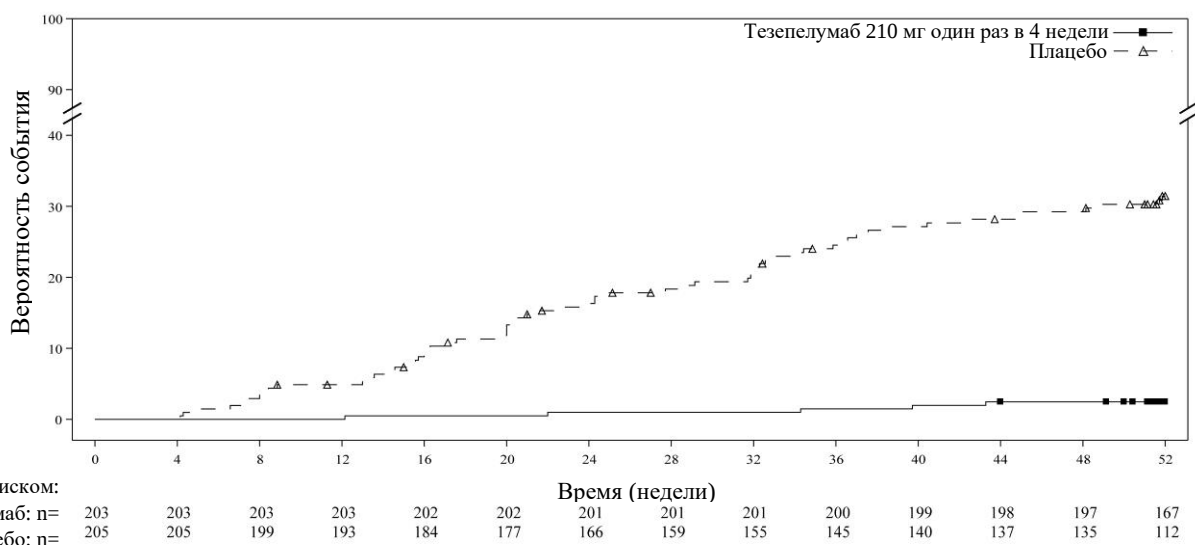
Терапия препаратом ТЕЗСПИРЕ по сравнению с плацебо способствовала статистически значимому улучшению обоняния. Среднее различие по сравнению с плацебо, оцененное методом наименьших квадратов в отношении потери обоняния (оцениваемой по шкале NPSD как затруднение обоняния) на 52-й неделе в группе препарата ТЕЗСПИРЕ составило -1,01 [95% ДИ: -1,18, -0,83; $p < 0,0001$]. Статистически значимое улучшение обоняния у пациентов, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ, по сравнению с группой плацебо, было отмечено уже при первой оценке на 2-й неделе.

В группе препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с плацебо было отмечено статистически значимое уменьшение синоназальных симптомов, оцененных с помощью теста SNOT-22 на 52-й неделе терапии (среднее различие, оцененное методом наименьших квадратов, -27,44 [95% ДИ: -32,51, -22,37; $p < 0,0001$]).

Наблюдалось значительное улучшение по сравнению с плацебо результатов КТ придаточных пазух носа, оцененных по шкале Лунда-Маккея (среднее различие, оцененное методом наименьших квадратов -5,70 [95% ДИ: -6,37, -5,03; $p < 0,0001$]).

В группе препарата ТЕЗСПИРЕ по сравнению с плацебо было отмечено статистически значимое снижение на 92% доли пациентов, которым в течение 52 недель потребовалась хирургическое вмешательство на придаточных пазухах носа или терапия системными глюкокортикостероидами (ОР: 0,08; 95% ДИ: 0,03, 0,16; $p < 0,0001$) (см. рисунок 6).

Рисунок 6. Время до первого курса системных глюкокортикостероидов и/или решения о проведении хирургического вмешательства на придаточных пазухах носа в течение 52 недель, оценка по Каплану-Мейеру



Терапия препаратом ТЕЗСПИРЕ по сравнению с плацебо позволила статистически значимо снизить на 98% долю пациентов, которым потребовалось хирургическое вмешательство на придаточных пазухах носа в течение 52 недель (отношение рисков (ОР): 0,02; 95% ДИ: 0,00, 0,09; $p < 0,0001$) и статистически значимо снизить на 89% долю пациентов, которым потребовалась терапия системными глюкокортикостероидами по поводу хронического риносинусита с назальными полипами в течение 52 недель (ОР: 0,11; 95% ДИ: 0,04, 0,25; $p < 0,0001$). При этом общее количество курсов системных глюкокортикостероидов для терапии хронического риносинусита с назальными полипами в год снизилось на 89% (ОР: 0,11 [95% ДИ: 0,05, 0,27]).

В группе препарата ТЕЗСПИРЕ на 52-й неделе статистически значимо улучшился общий показатель оценки симптомов NPSD по сравнению с плацебо (среднее различие, оцененное методом наименьших квадратов, -6,96 [95% ДИ: -8,09, -5,83; $p < 0,0001$]).

Популяция детского возраста

Всего 82 подростка в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой были включены в исследование NAVIGATOR и получали лечение препаратом ТЕЗСПИРЕ (n=41) или плацебо (n=41). По сравнению с плацебо клинически значимое улучшение ежегодной частоты обострений бронхиальной астмы (отношение частот: 0,70; 95% ДИ 0,34, 1,46) и ОФВ₁ (среднее изменение по сравнению с плацебо, рассчитанное методом

наименьших квадратов: 0,17 л; 95% ДИ -0,01, 0,35) наблюдалось у подростков, применявших препарат ТЕЗСПИРЕ. Профиль безопасности и фармакодинамический ответ у подростков в целом были аналогичны общей популяции исследования.

В долгосрочное исследование (исследование DESTINATION) было включено 72 подростка в возрасте от 12 до 17 лет с тяжелой формой неконтролируемой астмы. Профиль эффективности применения тезепелумаба у пациентов подросткового возраста сохранялся вплоть до 104 недель. Безопасность в целом соответствовала уже изученному профилю безопасности тезепелумаба.

5.2. Фармакокинетические свойства

У пациентов с бронхиальной астмой и хроническим риносинуситом с назальными полипами были отмечены сходные фармакокинетические параметры тезепелумаба.

Фармакокинетические параметры тезепелумаба были пропорциональны дозе после подкожного введения в диапазоне доз от 2,1 мг до 420 мг.

Абсорбция

После однократного подкожного введения препарата максимальная концентрация в сыворотке достигается примерно через 3–10 дней. На основании популяционного фармакокинетического анализа расчетная абсолютная биодоступность составила приблизительно 77%. Клинически значимые различия в биодоступности при инъекции в разные места введения (в область живота, бедра или плеча) не наблюдались.

Распределение

На основании популяционного фармакокинетического анализа центральный и периферический объем распределения тезепелумаба составил соответственно 3,9 л и 2,2 л у пациента с массой тела 70 кг.

Метаболизм

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2λ). Тезепелумаб расщепляется с участием протеолитических ферментов, которые широко распространены по всему организму, и не подвергается метаболизму ферментами печени.

Элиминация

Так как тезепелумаб является человеческим моноклональным антителом, его выведение осуществляется путем внутриклеточного катаболизма, отсутствуют свидетельства опосредованного мишенью клиренса. По данным популяционного фармакокинетического анализа расчетный клиренс тезепелумаба составил 0,17 л/сутки у пациента с массой тела 70 кг. Период полувыведения составлял примерно 26 дней.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, раса

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст, пол и раса не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику тезепелумаба.

Масса тела

На основании популяционного фармакокинетического анализа более высокая масса тела была связана с более низкой экспозицией. Однако влияние массы тела на экспозицию не оказывало значимого влияния на эффективность или безопасность и не требует коррекции дозы.

Пациенты детского возраста

На основании популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимых возрастных различий в фармакокинетики тезепелумаба между взрослыми и подростками в возрасте 12–17 лет с бронхиальной астмой. Тезепелумаб не изучался у детей до 12 лет для лечения бронхиальной астмы и у детей и подростков до 18 для лечения хронического риносинусита с назальными полипами (см. раздел 4.2).

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

На основании популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено клинически значимых различий параметров фармакокинетики тезепелумаба между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодыми пациентами.

Из 665 пациентов с бронхиальной астмой, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 52 недели, в общей сложности 119 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Безопасность в этой возрастной группе была аналогична таковой в общей исследуемой популяции.

Эффективность в этой возрастной группе была аналогична таковой в общей исследуемой популяции исследования NAVIGATOR. В исследование PATHWAY не было включено достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения эффективности в этой возрастной группе.

Из 203 пациентов с хроническим риносинуситом с назальными полипами, получавших препарат ТЕЗСПИРЕ в плацебо-контролируемом клиническом исследовании продолжительностью 52 недели (исследование WAYPOINT), 29 пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Безопасность в этой возрастной группе была аналогична таковой в общей популяции пациентов в исследовании WAYPOINT.

Нарушение функции почек

Формальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции почек на параметры тезепелумаба не проводилось. На основании популяционного фармакокинетического анализа показано, что клиренс тезепелумаба был схожим у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина от 60 до < 90 мл/мин),

нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина от 30 до < 60 мл/мин) и у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин). Тезепелумаб не изучался у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); однако тезепелумаб не выводится почками.

Нарушение функции печени

Формальных клинических исследований для изучения влияния нарушения функции печени на параметры тезепелумаба не проводилось. Метаболизм в печени не является основным путем выведения моноклональных антител класса IgG; ожидается, что изменение функции печени не окажет влияния на клиренс тезепелумаба. На основании популяционного фармакокинетического анализа исходные параметры биомаркеров функции печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза и билирубин) не оказывали влияния на клиренс тезепелумаба.

Лекарственные взаимодействия

Формальные исследования по изучению лекарственных взаимодействий не проводились. Ожидается, что применение тезепелумаба не будет оказывать клинически значимого влияния на фармакокинетику одновременно применяемых препаратов для лечения бронхиальной астмы. На основании популяционного фармакокинетического анализа часто применяемые препараты для лечения бронхиальной астмы (включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин/аминофиллин и пероральные глюкокортикостероиды) не оказывали влияния на клиренс тезепелумаба.

5.3. Данные доклинической безопасности

На основании доклинических данных, полученных в рамках стандартных исследований фармакологической безопасности и токсичности при многократном применении у яванских макак, специфический риск для человека не выявлен.

Мутагенность и канцерогенность

Тезепелумаб представляет собой моноклональное антитело, поэтому исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились.

Репродуктивная токсичность

Онтогенетическая токсичность

В исследовании пренатального и постнатального развития, проведенном на яванских макаках, после внутривенного введения тезепелумаба в дозе до 300 мг/кг/неделю с ранних сроков гестации до родов не было обнаружено неблагоприятного воздействия на здоровье матери, исход беременности, эмбрио-фетальное развитие или неонатальный рост и развитие до возраста 6,5 месяцев. Концентрация тезепелумаба в молоке составила < 1% от концентрации в сыворотке крови. Сравнение соотношения концентраций в сыворотке крови матери и младенца показало, что основная часть передачи тезепелумаба младенцу произошла

внутриутробно (*in utero*), однако нельзя исключать передачу с молоком. Никакого неблагоприятного воздействия на здоровье матери или здоровье и развитие новорожденных не наблюдалось.

Фертильность

Влияние на мужскую и женскую фертильность непосредственно в исследованиях на животных не оценивалось. Исследование суррогатных параметров фертильности (менструальный цикл, анализ спермы, масса органов и микроскопическая патология) проводили у половозрелых самцов и самок яванских макаков в рамках 6-месячного исследования токсичности при многократном применении. Не отмечено влияния тезепелумаба на данные параметры при подкожном введении в дозах до 300 мг/кг/неделю.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-пролин

Уксусная кислота ледяная

Полисорбат 80

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

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 ТЕЗСПИРЕ можно хранить при комнатной температуре (от 20 до 25 °C) в течение не более 30 дней. После извлечения из холодильника препарат ТЕЗСПИРЕ необходимо использовать в течение 30 дней или выбросить.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света при температуре от 2 до 8 °C. Информацию о хранении препарата после извлечения из холодильника см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце

По 1,91 мл в стеклянный шприц типа I с иглой, защитным колпачком для иглы и автоматическим защитным устройством для иглы с удлиненным упором для пальцев. По 1 шприцу с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

ТЕЗСПИРЕ, 110 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприц-ручке

По 1,91 мл в стеклянный шприц типа I с иглой и защитным колпачком для иглы в блоке доставки, состоящем из блока шприца и блока привода. 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

Данный препарат предназначен только для однократного применения.

Препарат ТЕЗСПИРЕ, раствор для подкожного введения, поставляется в стерильном шприце/шприц-ручке для индивидуального применения. Не встряхивать. Не замораживать.

Перед введением достаньте картонную пачку с препаратом из холодильника и оставьте препарат ТЕЗСПИРЕ до достижения комнатной температуры. Обычно это занимает 60 минут.

Перед введением препарата ТЕЗСПИРЕ визуально оцените его на наличие механических включений и изменение цвета. Препарат ТЕЗСПИРЕ представляет собой от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор. Не используйте препарат ТЕЗСПИРЕ, если раствор мутный, имеет другой цвет или содержит крупные частицы или посторонние механические включения.

Дополнительная информация и инструкции по подготовке и введению препарата ТЕЗСПИРЕ в шприце/шприц-ручке приводятся в листке-вкладыше и в «Инструкции по использованию препарата».

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Электронная почта: MAN_EAEU@astrazeneca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь

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:

в Российской Федерации Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

в Республике Беларусь Frontiers-PV@astrazeneca.com

ProductQualityEurasia@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-№(002978)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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