

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о 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

Нукала, 100 мг/мл, раствор для подкожного введения.

Нукала, 40 мг/0,4 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина-5 (ИЛ-5) человека, продуцируемое клетками яичников китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантных ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: меполизумаб.

Нукала, 100 мг/мл, раствор для подкожного введения

1 доза (1,0 мл) раствора содержит 100 мг меполизумаба.

Нукала, 40 мг/0,4 мл, раствор для подкожного введения

1 доза (0,4 мл) раствора содержит 40 мг меполизумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого или светло-коричневого цвета.

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

Тяжелая бронхиальная астма

Препарат Нукала показан к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей у взрослых, подростков и детей в возрасте 6 лет и старше (см. раздел 5.1).

Хронический полипозный риносинусит

Препарат Нукала показан к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии неадекватно контролируемого интраназальными глюкокортикостероидами хронического полипозного риносинусита у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше, в том числе у пациентов, ранее подвергшихся хирургическому лечению и/или нуждающихся в применении системных глюкокортикостероидов.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс)

Препарат Нукала показан к применению в качестве дополнительной терапии рецидивирующе-ремиттирующего или рефрактерного эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс) у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

Препарат Нукала показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше для лечения гиперэозинофильного синдрома (ГЭС).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Тяжелая бронхиальная астма

Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба подкожно один раз каждые 4 недели.

Хронический полипозный риносинусит

Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба подкожно один раз каждые 4 недели.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс)

Рекомендуемая доза составляет 300 мг меполизумаба подкожно 3 отдельными инъекциями по 100 мг меполизумаба один раз каждые 4 недели.

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

Рекомендуемая доза составляет 300 мг меполизумаба подкожно 3 отдельными инъекциями по 100 мг меполизумаба один раз каждые 4 недели.

Препарат Нукала предназначен для длительной терапии. Врач должен оценивать необходимость продолжения терапии меполизумабом по крайней мере ежегодно на основании степени тяжести заболевания у пациента и результатов контроля обострений.

Пропуск дозы

Если прием очередной дозы препарата Нукала пропущен, ее необходимо ввести как можно скорее. Если это совпадает со временем приема следующей дозы, необходимо ввести только одну дозу в запланированное время.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст

При применении у лиц в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Почечная недостаточность

Необходимость коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью маловероятна (см. раздел 5.2).

Печеночная недостаточность

Необходимость коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью маловероятна (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Нукала у детей в возрасте младше 6 лет на данный момент не установлены.

Тяжелая бронхиальная астма

Подростки в возрасте 12–18 лет

Режим дозирования для подростков в возрасте 12–18 лет совпадает с режимом дозирования у взрослых.

По показанию к применению в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей препарат Нукала, раствор для подкожного введения, 100 мг/мл, у детей младше 12 лет не применяется.

Дети в возрасте 6–11 лет

Рекомендуемая доза составляет 40 мг меполизумаба подкожно один раз каждые 4 недели.

Безопасность и эффективность препарата Нукала при применении по данному показанию у детей младше 6 лет на данный момент не установлены.

Хронический полипозный риносинусит

Применение препарата Нукала в качестве дополнительной поддерживающей терапии неадекватно контролируемого хронического полипозного риносинусита у пациентов младше 18 лет не представляет клинической необходимости.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс)

Данных о применении препарата Нукала по данному показанию у детей и подростков не достаточно.

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

Данных о применении препарата Нукала по данному показанию у подростков в возрасте 12–18 лет не достаточно.

Безопасность и эффективность препарата Нукала при применении по данному показанию у детей младше 12 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат Нукала предназначен только для подкожного введения (см. раздел 6.6).

По согласованию с лечащим врачом допускается самостоятельное введение препарата Нукала пациентом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, при условии, что пациент или лицо, осуществляющее уход за пациентом, обучены технике введения препарата.

Медицинским работникам или лицам, осуществляющим уход за пациентом, рекомендуется вводить препарат Нукала в область живота, плечо или бедро. В случае самостоятельного введения препарата пациентом, препарат может вводиться в область живота или бедро. Препарат Нукала нельзя вводить в участки с чувствительной, покрасневшей, уплотненной кожей или с кровоподтеками (см. раздел 6.6).

Если для введения дозы препарата требуется выполнение более одной инъекции, расстояние между местами введения (местами инъекции) должно быть не менее 5 см (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Нукала не следует применять для лечения обострения бронхиальной астмы.

Во время терапии препаратом Нукала могут развиваться связанные с течением бронхиальной астмы нежелательные явления или обострения. Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если после начала терапии препаратом Нукала симптомы бронхиальной астмы остаются неконтролируемыми или отмечено их ухудшение.

Не рекомендуется резкая отмена кортикостероидов после начала терапии препаратом Нукала. Снижение дозы кортикостероидов, при необходимости, должно быть постепенным и происходить под наблюдением врача.

Реакции гиперчувствительности и реакции в месте введения

После введения препарата Нукала наблюдались острые системные реакции и системные реакции замедленного типа, включая реакции гиперчувствительности (например,

анафилаксия, крапивница, ангионевротический отек, сыпь, бронхоспазм, гипотензия). Эти реакции, как правило, развиваются в течение нескольких часов после введения препарата, но в некоторых случаях они возникают с задержкой (т.е. обычно через несколько дней).

В случае возникновения реакции гиперчувствительности применение препарата Нукала должно быть прекращено (см. раздел 4.3), и пациенту должна быть оказана соответствующая медицинская помощь.

Паразитарные инвазии

Эозинофилы могут принимать участие в иммунном ответе на некоторые гельминтные инвазии. Пациентов с существующими гельминтными инвазиями исключали из клинических исследований. Пациенты с существующими гельминтными инвазиями должны получить лечение по поводу данного заболевания до начала терапии препаратом Нукала. В случае развития инфекции у пациентов во время применения препарата Нукала и отсутствия ответа на противогельминтную терапию, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии препаратом Нукала.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 100 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Ферменты системы цитохрома P450, эффлюксные насосы и механизмы связывания с белком не принимают участие в клиренсе меполизумаба. Установлено, что повышение концентрации противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6) посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на гепатоцитах подавляет образование изоферментов CYP450 и переносчиков лекарственных препаратов, однако, повышение концентрации системных провоспалительных маркеров при тяжелой рефрактерной эозинофильной астме является минимальным, и признаки экспрессии рецепторов ИЛ-5 альфа на гепатоцитах отсутствуют. Поэтому вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению меполизумаба у беременных женщин ограничены (менее 300 исходов беременности).

Меполизумаб проникает через плацентарный барьер у обезьян. Результаты исследований на животных не указывают на наличие репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Влияние меполизумаба на плод человека неизвестно.

В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Нукала во время беременности. Препарат Нукала следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Отсутствуют данные относительно выделения меполизумаба с грудным молоком у человека. Однако у яванских макаков меполизумаб выделялся в грудное молоко в концентрациях, которые составляли менее 0,5 % от концентраций, определенных в плазме крови.

Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата Нукала должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Фертильность

Данные по влиянию на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных было продемонстрировано отсутствие неблагоприятного воздействия терапии антителами к ИЛ-5 на фертильность (см. раздел 5.3).

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

Исследования для изучения влияния меполизумаба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Исходя из фармакологических данных или профиля нежелательных реакций препарата Нукала, отрицательного влияния на такие виды деятельности не ожидается.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Тяжелая бронхиальная астма

Безопасность меполизумаба была изучена в программе клинических исследований с участием подростков и взрослых с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления, которая включала 3 рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследования (N = 1327). Пациенты получали меполизумаб подкожно (п/к) или внутривенно (в/в), или плацебо во время клинических исследований продолжительностью 24–52 недели. Ниже представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в двух плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших меполизумаб подкожно в дозе 100 мг (N = 263). Профиль безопасности меполизумаба при применении у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (N = 998) в течение медианы времени 2,8 лет (диапазон от 4 недель до 4,5 лет) в открытых дополнительных исследованиях соответствовал профилю безопасности, который наблюдался в плацебо-контролируемых исследованиях.

Препарат также вводили детям в возрасте 6–11 лет с тяжелой эозинофильной астмой (N = 36) в течение 12 недель. После перерыва в терапии продолжительностью 8 недель, 30 из них продолжили получать препарат еще в течение 52 недель. В данном исследовании не было выявлено нежелательных реакций дополнительно к нежелательным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях у взрослых пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Хронический полипозный риносинусит

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 52 недели у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (100 мг меполиумаба, N = 206, плацебо N = 201) не выявлено нежелательных реакций дополнительно к нежелательным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс)

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс) (300 мг меполиумаба, N = 136) не выявлено побочных реакций дополнительно к побочным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 32 недели у пациентов с ГЭС (300 мг меполиумаба, N = 54, плацебо N = 54) не выявлено побочных реакций дополнительно к побочным реакциям, зарегистрированным в клинических исследованиях у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Профиль безопасности меполиумаба у пациентов с ГЭС (N = 102), включенных в 20-недельное открытое дополнительное исследование, был сходен с профилем безопасности у пациентов в базовом плацебо-контролируемом исследовании.

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные, полученные в клинических исследованиях

Частота встречаемости нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов	Нежелательные реакции	Частота встречаемости
Инфекции и инвазии	Фарингит Инфекция нижних дыхательных путей Инфекция мочевыводящих путей	Часто Часто Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Заложенность носа	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в верхних отделах живота	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экзема	Часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия Реакции в месте инъекции* Системные неаллергические реакции**	Часто Часто Часто

* Наиболее частые симптомы, связанные с подкожным введением, включали боль, эритему, припухлость, зуд, ощущение жжения.

** Наиболее частые системные неаллергические нежелательные реакции, связанные с введением препарата, включали: сыпь, гиперемию и миалгию. Данные нежелательные реакции наблюдались в клинических исследованиях у менее чем 1 % пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, получавших меполизумаб подкожно в дозировке 100 мг.

Данные, полученные в пострегистрационный период

Класс систем органов	Нежелательная реакция	Частота встречаемости
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия	Редко

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550 99 03, +7 499 578-06-70, +7 499 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В клинической практике случаи передозировки меполизумабом не зарегистрированы.

В клиническом исследовании с участием пациентов с эозинофильной астмой при внутривенном введении однократных доз до 1500 мг не наблюдалось признаков дозозависимой токсичности.

Лечение

Отсутствует специфическое лечение передозировки меполизумабом. В случае передозировки при необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим мониторингом.

Дальнейшее лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими показателями.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Код АТХ: R03DX09.

Механизм действия

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина–5 (ИЛ–5) человека с высоким сродством и специфичностью. ИЛ–5 является основным цитокином, который отвечает за рост, дифференцировку, привлечение, активацию и выживание эозинофилов. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ–5 с наномолярной активностью посредством блокирования связывания ИЛ–5 с альфа цепью рецепторного комплекса ИЛ–5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ–5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях отмечено стабильное снижение числа эозинофилов в крови после терапии меполизумабом. Снижение в перечисленных ниже группах пациентов, которым назначался препарат, отмечалось в течение 4 недель терапии, и сохранялось в течение всего времени терапии.

После подкожного введения препарата взрослым и детям в возрасте от 12 лет с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления дыхательных путей (далее — тяжелая бронхиальная астма) в дозе 100 мг каждые 4 недели на протяжении 32 недель количество эозинофилов в крови снизилось до среднего геометрического числа 40 клеток/мкл на 32-й неделе, что соответствует снижению на 84 % по сравнению с плацебо. Данная величина снижения количества эозинофилов в крови сохранялась у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (N = 998), получавших препарат в течение медианы времени 2,8 лет (диапазон от 4 недель до 4,5 лет) в открытом дополнительном исследовании.

После подкожного введения препарата детям в возрасте 6–11 лет с тяжелой бронхиальной астмой в дозе 40 мг (при массе тела < 40 кг) или 100 мг (при массе тела ≥ 40 кг) каждые 4 недели в течение 52 недель количество эозинофилов в крови снизилось со среднего геометрического исходного количества до 48 клеток/мкл и до 44 клеток/мкл (снижение со среднего исходного количества составило 85 % и 87 % соответственно).

После подкожного введения препарата пациентам с хроническим полипозным риносинуситом в дозе 100 мг каждые 4 недели на протяжении 52 недель количество эозинофилов в крови снизилось до среднего геометрического числа 60 клеток/мкл, что соответствует снижению на 83 % по сравнению с плацебо. Данная величина снижения была достигнута в течение 4 недель терапии и сохранялась на протяжении всего периода лечения.

После подкожного введения препарата пациентам с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс) в дозе 300 мг каждые 4 недели в течение 52 недель число эозинофилов в крови снизилось до среднего геометрического числа 38 клеток/мкл, что соответствует снижению на 83 % по сравнению с плацебо.

После подкожного введения препарата пациентам с ГЭС в дозе 300 мг каждые 4 недели в течение 32 недель число эозинофилов в крови снизилось до среднего геометрического числа 70 клеток/мкл, что соответствует снижению на 92 % по сравнению с плацебо. У пациентов, которые продолжили получать терапию меполизумабом в открытом продленном исследовании, данная величина снижения сохранялась в течение следующих 20 недель.

Иммуногенность

В соответствии с возможными иммуногенными свойствами белковых и пептидных препаратов, у пациентов после проведения терапии могут появиться антитела к меполизумабу.

У 15 из 260 (6 %) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (подкожно в дозе 100 мг), у 6 из 196 (3 %) пациентов с хроническим полипозным синуситом (подкожно в дозе 100 мг), у 1 из 68 (1 %) пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс) (подкожно в дозе 300 мг), 1 из 53 (2 %) пациентов с ГЭС (подкожно в дозе 300 мг) были обнаружены антитела к меполизумабу после введения как минимум одной дозы меполизумаба каждые четыре недели. Профиль иммуногенности меполизумаба при применении у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (N = 998) в течение медианы времени 2,8 лет (диапазон от 4 недель до 4,5 лет) и у пациентов с ГЭС (N = 102) в течение 20 недель в открытых дополнительных исследованиях соответствовал профилю иммуногенности, который наблюдался в плацебо-контролируемых исследованиях.

В начальной краткосрочной фазе клинического исследования у 2 из 35 (6 %) детей в возрасте 6–11 лет с тяжелой бронхиальной астмой, получавших препарат подкожно в дозе 40 мг (при массе тела < 40 кг) или 100 мг (при массе тела ≥ 40 кг) были обнаружены антитела к меполизумабу после введения как минимум одной дозы препарата. Во время долгосрочной фазы клинического исследования ни у одного ребенка не были выявлены антитела к меполизумабу. Нейтрализующие были выявлены у одного взрослого пациента с тяжелой бронхиальной астмой, получавшего меполизумаб. Антитела к меполизумабу не оказывали значимого влияния на фармакокинетику или фармакодинамику меполизумаба у большинства пациентов, также не было отмечено корреляции между титрами антител и изменением уровня эозинофилов в крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Тяжелая бронхиальная астма

Эффективность терапии меполизумабом в целевой группе пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления оценивали в 3 рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях в параллельных группах продолжительностью 24–52 недели с участием пациентов в возрасте 12 лет и старше. Эти исследования были разработаны для оценки эффективности меполизумаба при подкожном или внутривенном введении каждые 4 недели у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления, не поддающейся контролю при проведении стандартной терапии, например, ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), пероральными глюкокортикостероидами (ПГКС), длительно действующими бета₂-агонистами (ДБА), модификаторами лейкотриена, короткодействующими бета₂-агонистами (КДБА) и их комбинации.

В два исследования уменьшения частоты развития обострений, MEA112997 и MEA115588, было включено, в общей сложности, 1 192 пациента, 60 % пациентов были женского пола, средний возраст составлял 49 лет (диапазон: 12–82 года). Доля пациентов, получавших поддерживающую терапию ПГКС, составляла 31 % и 24 % соответственно. В анамнезе пациентов за последние 12 месяцев должно было быть не менее двух тяжелых обострений бронхиальной астмы, требовавших лечения глюкокортикостероидами внутрь или

системно, а также снижение функции легких на момент включения в исследование (объем форсированного выдоха (ОФВ₁) до применения бронходилататора должен был составлять < 80 % у взрослых и < 90 % у подростков). Среднее количество обострений в предыдущем году составило 3,6, а средний прогнозируемый показатель ОФВ₁ до применения бронходилататора — 60 %. Пациенты продолжали получать используемый ранее лекарственный препарат для лечения бронхиальной астмы во время исследований.

В исследование MEA115575, для оценки уменьшения приема пероральных глюкокортикостероидов, было включено 135 пациентов (55 % пациентов были женского пола; средний возраст составлял 50 лет), которые ежедневно получали ПГКС (5–35 мг в сутки) и высокие дозы ИГКС, а также дополнительный препарат поддерживающей терапии.

Исследование для определения оптимальной дозы и оценки эффективности

Результаты исследования MEA112997, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах продолжительностью 52 недели с участием 616 пациентов, демонстрируют, что меполизумаб (75 мг, 250 мг или 750 мг) при внутривенном введении значительно снижает частоту развития обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо. Не было отмечено статистически значимой разницы в наблюдаемом эффекте между 3 изученными дозами. Наибольшую пользу терапии меполизумабом можно прогнозировать у пациентов с числом эозинофилов в крови, равным или превышающим 150 клеток/мкл при скрининге, или с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл в течение последних 12 месяцев. Результаты данного исследования были использованы для выбора доз для исследований с подкожным введением меполизумаба. Меполизумаб не предназначен для внутривенного введения, препарат следует вводить только подкожно.

Исследование снижения частоты развития обострений

Исследование MEA115588 — рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности меполизумаба в качестве дополнительной терапии у 576 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления. В данном исследовании проводили оценку частоты развития клинически значимых обострений бронхиальной астмы, определенных как ухудшение течения бронхиальной астмы, требующее применения пероральных/системных глюкокортикостероидов и/или госпитализации, и/или обращения в отделение неотложной помощи.

Пациентами являлись лица в возрасте 12 лет и старше с двумя или более обострениями бронхиальной астмы в течение последних 12 месяцев и неконтролируемыми симптомами заболевания на фоне текущей противоастматической терапии, то есть ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в высоких дозах в сочетании как минимум с другим базисным препаратом, таким как длительно действующий бета₂-агонист (ДДБА) или

модификатор лейкотриена. Во время исследования пациентам разрешалось получать лечение пероральными глюкокортикостероидами, и они продолжали свою противоастматическую терапию. Тяжелую бронхиальную астму с эозинофильным профилем воспаления определяли как число эозинофилов в периферической крови не менее 150 клеток/мкл в течение 6 недель до рандомизации (первая доза), или число эозинофилов в крови не менее 300 клеток/мкл в течение последних 12 месяцев до рандомизации.

Пациенты получали меполизумаб в дозе 100 мг подкожно (п/к), меполизумаб в дозе 75 мг внутривенно (в/в) или плацебо один раз в 4 недели на протяжении 32 недель.

Первичная конечная точка, снижение частоты развития клинически значимых обострений бронхиальной астмы, была статистически значимой ($p < 0,001$). В таблице 1 представлены результаты по первичной конечной точке и вторичным конечным точкам исследования MEA115588.

Таблица 1

Результаты по первичной и вторичным конечным точкам на 32 неделе в популяции в соответствии с назначенным лечением (MEA115588)

	Меполизумаб (100 мг п/к) N = 194	Плацебо N = 191
Первичная конечная точка		
Частота развития клинически значимых обострений		
Частота развития обострений за год	0,83	1,74
Процент уменьшения	53 %	—
Отношение частот (95 % ДИ)	0,47 (0,35; 0,64)	
Значение p	< 0,001	
Вторичные конечные точки		
Частота развития обострений, требующих госпитализации/обращения в отделение неотложной помощи		
Частота развития обострений за год	0,08	0,20
Процент уменьшения	61 %	—
Отношение частот (95 % ДИ)	0,39 (0,18; 0,83)	
Значение p	0,015	
Частота развития обострений, требующих госпитализации		
Частота развития обострений за год	0,03	0,10
Процент уменьшения	69 %	—

	Меполизумаб (100 мг п/к) N = 194	Плацебо N = 191
Отношение частот (95 % ДИ)	0,31 (0,11; 0,91)	
Значение p	0,034	
ОФВ₁ (мл) до применения бронхолитика на 32 неделе		
Среднее изменение по сравнению с исходным значением (СОШ)	183 (31,1)	86 (31,4)
Разница (меполизумаб по сравнению с плацебо)	98	
95 % ДИ	11, 184	
Значение p	0,028	
Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ) на 32 неделе		
Среднее изменение по сравнению с исходным значением (СОШ)	-16,0 (1,13)	-9,0 (1,16)
Разница (меполизумаб по сравнению с плацебо)	-7,0	
95 % ДИ	-10,2; -3,8	
Значение p	<0,001	

Снижение частоты обострений в зависимости от исходного числа эозинофилов в крови

В таблице 2 приведены результаты объединенного анализа результатов двух исследований уменьшения частоты развития обострений (МЕА112997 и МЕА115588) в зависимости от исходного числа эозинофилов в крови. Частота развития обострений в группе плацебо увеличивалась с увеличением исходного числа эозинофилов в крови. Уменьшение частоты обострений при применении меполизумаба было более выраженным у пациентов с более высоким исходным числом эозинофилов в крови.

Таблица 2

Объединенный анализ частоты клинически значимых обострений в зависимости от
исходного числа эозинофилов в крови у пациентов с тяжелой рефрактерной
эозинофильной бронхиальной астмой

	Меполизумаб 75 мг в/в/100 мг п/к N=538	Плацебо N=346
МЕА112997 + МЕА115588		
< 150 клеток/мкл		
n	123	66
Частота развития обострений за год	1,16	1,73
Меполизумаб по сравнению с плацебо		

	Меполизумаб 75 мг в/в/100 мг п/к N=538	Плацебо N=346
Отношение частот (95 % ДИ)	0,67 (0,46; 0,98)	—
от 150 до < 300 клеток/мкл		
n	139	86
Частота развития обострений за год	1,01	1,41
Меполизумаб по сравнению с плацебо		
Отношение частот (95 % ДИ)	0,72 (0,47; 1,10)	—
от 300 до < 500 клеток/мкл		
n	109	76
Частота развития обострений за год	1,02	1,64
Меполизумаб по сравнению с плацебо		
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,62 (0,41; 0,93)	—
≥ 500 клеток/мкл		
n	162	116
Частота развития обострений за год	0,67	2,49
Меполизумаб по сравнению с плацебо		
Отношение частот (95 % ДИ)	0,27 (0,19; 0,37)	—

Исследование влияния на уменьшение применения пероральных глюкокортикостероидов

В исследовании MEA115575 была проведена оценка влияния меполизумаба при п/к введении в дозе 100 мг на уменьшение применения пероральных глюкокортикостероидов (ПГКС) в качестве поддерживающей терапии при сохранении контроля над заболеванием у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления, зависящих от системных глюкокортикостероидов.

Число эозинофилов в периферической крови у пациентов составляло $\geq 300/\text{мкл}$ в течение 12 месяцев до скрининга, или исходное число эозинофилов в периферической крови составляло $\geq 150/\text{мкл}$. Пациенты получали меполизумаб или плацебо один раз каждые 4 недели на протяжении периода терапии. Дозу ПГКС уменьшали каждые 4 недели во время фазы снижения дозы ПГКС (4–20 недели) до тех пор, пока сохранялся контроль над симптомами бронхиальной астмы. Во время исследования пациенты продолжали получать свою исходную противоастматическую терапию, то есть ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в высокой дозе в сочетании как минимум с другим базисным препаратом, таким как длительно действующие бета₂-агонисты (ДДБА) или модификаторы лейкотриена.

Всего в исследование было включено 135 пациентов: средний возраст составил 50 лет, 55 % пациентов были женского пола, 48 % получали терапию пероральными глюкокортикостероидами в течение не менее 5 лет, со средней исходной дозой эквивалента преднизона приблизительно 13 мг в сутки.

Первичной конечной точкой являлось снижение суточной дозы ПГКС (20–24 неделя) при сохранении контроля над симптомами бронхиальной астмы по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (см. таблицу 3).

Таблица 3

Результаты по первичной и вторичным конечным точкам в популяции в соответствии с назначенным лечением (MEA115575)

	Меполизумаб (100 мг п/к) N = 69	Плацебо N = 66
Первичная конечная точка		
Процент снижения применения ПГКС по сравнению с исходной величиной на 20–24 неделях (%)		
90 – 100 %	16 (23 %)	7 (11 %)
75 – < 90 %	12 (17 %)	5 (8 %)
50 – < 75 %	9 (13 %)	10 (15 %)
> 0 – < 50 %	7 (10 %)	7 (11 %)
Отсутствие снижения применения ПГКС/ отсутствие контроля бронхиальной астмы/ прекращение терапии	25 (36 %)	37 (56 %)
Отношение шансов (95 % ДИ)	2,39 (1,25; 4,56)	
Значение p	0,008	
Вторичные конечные точки		
Снижение суточной дозы ПГКС (%)		
Снижение как минимум на 50 %	37 (54 %)	22 (33 %)
Отношение шансов (95 % ДИ)	2,26 (1,10; 4,65)	
Значение p	0,027	
Снижение суточной дозы ПГКС (%)		
до ≤ 5 мг/сутки	37 (54 %)	21 (32 %)
Отношение шансов (95 % ДИ)	2,45 (1,12; 5,37)	
Значение p	0,025	
Снижение суточной дозы ПГКС		
до 0 мг/сутки	10 (14 %)	5 (8 %)
Отношение шансов (95 % ДИ)	1,67 (0,49; 5,75)	
Значение p	0,414	
Медиана процента снижения суточной дозы ПГКС		
Медиана процента снижения относительно исходной величины (95 % ДИ)	50,0 (20,0; 75,0)	0,0 (-20,0; 33,3)
Различие по медиане (95 % ДИ)	-30,0 (-66,7; 0,0)	
Значение p	0,007	

Кроме того, используя опросник SGRQ, определяли качество жизни, связанное с состоянием здоровья. На 24-й неделе отмечали статистически значимое улучшение среднего балла по опроснику SGRQ в группе меполизумаба по сравнению с группой плацебо: -5,8 (95 % ДИ: -10,6; -1,0; $P = 0,019$). На 24-й неделе доля пациентов с клинически значимым снижением балла по опроснику SGRQ (определенным как снижение не менее чем на 4 единицы по сравнению с исходным баллом) была больше в группе меполизумаба (58 %, 40/69) по сравнению с группой плацебо (41 %, 27/66).

Открытые исследования долгосрочного профиля эффективности у пациентов с тяжелой рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой

Долгосрочный профиль эффективности меполизумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой ($N = 998$), получавших терапию, медиана продолжительности которой составляла 2,8 года (диапазон от 4 недель до 4,5 лет), в открытых дополнительных исследованиях MEA115666, MEA115661 и 201312, в целом соответствовал профилю, отмеченному в 3 плацебо-контролируемых исследованиях.

Хронический полипозный риносинусит

Исследование 205687 — 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивали 407 пациентов в возрасте 18 лет и старше с хроническим полипозным риносинуситом.

Критериями включения пациентов в исследование были оценка симптомов затруднения носового дыхания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) > 5 из максимальных 10 баллов, общая оценка симптомов по ВАШ > 7 из максимальных 10 баллов и билатеральная эндоскопическая оценка носовых полипов (НП) ≥ 5 из максимальных 8 баллов (при минимальной оценке 2 балла для каждой носовой полости). Также критерием включения являлось наличие в анамнезе не менее одного хирургического вмешательства по поводу носовых полипов за последние 10 лет.

Демографические и исходные характеристики пациентов в исследовании 205687 представлены в таблице 4.

Таблица 4

Демографические и исходные характеристики пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

	N = 407
Возраст (лет) пациентов, среднее (СО)	49 (13)
Женщины, N (%)	143 (35)
Европеоидная раса, N (%)	379 (93)
Продолжительность хронического полипозного риносинусита (лет), среднее (СО)	11,4 (8,39)

Пациенты с ≥ 1 ранее проведенным хирургическим вмешательством, N (%)	407 (100)
Пациенты с ≥ 3 ранее проведенными хирургическими вмешательствами, N (%)	124 (30)
Применение ПГКС по поводу НП (≥ 1 курса) в течение последних 12 месяцев, N (%)	197 (48)
Общая эндоскопическая оценка НП ^{a,b,c} , среднее (СО), максимальная оценка = 8	5,5 (1,29)
Оценка затруднения носового дыхания с помощью ВАШ ^{a,d} , среднее (СО), максимальная оценка = 10	9,0 (0,83)
Общая оценка симптомов с помощью ВАШ ^{a,d} , среднее (СО), максимальная оценка = 10	9,1 (0,74)
Общая оценка с помощью теста SNOT-22 ^e , среднее (СО), диапазон 0–110	64,1 (18,32)
Совокупная оценка симптомов с помощью ВАШ ^a , среднее (СО), максимальная оценка = 10	9,0 (0,82)
Оценка потери обоняния с помощью ВАШ ^{a,d} , среднее (СО), максимальная оценка = 10	9,7 (0,72)
Бронхиальная астма, n (%)	289 (71)
АИРБ, n (%)	108 (27)
Исходное среднее геометрическое число эозинофилов, клеток/мкл (95 % ДИ)	390 (360, 420)

СО = стандартное отклонение;

ПГКС = пероральный глюкокортикостероид;

НП = носовые полипы;

ВАШ = визуальная аналоговая шкала

SNOT-22 = тест для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа;

АИРБ = аспирин-индуцированное респираторное заболевание;

^a - более высокие баллы указывают на более высокую степень тяжести заболевания;

^b - при проведении независимой слепой оценки;

^c - оценка НП представляет собой сумму баллов для обеих ноздрей (шкала 0–8) при проведении оценки каждой ноздри (0 = отсутствие полипов; 1 = небольшие полипы в среднем носовом ходе, не распространяющиеся ниже, за пределы нижней границы средней носовой раковины; 2 = полипы, распространяющиеся ниже, за пределы нижней границы средней носовой раковины; 3 = крупные полипы, достигающие нижней границы нижней носовой раковины или полипы, расположенные медиально по отношению к средней носовой раковине; 4 = крупные полипы, вызывающие почти полную закупорку/непроходимость нижнего носового хода).

^d - ежедневная оценка пациентами по шкале от 0 до 10 баллов (0 = отсутствие; 10 = максимально возможная выраженность).

^e - SNOT-22 представляет собой инструмент для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, и включает оценку симптомов и воздействия хронического полипозного риносинусита по 22 пунктам в 6 доменах (со стороны носа, не со стороны носа, со стороны ушей/лица, влияние на сон, утомляемость, эмоциональные последствия). Более высокие баллы указывают на худшее качество жизни, связанное со здоровьем.

Пациенты получали меполизумаб в дозе 100 мг или плацебо подкожно один раз в 4 недели в дополнение к фоновой интраназальной терапии глюкокортикостероидами.

Комбинированные первичные конечные точки включали изменение общей эндоскопической оценки НП на 52-й неделе относительно исходного значения и изменение средней оценки затруднения носового дыхания по ВАШ на 49–52 неделях относительно исходного значения. Все вторичные конечные точки были статистически значимыми и подтверждали комбинированные первичные конечные точки. Ключевой вторичной конечной точкой являлось время до первого хирургического вмешательства по поводу НП за период до 52-й недели (см. рисунок 1). У пациентов, получавших меполизумаб, было отмечено значимо более выраженное улучшение (уменьшение) общей эндоскопической оценки НП на 52-й неделе и оценки затруднения носового дыхания по ВАШ на 49–52 неделях по сравнению с плацебо (см. таблицу 5).

Таблица 5

Резюме анализа первичных и вторичных конечных точек (популяция в соответствии с назначенным лечением)

	Плацебо (N = 201)	Меполизумаб 100 мг п/к (N = 206)
Комбинированные первичные конечные точки		
Общая эндоскопическая оценка на 52^a неделе		
Медиана исходной оценки (мин., макс.)	6,0 (0, 8)	5,0 (2, 8)
Медиана изменения относительно исходного значения	0,0	-1,0
Значение p^b		< 0,001
Разница в медиане между видами лечения (95 % ДИ) ^c		-0,73 (-1,11; -0,34)
Улучшение на ≥ 1 балл, N (%)	57 (28)	104 (50)
Улучшение на ≥ 2 балла, N (%)	26 (13)	74 (36)
Оценка затруднения носового дыхания по ВАШ (49–52 недели)^a		
Медиана исходной оценки (мин., макс.)	9,14 (5,31; 10,00)	9,01 (6,54; 10,00)
Медиана изменения относительно исходного значения	-0,82	-4,41
Значение p^b		< 0,001
Разница в медиане между видами лечения (95 % ДИ) ^c		-3,14 (-4,09; -2,18)
Улучшение на > 1 балл, N (%)	100 (50)	146 (71)
Улучшение на ≥ 3 балла, N (%) ^d	73 (36)	124 (60)
Ключевая вторичная конечная точка		
Время до первого хирургического вмешательства по поводу НП		

	Плацебо (N = 201)	Меполизумаб 100 мг п/к (N = 206)
Участники с хирургическим вмешательством	46 (23)	18 (9)
Отношение рисков по сравнению с плацебо (95 % ДИ) ^e		0,43 (0,25, 0,76)
Значение p ^e		0,003
Другие вторичные конечные точки		
Общая оценка по ВАШ (49–52 недели)^a		
Медиана исходной оценки (мин., макс.)	9,20 (7,21; 10,00)	9,12 (7,17; 10,00)
Медиана изменения относительно исходного значения	-0,90	-4,48
Значение p ^b		< 0,001
Разница в медиане между видами лечения (95 % ДИ) ^c		-3,18 (-4,10; -2,26)
Улучшение на ≥ 2,5 балла (%) ^f	40	64
Общая оценка в тесте SNOT-22 на 52^{a,g} неделе		
n	198	205
Медиана исходной оценки (мин., макс.)	64,0 (19, 110)	64,0 (17, 105)
Медиана изменения относительно исходного значения	-14,0	-30,0
Значение p ^b		< 0,001
Разница в медиане между видами лечения (95 % ДИ) ^c		-16,49 (-23,57; -9,42)
Улучшение на ≥ 28 балла (%) ^f	32	54
Пациенты, которым потребовалась терапия системными глюкокортикостероидами по поводу назальных полипов в период до 52 недели		
Число пациентов, которым было проведено ≥ 1 курса	74 (37)	52 (25)
Отношение шансов по сравнению с плацебо (95 %ДИ) ^h		0,58 (0,36; 0,92)
Значение p ^h		0,020
Совокупная оценка симптомов по ВАШ — назальные симптомы (49–52 недели)^{a,i}		
Медиана исходной оценки (мин., макс.)	9,18 (6,03; 10,00)	9,11 (4,91; 10,00)
Медиана изменения относительно исходного значения	-0,89	-3,96
Значение p ^b		< 0,001
Разница в медиане между видами лечения (95 % ДИ) ^c		-2,68 (-3,44; -1,91)
Улучшение на ≥ 2 балла (%) ^f	40	66
Оценка потери обоняния по ВАШ (49–52 недели)^a		

	Плацебо	Меполизумаб
	(N = 201)	100 мг п/к (N = 206)
Медиана исходной оценки (мин., макс.)	9,97 (6,69; 10,00)	9,97 (0,94; 10,00)
Медиана изменения относительно исходного значения	0,00	-0,53
Значение p^b		< 0,001
Разница в медиане между видами лечения (95 % ДИ) ^c		-0,37 (-0,65; -0,08)
Улучшение на ≥ 3 балла (%) ^f	19	36

- ^a - у пациентов, которым хирургическое вмешательство на полости носа/синусопластика были проведены до визита, наихудшая из отмеченных оценок была поставлена до хирургического вмешательства на полости носа/синусопластики. У пациентов, исключенных из исследования без проведения хирургического вмешательства на полости носа/синусопластики, наихудшая из отмеченных оценок была поставлена до исключения из исследования;
- ^b - на основании критерия суммы рангов Уилкоксона;
- ^c - квантильная регрессия с ковариатами группы лечения, географического региона, исходной оценки и логарифмически преобразованного ($\log(e)$) исходного числа эозинофилов в крови;
- ^d - улучшение оценки назальной обструкции по ВАШ на 3 балла было определено как значимое интраиндивидуальное изменение оценки;
- ^e - оценено на основе модели пропорциональных рисков Кокса с ковариатами группы лечения, географического региона, исходной общей эндоскопической оценки НП (централизованная оценка), исходной оценки затруднения носового дыхания с помощью ВАШ, $\log(e)$ исходного числа эозинофилов в крови и числа предыдущих хирургических вмешательств (1, 2, > 2 и далее);
- ^f - пороговое значение для улучшения каждой конечной точки было определено как значимое интраиндивидуальное изменение данной оценки;
- ^g - было отмечено улучшение во всех 6 доменах оценки симптомов и воздействия хронического полипозного риносинусита;
- ^h - анализ с использованием модели логистической регрессии с ковариатами группы лечения, географического региона, количества курсов ПГКС для лечения НП за последние 12 месяцев (0, 1, > 1 курса), исходной общей эндоскопической оценки по НП (на основе централизованной оценки данных), исходной оценки обструкции носа по ВАШ и $\log(e)$ исходного числа эозинофилов в крови;
- ⁱ - совокупная оценка затруднения носового дыхания, выделений из носа, слизи в горле и потери обоняния с использованием ВАШ.

Время до первого хирургического вмешательства по поводу назальных полипов

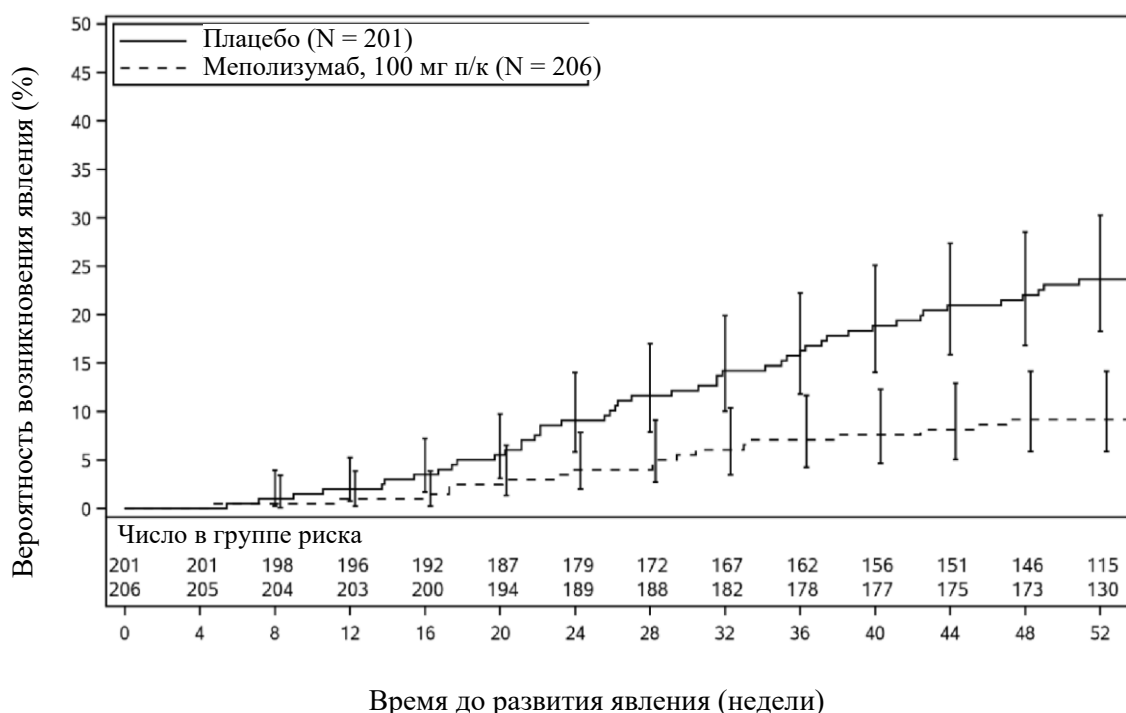
Во время 52-недельного периода терапии у пациентов в группе меполизумаба вероятность проведения хирургического вмешательства по поводу назальных полипов (НП) была меньше, чем у пациентов в группе плацебо (хирургическое вмешательство определяли как любую процедуру с использованием инструментов, приводящая к разрезу и удалению ткани (полипэктомии) в полости носа).

К 52-й неделе 18 пациентам (9 %) в группе меполизумаба было проведено хирургическое вмешательство по поводу НП по сравнению с 46 пациентами (23 %) в группе плацебо.

У пациентов, получавших меполизумаб, время до первого хирургического вмешательства по поводу НП было увеличено по сравнению с пациентами в группе плацебо. Риск хирургического вмешательства на протяжении периода терапии был значимо снижен, на 57 %, у пациентов, получавших меполизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (отношение рисков: 0,43; 95 % ДИ 0,25; 0,76; значение $p = 0,003$), в апостериорном анализе было продемонстрировано уменьшение шанса хирургического вмешательства на 61 % (ОШ: 0,39, 95 % ДИ: 0,21; 0,72; $p = 0,003$).

Рисунок 1

Кривая Каплана-Мейера для времени до первого хирургического вмешательства по поводу носовых полипов



Конечные точки у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим полипозным риносинуситом

У 289 (71 %) пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой в заранее определенных анализах было продемонстрировано улучшение комбинированных первичных конечных точек, соответствующее улучшению, отмеченному в общей популяции пациентов, получавших меполизумаб в дозе 100 мг, по сравнению с плацебо. Кроме того, у данных пациентов при применении меполизумаба в дозе 100 мг по сравнению с плацебо было отмечено более выраженное улучшение контроля бронхиальной астмы на 52-й неделе относительно исходного значения при проведении оценки с помощью Опросника для оценки контроля симптомов бронхиальной астмы (ACQ-5) (медиана изменения [Q1, Q3] - 0,80 [-2,20; 0,00] и 0,00 [-1,10; 0,20] соответственно).

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс)

MEA115921 представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 52 недели, в котором была проведена

оценка 136 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным синдромом Черджа-Стросс, получавших терапию пероральными глюкокортикостероидами в стабильной дозе (ПГКС; от $\geq 7,5$ до ≤ 50 мг/сутки преднизолона/преднизона). 53 % (N = 72) пациентов также получали одновременно терапию иммунодепрессантами в стабильной дозе.

Пациентам вводили 300 мг меполизумаба подкожно или плацебо один раз каждые 4 недели в дополнение к фоновой терапии преднизолоном/преднизонам в сочетании с иммуносупрессивной терапией или без нее. Решение об уменьшении дозы ПГКС принимал исследователь.

Ремиссия

Комбинированными первичными конечными точками были суммарное увеличение продолжительности ремиссии, определенной как балл по Бирмингемской шкале оценки активности васкулитов (BVAS) = 0 (отсутствие активного васкулита) плюс доза преднизолона/преднизона ≤ 4 мг/сутки, и доля пациентов в состоянии ремиссии на 36 и 48 неделях в период терапии.

По сравнению с плацебо у пациентов, которым вводили меполизумаб в дозе 300 мг, было достигнуто значимо большее суммарное увеличение продолжительности ремиссии. Кроме того, по сравнению с плацебо у значимо большей доли пациентов, которые получали меполизумаб в дозе 300 мг, была достигнута ремиссия на 36 неделе и на 48 неделе (таблица 6).

У пациентов, которые получали меполизумаб в дозе 300 мг, было достигнуто значимо большее увеличение продолжительности ремиссии ($p < 0,001$), и большая доля пациентов, получавших меполизумаб в дозе 300 мг, находились в состоянии ремиссии на 36 и 48 неделях ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо при использовании вторичной конечной точки для определения ремиссии как балл по шкале BVAS = 0 плюс доза преднизолона/преднизона $\leq 7,5$ мг/сутки.

Таблица 6

Анализ комбинированных первичных конечных точек (популяция ITT)

	Число (%) пациентов	
	Плацебо N = 68	Меполизумаб 300 мг N = 68
Совокупная продолжительность ремиссии за 52-недельный период		
0 недель	55 (81)	32 (47)
от > 0 до < 12 недель	8 (12)	8 (12)
от 12 до < 24 недель	3 (4)	9 (13)
от 24 до < 36 недель	0	10 (15)

	Число (%) пациентов	
	Плацебо N = 68	Меполизумаб 300 мг N = 68
≥ 36 недель	2 (3)	9 (13)
Отношение шансов (меполизумаб/плацебо)		5,91
95 % ДИ	—	2,68; 13,03
Значение p	—	< 0,001
Пациенты в стадии ремиссии на 36 и на 48 неделях	2 (3)	22 (32)
Отношение шансов (меполизумаб/плацебо)		16,74
95 % ДИ	—	3,61; 77,56
Значение p	—	< 0,001

Отношение шансов > 1 в пользу меполизумаба.

Рецидив

По сравнению с плацебо период времени до первого рецидива (определенного как ухудшение, связанное с васкулитом, бронхиальной астмой или симптомами со стороны носа и придаточных пазух носа, требующее увеличения дозы глюкокортикостероидов или иммуносупрессивной терапии, или госпитализации) был значимо более длительным у пациентов, которые получали меполизумаб в дозе 300 мг ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, которые получали меполизумаб, отмечалось уменьшение на 50 % частоты развития рецидива в пересчете на год по сравнению с плацебо: 1,14 в сравнении с 2,27 соответственно.

Уменьшение применения пероральных глюкокортикостероидов

В сравнении с плацебо у пациентов, которые получали меполизумаб в дозе 300 мг, средняя суточная доза пероральных глюкокортикостероидов была ниже в период 48–52 недель ($p < 0,001$). В период с 48-й по 52-ю неделю 59 % и 44 % пациентов, получавших меполизумаб, достигли средней суточной дозы ПГКС $\leq 7,5$ мг и ≤ 4 мг, соответственно, по сравнению с 33 % и 7 % таких пациентов в группе плацебо. В группе меполизумаба 300 мг у 12 пациентов (18 %) удалось постепенно полностью прекратить лечение ПГКС по сравнению с 2 пациентами (3 %) в группе плацебо.

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

Исследование 200622 — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 32 недели, в котором была проведена оценка 108 пациентов в возрасте 12 лет и старше с ГЭС. Пациенты получали 300 мг меполизумаба или плацебо, которые вводили подкожно один раз в 4 недели, при этом стабильная терапия ГЭС была продолжена. Стандартная терапия ГЭС могла включать ПГКС и иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию.

У пациентов, включенных в исследование, в анамнезе было зарегистрировано не менее двух обострений ГЭС в течение последних 12 месяцев, а число эозинофилов в крови во время скрининга составляло $\geq 1\,000$ клеток/мкл. Критерием исключения был положительный статус киназы FIP1L1-PDGFR α .

Первичной конечной точкой в исследовании 200622 была доля пациентов с обострением ГЭС во время 32-недельного периода терапии. Обострение ГЭС было определено как ухудшение клинических признаков и симптомов ГЭС или увеличение числа эозинофилов (≥ 2 случая), приводящее к необходимости увеличения дозы ПГКС или увеличения дозы/добавления цитотоксической или иммуносупрессивной терапии ГЭС.

В первичном анализе было проведено сравнение пациентов с обострением ГЭС или пациентов, досрочно исключенных из исследования, в группах лечения меполизумабом и плацебо. На протяжении 32-недельного периода терапии доля пациентов с обострением ГЭС или пациентов, досрочно исключенных из исследования, была на 50 % меньше при применении меполизумаба в дозе 300 мг по сравнению с плацебо; 28 % по сравнению с 56 % соответственно (ОШ 0,28, 95 % ДИ: 0,12; 0,64) (таблица 7).

Вторичными конечными точками были время до развития первого обострения ГЭС, доля пациентов с обострением ГЭС в период с 20 недели по 32 неделю, частота обострений ГЭС и изменение степени тяжести утомляемости относительно исходного уровня. Все вторичные конечные точки были статистически значимыми и подтверждали первичную конечную точку (рисунок 2 и таблица 8).

Таблица 7

Результаты по первичной конечной точке/анализу в популяции в соответствии с назначенным лечением (исследование 200622)

	Меполизумаб N = 54	Плацебо N = 54
Доля пациентов с обострением ГЭС		
Пациенты с ≥ 1 обострением ГЭС или пациенты, досрочно исключенные из исследования (%)	15 (28)	30 (56)
Пациенты с ≥ 1 обострением ГЭС (%)	14 (26)	28 (52)
Пациенты, досрочно исключенные из исследования, без обострения ГЭС (%)	1 (2)	2 (4)
Отношение шансов (95 % ДИ)	0,28 (0,12; 0,64)	
Значение p по критерию КМГ	0,002	

КМГ — Кохрана-Мантеля-Гензеля

Время до первого обострения

У пациентов, получавших 300 мг меполизумаба, наблюдали значимое увеличение времени до развития первого обострения ГЭС по сравнению с плацебо. Риск развития первого обострения ГЭС на протяжении периода терапии был на 66 % ниже у пациентов, получавших меполизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (отношение рисков: 0,34; 95 % ДИ 0,18; 0,67; $p = 0,002$).

Рисунок 2

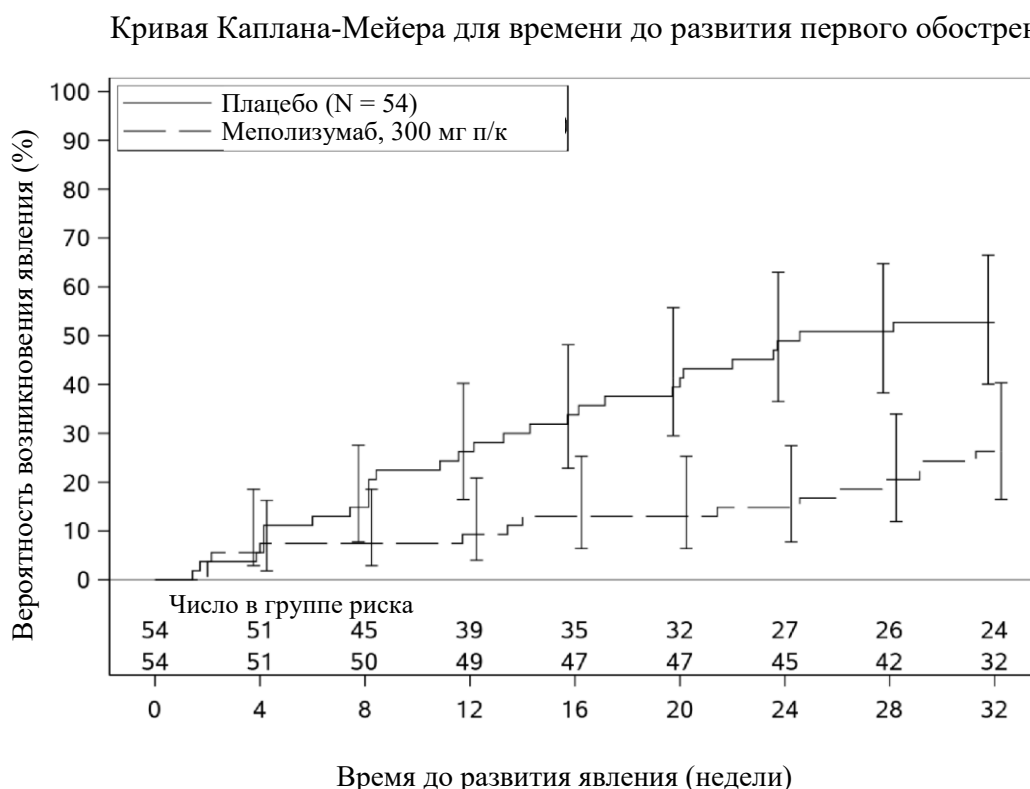


Таблица 8

Результаты по другим вторичным конечным точкам в популяции в соответствии с назначенным лечением (исследование 200622)

	Меполизумаб N = 54	Плацебо N = 54
Обострения ГЭС в период с 20 недели по 32 неделю включительно		
Пациенты с ≥ 1 обострением ГЭС или пациенты, досрочно исключенные из исследования (%)	9 (17)	19 (35)
Отношение шансов (95 % ДИ)	0,33 (0,13; 0,85)	
Значение р по критерию КМГ (нескорректированное/скорректированное) ^a	0,02/0,02	
Частота развития обострений ГЭС		
Расчетная средняя частота/год	0,50	1,46
Отношение частот (95 % ДИ) ^a	0,34 (0,19; 0,63)	

	Меполизумаб	Плацебо
	N = 54	N = 54
Значение p по критерию Уилкоксона	0,002	
Изменение степени тяжести утомляемости на 32-й неделе относительно исходного уровня при использовании для оценки пункта 3 Краткого опросника для оценки утомляемости (BFI) (наибольшая степень утомляемости за последние 24 часа) ^b		
Медиана изменения оценки по пункту 3 опросника BFI	-0,66	0,32
Сравнение (меполизумаб по сравнению с плацебо) значение p по критерию Уилкоксона	0,036	

^a - скорректированные значения p на основании оценки конечных точек в соответствии с заранее определенной иерархией;

^b - пациенты с отсутствующими данными были включены с наиболее неблагоприятным значением;

КМГ — Кохрана-Мантеля-Гензеля.

Открытое дополнительное исследование ГЭС

Соответствующие критериям включения пациенты, в том числе 4 подростка, которые завершили исследование 200622, продолжили участие в 20-недельном открытом дополнительном исследовании 205203 для изучения долгосрочного профиля безопасности и получения дополнительных данных о клинической пользе меполизумаба у пациентов с ГЭС при продолжении терапии более 32 недель.

Влияние терапии меполизумабом на уменьшение частоты развития обострений ГЭС, отмеченное во время исследования 200622, сохранялось у пациентов, продолживших получать терапию меполизумабом в исследовании 205203, из них у 94 % (47/50) пациентов не было отмечено развития обострения.

В период с 16-й по 20-ю неделю у 28 % всех пациентов со средней дозой ПГКС в период с 0-й недели по 4-ю неделю > 0 мг/сутки (преднизон или эквивалент) было достигнуто уменьшение средней суточной дозы ПГКС на ≥ 50 %. Данные по эффективности, полученные в этом исследовании, свидетельствуют о сохранении клинического положительного эффекта меполизумаба до 52 недель и уменьшении дозы ПГКС у пациентов с ГЭС.

5.2 Фармакокинетические свойства

После подкожного введения пациентам с умеренной или тяжелой бронхиальной астмой меполизумаб проявлял примерно пропорциональную дозе фармакокинетику в диапазоне доз от 12,5 мг до 250 мг. Фармакокинетические свойства меполизумаба у пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (синдром Черджа-Стросс), хроническим полипозным риносинуситом, ГЭС были сопоставимы с фармакокинетическими свойствами

меполизумаба у пациентов с бронхиальной астмой. Системное воздействие после введения меполизумаба в дозе 300 мг подкожно примерно в 3 раза превышало системное воздействие после введения меполизумаба в дозе 100 мг. В сравнительном исследовании фармакокинетики у здоровых лиц, после однократного подкожного введения 100 мг меполизумаба его фармакокинетика была сопоставимой для различных лекарственных форм.

Абсорбция

После подкожного введения здоровым добровольцам или пациентам с бронхиальной астмой всасывание меполизумаба происходило медленно, с медианой времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) в диапазоне от 4 до 8 суток.

После однократного подкожного введения в область живота, бедра или плеча здоровым добровольцам абсолютная биодоступность меполизумаба составляла 64 %, 71 % и 75 % соответственно. У пациентов с бронхиальной астмой абсолютная биодоступность меполизумаба при подкожном введении в область плеча составляла 74–80 %. После многократного подкожного введения каждые 4 недели наблюдалось приблизительно двукратное накопление препарата в равновесном состоянии.

Распределение

После однократного внутривенного введения меполизумаба пациентам с бронхиальной астмой средний объем распределения меполизумаба составлял от 55 до 85 мл/кг.

Биотрансформация

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое расщепляется при воздействии протеолитических ферментов, широко распространенных не только в ткани печени, но и во всем организме.

Элиминация

После однократного внутривенного введения препарата пациентам с бронхиальной астмой средний системный клиренс (CL) составлял от 1,9 до 3,3 мл/сут/кг, а средний конечный период полувыведения — примерно 20 суток. После подкожного введения меполизумаба средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) составлял от 16 до 22 суток. В популяционном фармакокинетическом анализе расчетный системный клиренс меполизумаба составлял 3,1 мл/сут/кг.

Особые группы пациентов

Для оценки влияния демографических характеристик был проведен анализ данных популяционной фармакокинетики меполизумаба. Анализ этих ограниченных данных указывает на отсутствие необходимости коррекции дозы в зависимости от расы или пола.

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше)

Официальные исследования фармакокинетики меполизумаба при применении у пациентов

пожилого возраста не проводились. Однако в популяционном фармакокинетическом анализе не выявлены признаки влияния возраста на фармакокинетику меполизумаба.

Пациенты с нарушением функции почек

Официальные исследования по изучению влияния нарушения функции почек на фармакокинетику меполизумаба не проводились. На основании популяционного фармакокинетического анализа коррекция дозы пациентам с клиренсом креатинина 50–80 мл/мин не требуется. Данные по пациентам с клиренсом креатинина < 50 мл/мин ограничены.

Пациенты с нарушением функции печени

Официальные исследования по изучению влияния нарушения функции печени на фармакокинетику меполизумаба не проводились. Поскольку меполизумаб расщепляется широко распространенными протеолитическими ферментами, которые присутствуют не только в ткани печени, маловероятно, что изменения функции печени окажут какое-либо влияние на выведение из организма меполизумаба.

Дети

Данные по фармакокинетики у детей ограничены (59 пациентов с эозинофильным эзофагитом, 55 пациентов с тяжелой рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой). Фармакокинетика меполизумаба при внутривенном введении была оценена в популяционном фармакокинетическом анализе в исследовании, проведенном с участием пациентов в возрасте 2–17 лет с эозинофильным эзофагитом. Фармакокинетика у детей и подростков была в значительной степени прогнозируемой на основании данных, полученных у взрослых, после коррекции на массу тела. Фармакокинетика меполизумаба у подростков с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем воспаления, включенных в исследования III фазы, соответствовала фармакокинетики у взрослых (см. раздел 4.2).

Фармакокинетику у детей в возрасте от 6 до 11 лет с тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным профилем после подкожного введения изучали в открытом неконтролируемом исследовании продолжительностью 12 недель. Фармакокинетика у детей в целом соответствовала фармакокинетики у взрослых и подростков с учетом массы тела и биодоступности. Абсолютная биодоступность при подкожном введении считается полной, в то время как у взрослых и подростков она составляет 76 %. Экспозиция после подкожного введения препарата в дозе 40 мг (при массе тела < 40 кг) или 100 мг (при массе тела ≥ 40 кг) в 1,32 и 1,97 раза превышала экспозицию, отмеченную у взрослых при введении препарата в дозе 100 мг.

Данные, полученные при изучении режима терапии с подкожным введением препарата в дозе 40 мг каждые 4 недели у детей в возрасте от 6 до 11 лет с массой тела 15–70 кг с помощью моделирования и имитации ФК, позволяют прогнозировать, что экспозиция при данном режиме терапии будет составлять в среднем 38 % экспозиции у взрослых при

применении препарата в дозе 100 мг. Данный режим терапии считается приемлемым в связи с широким терапевтическим индексом меполизумаба.

5.3 Данные доклинической безопасности

Поскольку меполизумаб является моноклональным антителом, исследований генотоксичности или канцерогенности не проводили.

Токсикологические и фармакологические исследования на животных

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении у обезьян особый вред для человека не выявлен. Внутривенное и подкожное введение препарата обезьянам сопровождалось снижением числа эозинофилов в периферической крови и в легких, токсическое действие не выявлено.

Эозинофилы участвуют в ответах иммунной системы на некоторые паразитарные инвазии. В исследованиях, проведенных на мышах, получавших терапию антителами к ИЛ-5, или мышах с генетическим дефицитом ИЛ-5 или эозинофилов не было продемонстрировано нарушения способности к борьбе с паразитарными инвазиями.

Фертильность

Не было отмечено нарушения фертильности в исследовании фертильности и общей репродуктивной токсичности у мышей, проведенном при применении аналогичных антител, ингибирующих ИЛ-5 у мышей. Данное исследование не включало оценку производства потомства или функциональную оценку потомства F1.

Беременность

У обезьян меполизумаб не влиял на беременность или развитие эмбриона/плода и постнатальное развитие (включая иммунную функцию) потомства. Оценки пороков развития внутренних органов или скелета не проводили. Данные, полученные у яванских макаков, демонстрируют, что меполизумаб проникает через плаценту. Концентрации меполизумаба были примерно в 2,4 раза выше у детенышей, чем у самок в течение нескольких месяцев после родов, влияния на иммунную систему детенышей отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Динатрия гидрофосфат гептагидрат

Лимонной кислоты моногидрат

Полисорбат 80

Дигидрат динатриевой соли ЭДТА

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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать.

Хранить в оригинальной картонной упаковке до момента вскрытия.

Допускается хранение при температуре не выше 30 °C в оригинальной картонной упаковке в течение 7 суток.

При хранении вне холодильника более 7 суток, препарат следует уничтожить.

После вскрытия упаковки препарат в автоинжекторе или шприце необходимо применить в течение 8 часов. Если препарат не был введен в течение 8 часов, его следует уничтожить.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Нукала, 100 мг/мл, раствор для подкожного введения в автоинжекторе

По 1,0 мл раствора для подкожного введения в предварительно заполненный шприц из бесцветного силиконизированного стекла типа I с иглой из нержавеющей стали, снабженной защитным колпачком, шприц укупорен поршнем с уплотнителем из силиконизированной бромбутиловой резины на конце поршня.

Шприц встроен в автоинжектор, состоящий из корпуса со смотровым окошком, предохранителя иглы, защитного колпачка иглы.

По 1 автоинжектору в пластиковом блистере, закрытом пленкой. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Нукала, 100 мг/мл, раствор для подкожного введения в шприце с автоматической самоубирающейся иглой

По 1,0 мл раствора для подкожного введения в предварительно заполненный шприц из бесцветного силиконизированного стекла типа I с иглой из нержавеющей стали, снабженной защитным колпачком, шприц укупорен поршнем с уплотнителем из силиконизированной бромбутиловой резины на конце поршня.

Шприц встроен в шприц с автоматической самоубирающейся иглой, состоящий из корпуса со смотровым окошком и с упором для пальцев, защитного колпачка иглы, поршня.

По 1 шприцу с автоматической самоубирающейся иглой в пластиковом блистере, закрытом пленкой. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем

первого вскрытия.

Нукала, 40 мг/0,4 мл, раствор для подкожного введения в шприце с автоматической самоубирающейся иглой

По 0,4 мл раствора для подкожного введения в предварительно заполненный шприц из бесцветного силиконизированного стекла типа I с иглой из нержавеющей стали, снабженной защитным колпачком, шприц укупорен поршнем с уплотнителем из силиконизированной бромбутиловой резины на конце поршня.

Шприц встроен в шприц с автоматической самоубирающейся иглой, состоящий из корпуса со смотровым окошком и с упором для пальцев, защитного колпачка иглы, поршня.

По 1 шприцу с автоматической самоубирающейся иглой в пластиковом блистере, закрытом пленкой. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Не все формы выпуска могут быть доступны для реализации.

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

Подробные указания по введению лекарственного препарата Нукала представлены в листке-вкладыше.

Необходимо выдержать препарат в течение 30 минут при комнатной температуре после извлечения упаковки из холодильника до введения.

Перед введением необходимо визуально оценить внешний вид раствора: раствор должен быть прозрачным (не мутным и без видимых частиц) и бесцветным или от светло-желтого до светло-коричневого цвета. Если раствор мутный, содержит видимые частицы или изменил цвет, его вводить нельзя.

Нельзя использовать шприц/автоинжектор, если он упал на твердую поверхность.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»

Российская Федерация, 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-04

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-04

Электронная почта: oax81701@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нукала, 100 мг/мл и 40 мг/0,4 мл, раствор для подкожного введения доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.