

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

Солирис, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: экулизумаб*.

Каждый мл концентрата содержит 10 мг экулизумаба.

Каждый флакон объемом 30 мл содержит 300 мг экулизумаба.

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

* Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (каппа-иммуноглобулин IgG2/4κ), образующееся в клетках линии NS0 с помощью технологии рекомбинантных ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Солирис показан для лечения взрослых пациентов и детей с:

- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в геотрансфузиях в анамнезе (см. раздел 5.1);
- атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) (см. раздел 5.1);

- рефрактерной генерализованной миастенией гравис (гМГ) у пациентов в возрасте 6 лет и старше и с положительным результатом теста на антитела к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) (см. раздел 5.1).

Препарат Солирис показан для лечения взрослых пациентов с:

- заболеваниями спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) и с положительным результатом теста на антитела к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Солирис должен вводиться квалифицированными медицинскими работниками и под наблюдением врачей, имеющих опыт ведения пациентов с гематологическими, почечными, нейромышечными или нейровоспалительными заболеваниями.

Режим дозирования

Взрослые с ПНГ

Курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) с ПНГ включает 4-недельный начальный цикл с введением нагрузочной дозы с последующим циклом введения поддерживающей дозы:

- Нагрузочная доза: 600 мг препарата Солирис вводят внутривенно капельно в течение 35 минут (± 10 минут) 1 раз в неделю в течение первых 4 недель.
- Поддерживающая доза: 900 мг препарата Солирис вводят внутривенно капельно в течение 35 минут (± 10 минут) на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Солирис каждые 14 ± 2 дней.

Взрослые пациенты с аГУС, гМГ или ЗСОНМ

Курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) с аГУС, рефрактерной гМГ или ЗСОНМ включает 4-недельный начальный цикл с введением нагрузочной дозы с последующим циклом введения поддерживающей дозы:

- Нагрузочная доза: 900 мг препарата Солирис вводят внутривенно капельно в течение 35 минут (± 10 минут) 1 раз в неделю в течение первых 4 недель.
- Поддерживающая доза: 1200 мг препарата Солирис вводят внутривенно капельно в течение 35 минут (± 10 минут) на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Солирис каждые 14 ± 2 дней.

Введение дополнительной дозы препарата Солирис необходимо в случае сопутствующего плазмафереза, плазмообмена или инфузии свежезамороженной плазмы, как представлено в таблице 1.

Таблица 1. Дополнительная доза препарата Солирис после плазмообмена, плазмафереза или инфузии свежезамороженной плазмы

Вид плазменной процедуры	Последняя введенная доза препарата Солирис	Дополнительная доза препарата Солирис после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы препарата Солирис
Плазмаферез или плазмообмен	300 мг	300 мг на каждый цикл плазмафереза или плазмообмена	В течение 60 минут после каждого цикла плазмафереза или плазмообмена
	≥ 600 мг	600 мг на каждый цикл плазмафереза или плазмообмена	
Инфузия свежезамороженной плазмы	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу свежезамороженной плазмы	За 60 минут до инфузии каждой единицы свежезамороженной плазмы

Введение дополнительной дозы препарата Солирис необходимо в случае сопутствующего лечения путем внутривенного введения иммуноглобулина (ВВИГ), как указано в таблице 2.

Таблица 2. Дополнительная доза препарата Солирис после ВВИГ

Последняя введенная доза препарата Солирис	Дополнительная доза препарата Солирис	Время введения дополнительной дозы препарата Солирис
≥ 900 мг	600 мг на один цикл ВВИГ	Как можно раньше после цикла ВВИГ
≤ 600 мг	300 мг на один цикл ВВИГ	

Мониторинг в процессе лечения

После окончания введения препарата наблюдение за пациентом должно продолжаться в течение 1 часа. Если нежелательные реакции развиваются во время введения препарата Солирис, скорость инфузии может быть уменьшена вплоть до полной остановки введения по усмотрению врача. При уменьшении скорости введения препарата общее время инфузии не должно превышать 2 часов для взрослых пациентов и 4 часов для пациентов детского возраста.

Контроль лечения

Пациенты с аГУС должны находиться под наблюдением на предмет признаков и симптомов тромботической микроангиопатии (ТМА) (см. раздел 4.4 «Лабораторный контроль при лечении аГУС»).

Лечение препаратом Солирис рекомендуется на протяжении жизни пациента при отсутствии клинических показаний для прекращения применения препарата Солирис (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Препарат можно назначать пациентам в возрасте 65 лет и старше. Доказательства, указывающие на необходимость каких-либо специальных мер предосторожности при лечении пациентов пожилого возраста, отсутствуют, хотя опыт применения препарата Солирис у пожилых пациентов ограничен.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.1).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Эффективность и безопасность препарата Солирис у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Дети

Пациентам детского возраста с ПНГ, аГУС или рефрактерной гМГ с массой тела ≥ 40 кг вводят препарат в соответствии с рекомендациями по дозированию для взрослых пациентов.

Пациентам детского возраста с ПНГ, аГУС или рефрактерной гМГ с массой тела < 40 кг дозирование препарата Солирис проводят по схеме, представленной в таблице 3.

Таблица 3. Режим дозирования препарата Солирис в зависимости от массы тела у пациентов детского возраста с ПНГ, аГУС или рефрактерной гМГ

Диапазон массы тела (кг)	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
от 30 до < 40 кг	600 мг 1 раз в неделю в течение первых 2-х недель	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
от 20 до < 30 кг	600 мг 1 раз в неделю в течение первых 2-х недель	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
от 10 до < 20 кг	600 мг 1 раз на первой неделе	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
от 5 до < 10 кг	300 мг 1 раз на первой неделе	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Данные по применению препарата Солирис у пациентов детского возраста с ПНГ или рефрактерной гМГ с массой тела менее 40 кг ограничены. Режим дозирования у пациентов детского возраста с ПНГ или рефрактерной гМГ с массой тела менее 40 кг не отличается от режима дозирования для пациентов детского возраста с аГУС в зависимости от массы тела пациента. На основании фармакокинетических (ФК) / фармакодинамических (ФД) данных, доступных для пациентов с аГУС и ПНГ, получавших препарат Солирис, ожидается, что

режим дозирования в зависимости от массы тела для пациентов детского возраста обеспечит профиль эффективности и безопасности, аналогичный таковому у взрослых. Для пациентов с рефрактерной гМГ с массой тела менее 40 кг также ожидается, что режим дозирования в зависимости от массы тела обеспечит профиль безопасности и эффективности, сопоставимый со взрослыми пациентами.

Безопасность и эффективность препарата Солирис по показанию лечение рефрактерной гМГ у детей в возрасте от 0 до 6 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Безопасность и эффективность препарата Солирис по показанию лечение ЗСОНМ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Применение препарата Солирис возможно только путем внутривенной инфузии в соответствии с описанием ниже. Не вводить внутривенно струйно или болюсно.

Приготовленный раствор препарата Солирис необходимо вводить посредством внутривенной инфузии в течение 25–45 минут взрослым пациентам и в течение 1–4 часов пациентам детского возраста. Для введения необходимо использовать гравитационную систему, шприцевой дозатор или инфузионный насос. Во время введения препарата Солирис нет необходимости защищать приготовленный раствор от света.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Проведение инфузий на дому

Для пациентов с подтвержденной хорошей переносимостью инфузий в клинических условиях может рассматриваться вопрос о проведении процедуры в домашних условиях. Заключение о возможности проведения инфузий в домашних условиях выносится лечащим врачом на основе комплексной оценки состояния пациента. Проведение инфузий в домашних условиях осуществляется исключительно квалифицированным медицинским работником.

Данные о безопасности выполнения инфузий в домашних условиях ограничены, необходимо соблюдать дополнительные меры предосторожности, такие как возможность оказания экстренной помощи при возникновении нежелательных реакций или анафилаксии (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к экулизумабу, белкам мыши или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Лечение экулизумабом нельзя начинать:

- у пациентов с инфекцией, вызванной *Neisseria meningitidis*, не разрешившейся к моменту начала лечения;

- у пациентов, которые в настоящее время не вакцинированы против инфекции *Neisseria meningitidis*, за исключением случаев, когда они получают профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств в медицинской документации пациента следует четко фиксировать наименование и номер серии применяемого лекарственного препарата.

Экулизумаб не оказывает влияния на апластический компонент анемии у пациентов с ПНГ.

Серьезная менингококковая инфекция

Применение экулизумаба повышает восприимчивость пациентов к менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) вследствие его механизма действия. Может возникнуть менингококковая инфекция, вызванная возбудителем любой серологической группы. С целью снижения риска инфекции все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции, по крайней мере, за две недели до начала лечения экулизумабом, если только риск отсрочки начала лечения экулизумабом не превышает риска развития менингококковой инфекции. Пациенты, которые начинают лечение экулизумабом менее чем через 2 недели после вакцинации четырехвалентной менингококковой вакциной, должны получать профилактическое лечение соответствующими антибиотиками, пока с момента вакцинации не пройдет 2 недели. Для профилактики менингококковой инфекции, вызванной наиболее распространенными патогенными серологическими группами, рекомендуются вакцины против серологических групп A, C, Y, W135. Вакцинация против серологической группы B также рекомендуется, если вакцина доступна. Пациенты должны быть вакцинированы или ревакцинированы согласно действующим национальным рекомендациям по вакцинации.

Вакцинация может дополнительно активировать систему комплемента. В результате у пациентов с заболеваниями, опосредованными комплементом, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ЗСОНМ, может наблюдаться усиление признаков и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (при ПНГ), ТМА (при аГУС), обострение миастении гравис (МГ) (при рефрактерной гМГ) или рецидив (при ЗСОНМ). Поэтому после рекомендованной вакцинации пациентов следует тщательно наблюдать на предмет симптомов заболевания.

Для предотвращения развития менингококковой инфекции вакцинация может быть недостаточно. Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов. Сообщалось о случаях серьезных или смертельных менингококковых инфекций у пациентов, получавших экулизумаб. Сепсис является частым проявлением менингококковых инфекций у пациентов, получающих лечение экулизумабом

(см. раздел 4.8). Все пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления ранних признаков менингококковой инфекции. При подозрении на возникновение инфекции следует немедленно оценить состояние пациента и, при необходимости, начать лечение соответствующими антибиотиками. Пациентов следует проинформировать об этих признаках и симптомах, а также действиях, которые следует предпринять, чтобы незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Лечащие врачи должны обсудить с пациентами пользу и риски терапии экулизумабом и предоставлять руководство для пациентов и карточку пациента.

Прочие генерализованные инфекции

В связи с механизмом действия терапию экулизумабом следует назначать с осторожностью пациентам с активными системными инфекциями. У пациентов может быть повышена восприимчивость к инфекциям, особенно к инфекциям, вызванным видами *Neisseria* и инкапсулированными бактериями. Сообщалось о серьезных инфекциях, вызванных видами *Neisseria* (помимо *Neisseria meningitidis*), включая диссеминированные гонококковые инфекции.

Пациентам следует предоставлять руководство для пациентов с целью повышения их осведомленности о возможных тяжелых инфекциях, а также их признаках и симптомах. Лечащему врачу следует рекомендовать пациентам профилактику гонореи.

Инфузионные реакции

Введение экулизумаба может привести к возникновению инфузионных реакций или иммуногенности, которые могут стать причиной аллергических реакций или реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию. В клинических исследованиях у 1 (0,9 %) пациента с рефрактерной гМГ возникла инфузионная реакция, потребовавшая отмены экулизумаба. Ни у одного пациента детского возраста с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ или ЗСОНМ не наблюдалось инфузионной реакции, потребовавшей отмены экулизумаба. Лечение экулизумабом следует прекратить у всех пациентов, у которых наблюдаются тяжелые инфузионные реакции, и назначить соответствующую медикаментозную терапию.

Иммуногенность

Анализ данных всех клинических исследований экулизумаба показал редкую частоту возникновения антител у пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ПНГ частота выявления антител в группе экулизумаба (3,4 %) была сопоставима с группой плацебо (4,8 %).

Среди пациентов с аГУС, получавших экулизумаб, формирование антител к препарату наблюдалось в 3 % случаев (3 из 100) по данным электрохемилюминесцентного (ECL) мостового иммуноанализа, при этом в 1 % случаев (1 из 100) у пациентов с аГУС были обнаружены низкие уровни нейтрализующих антител. В плацебо-контролируемом исследовании рефрактерной гМГ антитела к экулизумабу не были выявлены ни у одного из 62 пациентов (0 %) в течение 26-недельного основного периода лечения. Однако в

долгосрочном исследовании рефрактерной гМГ у 3 из 117 пациентов (2,6 %) обнаружился антитела на разных визитах по сравнению с исходным уровнем. Эти антитела имели транзиторный характер, не определялись при последующих визитах и не оказывали клинически значимого влияния на эффективность терапии.

В плацебо-контролируемом исследовании ЗСОНМ у 2 из 95 пациентов (2,1 %), получавших экулизумаб, были обнаружены антитела к препарату. У обоих пациентов отсутствовали нейтрализующие антитела. Антитела к препарату были обнаружены в низком титре и имели транзиторный характер. Корреляции между титром антител и клинической эффективностью препарата или его нежелательными явлениями не наблюдалось.

Иммунизация

Перед началом терапии экулизумабом пациентам с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ рекомендуется провести иммунизацию в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Кроме того, все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции, по крайней мере, за две недели до начала лечения экулизумабом, если только риск отсрочки начала лечения экулизумабом не превышает риска развития менингококковой инфекции. Пациенты, которые начинают лечение экулизумабом менее чем через 2 недели после вакцинации четырехвалентной менингококковой вакциной, должны получать профилактическое лечение соответствующими антибиотиками, пока с момента вакцинации не пройдет 2 недели. Для профилактики менингококковой инфекции, вызванной наиболее распространенными патогенными серологическими группами, рекомендуются вакцины против серологических групп А, С, Y, W135. Вакцинация против серологической группы В также рекомендуется, если вакцина доступна. Пациенты должны быть вакцинированы или ревакцинированы согласно действующим национальным рекомендациям по вакцинации (см. подраздел «Серьезная менингококковая инфекция»).

Пациенты младше 18 лет должны быть вакцинированы против *Haemophilus influenzae* и пневмококка в строгом соответствии с национальными рекомендациями по вакцинации для соответствующих возрастных групп.

Вакцинация может дополнительно активировать систему комплемента. В результате у пациентов с заболеваниями, опосредованными комплементом, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ЗСОНМ, может наблюдаться усиление признаков и симптомов основного заболевания, таких как гемолиз (при ПНГ), ТМА (при аГУС), обострение миастении гравис (МГ) (при рефрактерной гМГ) или рецидив (при ЗСОНМ). Поэтому после рекомендованной вакцинации пациентов следует тщательно наблюдать на предмет симптомов заболевания.

Антикоагулянтная терапия

Рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии не должны изменяться в связи с назначением экулизумаба.

Терапия иммунодепрессантами и антихолинэстеразными препаратами

Пациенты с рефрактерной гМГ

При снижении дозы или отмене иммунодепрессантов и антихолинэстеразных препаратов необходимо тщательно следить за состоянием пациентов на предмет возможного обострения заболевания.

Пациенты с ЗСОНМ

При снижении дозы или отмене иммунодепрессантов необходимо проводить тщательный мониторинг состояния пациентов для своевременного выявления признаков или симптомов потенциального обострения ЗСОНМ.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ

Пациентов с ПНГ следует контролировать на наличие признаков и симптомов внутрисосудистого гемолиза, включая уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Пациентам с ПНГ, получающим экулизумаб, следует контролировать выраженность внутрисосудистого гемолиза путем определения уровня ЛДГ в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии частота введения препарата, равная 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Лабораторный контроль при лечении аГУС

У пациентов с аГУС на фоне лечения экулизумабом контроль за ТМА должен осуществляться с помощью регулярного мониторинга количества тромбоцитов, активности ЛДГ и концентрации креатинина в сыворотке крови. При необходимости коррекции дозы в период поддерживающей терапии, частота введения препарата, равная 14 ± 2 дня, может быть увеличена до 1 раза каждые 12 дней.

Прекращение терапии у пациентов с ПНГ

Если пациенты с ПНГ прекращают терапию экулизумабом, их следует тщательно контролировать на предмет появления признаков и симптомов тяжелого внутрисосудистого гемолиза. Признаками тяжелого гемолиза является повышение активности ЛДГ в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем в совокупности с одним из следующих показателей: абсолютное уменьшение размера клона ПНГ более чем на 25 % (исключая эффект разведения в случае гемотрансфузии) в течение 1 недели или меньше; концентрация гемоглобина менее 5 г/дл или ее снижение более чем на 4 г/дл за 1 неделю или меньше; стенокардия; психические нарушения; повышение концентрации креатинина в крови на 50 % или тромбоз. Длительность наблюдения за пациентами после прекращения лечения экулизумабом должна составлять не менее 8 недель для выявления тяжелого гемолиза и других реакций.

В случае появления признаков тяжелого гемолиза после прекращения терапии рекомендуется назначить переливание крови (эритроцитарной массы) или провести обменную гемотрансфузию в том случае, если по данным проточной цитометрии популяция клона ПНГ > 50 % от всего количества эритроцитов, а также назначить антикоагулянты, кортикостероиды

или возобновить терапию экулизумабом. Согласно данным наблюдения за 16 пациентами с ПНГ, у которых терапия экулизумабом была прекращена в ходе клинических исследований, не было выявлено усиления интенсивности внутрисосудистого гемолиза.

Прекращение терапии у пациентов с аГУС

В период от 4 до 127 недель после прекращения терапии экулизумабом у некоторых пациентов было отмечено возобновление симптомов ТМА. Прекращение лечения следует рассматривать только при наличии медицинских показаний.

В рамках клинических исследований аГУС, у 61 пациента (в том числе 21 пациент детского возраста) была отменена терапия экулизумабом, период наблюдения за ними в среднем составил 24 недели. После прекращения лечения у 12 пациентов было зафиксировано пятнадцать серьезных осложнений, связанных с возобновлением ТМА. Еще два случая тяжелых проявлений ТМА возникли у 2 пациентов, которые получали экулизумаб в более низкой дозе – вне утвержденного режима дозирования (см. раздел 4.2). Серьезные проявления ТМА наблюдались у пациентов, независимо от того, были ли у них выявлены генетические мутации, высокий риск полиморфизма или аутоантитела. У этих пациентов возникли дополнительные серьезные медицинские осложнения, в том числе: тяжелое ухудшение функции почек; госпитализация, связанная с заболеванием; и прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии, требующей проведения диализа. Несмотря на возобновление лечения экулизумабом, у одного пациента развилось прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии.

Если пациенты с аГУС прекращают терапию экулизумабом, их следует непрерывно и тщательно контролировать для своевременного выявления признаков и симптомов осложнений ТМА. Контроль может быть недостаточным для прогнозирования или предупреждения тяжелых осложнений ТМА у пациентов с аГУС после прекращения применения экулизумаба.

Тяжелые осложнения ТМА после прекращения лечения могут быть выявлены, если наблюдаются какие-либо из перечисленных ниже признаков:

- любые 2 или какой-либо повторяющийся лабораторный показатель: снижение количества тромбоцитов на 25 % или более по сравнению с исходным уровнем или с наибольшим зарегистрированным значением в ходе терапии экулизумабом; повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 25 % или более по сравнению с исходным уровнем или с наименьшим зарегистрированным значением в ходе терапии экулизумабом; или повышение активности ЛДГ в сыворотке крови на 25 % или более по сравнению с исходной активностью или с наименьшим зарегистрированным значением в ходе терапии экулизумабом
или
- любой из следующих симптомов: изменение психического состояния или судороги, стенокардия или одышка; или тромбоз.

В случае развития тяжелых осложнений ТМА после прекращения лечения экулизумабом, рекомендуется возобновить терапию экулизумабом, назначить поддерживающее лечение с помощью плазмафереза или плазмообмена или соответствующую специфическую поддерживающую терапию, включая гемодиализ, искусственную вентиляцию легких или антикоагулянтную терапию.

Прекращение терапии у пациентов с гМГ

Применение экулизумаба при лечении рефрактерной гМГ изучалось только в условиях длительного применения. Необходимо тщательно следить за состоянием пациентов, прекративших терапию экулизумабом, для своевременного выявления признаков и симптомов обострения заболевания.

Прекращение лечения ЗСОНМ

Применение экулизумаба при лечении ЗСОНМ изучалось только в условиях длительного применения. Необходимо тщательно следить за состоянием пациентов, прекративших терапию экулизумабом, для своевременного выявления признаков и симптомов возможного рецидива ЗСОНМ.

Обучающие материалы

Все врачи, которые могут назначать экулизумаб, должны убедиться, что они ознакомились с руководством для врача по применению этого препарата. Врачи должны обсудить с пациентами преимущества и риски терапии экулизумабом.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при лихорадке, головной боли, сопровождающейся лихорадкой и/или ригидностью затылочных мышц или чувствительности к свету, поскольку указанные признаки могут свидетельствовать о менингококковой инфекции.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 115 мг натрия на один флакон, что эквивалентно 5,75 % от рекомендуемого Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

После разведения 0,9 % (9 мг/мл) раствором натрия хлорида для инъекций лекарственный препарат содержит 0,88 г натрия в 240 мл раствора в максимальной дозе, что эквивалентно 44,0 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

После разведения 0,45 % (4,5 мг/мл) раствором натрия хлорида для инъекций лекарственный препарат содержит 0,67 г натрия в 240 мл раствора в максимальной дозе, что эквивалентно 33,5 % от рекомендуемого ВОЗ для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействия не проводились. Исходя из потенциального ингибирующего действия экулизумаба на комплемент-зависимую цитотоксичность ритуксимаба, экулизумаб может снижать ожидаемые фармакодинамические эффекты ритуксимаба.

Было показано, что плазмообмен, плазмаферез, инфузия свежезамороженной плазмы и ВВИГ снижают концентрацию экулизумаба в сыворотке крови. В таких случаях требуется дополнительная доза экулизумаба. Рекомендации для случаев применения препарата одновременно с плазмообменом, плазмаферезом, инфузией свежезамороженной плазмы и ВВИГ приведены в разделе 4.2.

Одновременное применение экулизумаба с ВВИГ может приводить к снижению эффективности экулизумаба. Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет признаков снижения эффективности экулизумаба.

Одновременное применение экулизумаба с ингибиторами неонатальных Fc-рецепторов (FcRn) может приводить к снижению системного действия и эффективности экулизумаба. Необходимо тщательно контролировать пациентов на предмет признаков снижения эффективности экулизумаба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии экулизумабом и в течение 5 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Контролируемые исследования применения экулизумаба у беременных женщин не проводились. Ограниченные данные применения экулизумаба при беременности (менее 300 исходов беременности) указывают на отсутствие повышенного риска пороков развития плода или фетонеонатальной токсичности. Однако данных для адекватной оценки безопасности применения экулизумаба у беременных женщин недостаточно. Таким образом, перед началом и в ходе лечения экулизумабом у беременных женщин рекомендуется проведение индивидуальной оценки соотношения польза-риск. В случае если такое лечение будет признано необходимым во время беременности, рекомендуется проведение тщательного мониторинга состояния матери и плода в соответствии с локальными рекомендациями.

Доклинические исследования репродуктивной токсичности экулизумаба не проводились (см. раздел 5.3).

Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проникает через плацентарный барьер, в связи с чем экулизумаб потенциально способен ингибировать терминальную активность

комплемента в крови плода. В связи с этим экулизумаб следует назначать беременным женщинам только в случае крайней необходимости.

Лактация

Воздействия на находящихся на грудном вскармливании новорожденных/младенцев не ожидается, поскольку, по имеющимся ограниченным данным, экулизумаб не выделяется с грудным молоком. Однако из-за ограниченности имеющихся данных при назначении препарата необходимо оценить соотношение пользы грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка наряду с клинической необходимостью применения экулизумаба у матери и потенциальное негативное воздействие экулизумаба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или влияние основного заболевания матери.

Фертильность

Специального исследования воздействия экулизумаба на фертильность не проводилось.

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

Экулизумаб не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности экулизумаба были получены в 33 клинических исследованиях, в которых лечение препаратом получили 1555 пациентов с различными комплемент-опосредованными заболеваниями, включая ПНГ, аГУС, рефрактерную гМГ и ЗСОНМ. Наиболее частой нежелательной реакцией при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, на начальном этапе терапии). Наиболее тяжелой нежелательной реакцией являлась менингококковая инфекция.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе проведения клинических исследований и в пострегистрационном периоде применения экулизумаба. Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы по системно-органным классам MedDRA. Внутри каждого класса предпочтительные термины перечислены в порядке убывания частоты и 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ и при пострегистрационном применении экулизумаба

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100)	Редко (≥ 1/10000, но < 1/1000)	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, герпес слизистой оболочки полости рта	Менингококковая инфекция ¹ , сепсис, септический шок, перитонит, инфекции нижних дыхательных путей, грибковые инфекции, вирусные инфекции, абсцесс ³ , воспаление подкожной жировой клетчатки, грипп, желудочно-кишечные инфекции, цистит, инфекции, синусит, гингивит	Аспергиллез ² , артрит бактериальный ² , гонококковые инфекции мочеполовой системы, инфекции, вызываемые <i>Haemophilus influenzae</i> , импетиго	

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Меланома, миелодиспластический синдром	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Лейкопения, анемия	Тромбоцитопения, лимфопения	Гемолиз ⁴ , аномалия фактора свертываемости, агглютинация эритроцитов, коагулопатия	
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактические реакции, гиперчувствительность		
Эндокринные нарушения				Базедова болезнь	
Нарушения метаболизма и питания			Снижение аппетита		
Психические нарушения		Бессонница	Депрессия, тревожность, перепады настроения, нарушения сна	Необычные сновидения	

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, но < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100)	Редко (≥ 1/10000, но < 1/1000)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Парестезия, тремор, дисгевзия, обморок		
Нарушения со стороны органа зрения			Затуманенное зрение	Раздражение конъюнктивы	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Шум в ушах, вертиго (вестибулярное головокружение)		
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения		
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия	Злокачественная гипертензия, гипотензия, «приливы», венозные нарушения	Гематома	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кашель, боль в ротоглотке (орофарингеальная)	Диспноэ, носовое кровотечение, першение в горле, заложенность носа, ринорея		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Запор, диспепсия, вздутие живота	Гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в деснах	

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Желтуха	Повреждение печени ⁵
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, зуд, алопеция	Крапивница, эритема, петехии, гипергидроз, сухость кожи, дерматит	Депигментация кожи	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Артралгия, миалгия, боль в конечностях	Мышечные спазмы, боль в костях, боль в спине, боль в шее	Тризм, отечность в области сустава	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Нарушение функции почек, дизурия, гематурия		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Спонтанная эрекция	Нарушение менструального цикла	

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения		Пирексия, утомляемость, гриппоподобный синдром	Отек, дискомфорт в грудной клетке, астения, боль в грудной клетке, боль в месте введения, озноб	Экстравазация, парестезия в месте введения, ощущение «жара»	
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, снижение гемоглобина, снижение гематокрита	Положительная проба Кумбса ²	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Инфузионные реакции			

¹ Менингококковая инфекция включает предпочтительные термины: менингококковая инфекция, менингококковый сепсис, менингококковый менингит.

² Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде.

³ Абсцесс включает предпочтительные термины: абсцесс конечности, абсцесс толстого кишечника, абсцесс почки, подкожный абсцесс, абсцесс зуба, абсцесс печени, параректальный абсцесс, ректальный абсцесс.

⁴ Подробные сведения представлены в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

⁵ Частота не может быть определена на основании имеющихся данных пострегистрационного опыта применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Во всех клинических исследованиях наиболее серьезной нежелательной реакцией являлась менингококковая инфекция. У пациентов, получавших экулизумаб, менингококковые инфекции проявлялись в виде менингококкового сепсиса. Пациентов следует проинформировать относительно признаков и симптомов менингококковой инфекции и сепсиса и рекомендовать незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Сообщалось о случаях развития сепсиса, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, неуточненными видами *Neisseria spp.*

В клинических исследованиях ПНГ сообщалось о случаях гемолиза при пропуске или задержке введения экулизумаба.

В клинических исследованиях аГУС были зарегистрированы случаи осложнений ТМА при пропуске или задержке введения экулизумаба.

Антитела к экулизумабу определяли у 2 % пациентов с ПНГ, у 3 % пациентов с аГУС и у 2 % пациентов с ЗСОНМ, получавших лечение препаратом. Образование антител характерно для терапии любыми белковыми препаратами.

Дети

У детей и подростков (в возрасте от 11 до 18 лет) с ПНГ, включенных в исследование M07-005, профиль безопасности был аналогичным таковому у взрослых пациентов с ПНГ. Наиболее частой нежелательной реакцией у детей была головная боль.

У пациентов детского возраста с установленным диагнозом аГУС (в возрасте от 2 месяцев до 18 лет), включенных в исследования C08-002, C08-003, C09-001r и C10-003, профиль безопасности был аналогичным таковому у взрослых пациентов с установленным диагнозом аГУС. Профили безопасности в различных возрастных подгруппах пациентов детского возраста оказались аналогичными.

У пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ (в возрасте от 12 до 18 лет), включенных в исследование ECU-MG-303, профиль безопасности был аналогичным таковому у взрослых пациентов с рефрактерной гМГ, а также соответствовал профилю пациентов с ПНГ, аГУС и ЗСОНМ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

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

4.9. Передозировка

В ходе проведенных клинических исследований не сообщалось о случаях передозировки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы комплемента.

Код АТХ: L04AJ01.

Экулизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG_{2/4k}, которое связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию терминальных компонентов системы комплемента. Моноклональное антитело состоит из константных участков иммуноглобулина человека и комплементарно-детерминированных участков иммуноглобулина мыши, встроенных в переменные домены легкой и тяжелой цепей человеческого антитела. Экулизумаб состоит из двух тяжелых цепей, каждая из которых содержит 448 аминокислотных остатков, и 2 легких цепей, каждая из которых содержит 214 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу примерно 148 кДа.

Экулизумаб продуцируется в культуре клеток линии NS0 миеломы мыши и очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии. Процесс производства активной фармацевтической субстанции также включает специфические этапы инактивации и удаления вирусов.

Механизм действия

Экулизумаб – действующее вещество препарата Солирис, является ингибитором активации терминальных компонентов системы комплемента, который специфически и с высокой аффинностью связывается с белком комплемента C5, тем самым ингибируя его расщепление на C5a и C5b и предотвращая образование терминального комплекса комплемента C5b-9. При этом экулизумаб поддерживает концентрацию ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

Применение экулизумаба у пациентов с ПНГ блокирует неконтролируемую активацию терминальных компонентов комплемента и, как следствие, предотвращает комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз.

Концентрация экулизумаба в плазме крови около 35 мкг/мл, наблюдаемая у большинства пациентов с ПНГ, обеспечивает практически полное подавление внутрисосудистого гемолиза, вызванного активацией терминального комплекса комплемента.

Длительная терапия экулизумабом при ПНГ обеспечивает быстрое и стойкое снижение комплемент-опосредованной гемолитической активности.

У пациентов с аГУС экулизумаб также блокирует неконтролируемую активацию терминального комплемента, тем самым предотвращая развитие комплемент-опосредованной ТМА.

При применении экулизумаба в рекомендованном режиме у всех пациентов наблюдалось быстрое и устойчивое снижение активности терминального комплемента. Концентрация экулизумаба в сыворотке крови пациентов с аГУС, составляющая около 50–100 мкг/мл, обеспечивает практически полное ингибирования активности терминального комплемента.

Длительная терапия экулизумабом при аГУС обеспечивает быстрое и стойкое снижение комплемент-опосредованной ТМА.

У пациентов с рефрактерной гМГ неконтролируемая активация терминального компонента системы комплемента вызывает лизис, обусловленный мембраноатакующим комплексом (МАК), и связанное с компонентом С5а воспаление нервно-мышечных соединений, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи. Длительное применение экулизумаба приводит к немедленному, полному и устойчивому ингибированию активности терминального комплемента (концентрации экулизумаба в сыворотке крови ≥ 116 мкг/мл).

У пациентов с ЗСОНМ неконтролируемая активация терминального комплемента, вызванная аутоантителами к AQP4, приводит к формированию МАК и С5а-опосредованному воспалению, что, в свою очередь, ведет к некрозу астроцитов и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также к гибели окружающих олигодендроцитов и нейронов. Длительное применение экулизумаба приводит к немедленному, полному и устойчивому ингибированию активности терминального компонента системы комплемента (концентрации экулизумаба в сыворотке крови ≥ 116 мкг/мл).

Клиническая эффективность и безопасность

ПНГ

Безопасность и эффективность экулизумаба у взрослых пациентов с ПНГ с признаками гемолиза оценивали в ходе 26-недельного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования (C04-001). Пациенты с ПНГ также получали терапию экулизумабом в ходе 52-недельного несравнительного исследования (C04-002) и в период долгосрочного исследования (E05-001). Пациенты были вакцинированы против менингококковой инфекции перед началом лечения экулизумабом. Во всех клинических

исследованиях режим дозирования экулизумаба составлял 600 мг каждые 7 ± 2 дней в течение первых 4 недель, затем 900 мг в течение 7 ± 2 дней, после чего 900 мг каждые 14 ± 2 дней на протяжении всего исследования. Экулизумаб вводился в виде внутривенной инфузии в течение 25–45 минут ($35 \text{ минут} \pm 10 \text{ минут}$). Также было инициировано международное наблюдательное исследование «Регистр пациентов с ПНГ» (M07-001) для оценки естественного течения ПНГ у пациентов, ранее не получавших лечения, и клинических исходов во время лечения экулизумабом.

В рамках исследования C04-001 (TRIUMPH) пациенты с ПНГ были рандомизированы в группы экулизумаба (N=43) и плацебо (N=44). Критерии включения предусматривали: не менее 4 гемотрансфузий за предыдущие 12 месяцев; размер клона ПНГ не менее 10 %, подтвержденный методом проточной цитометрии; уровень тромбоцитов не менее 100 000/мкл. Перед рандомизацией пациенты проходили скрининговый этап, целью которого было подтвердить необходимость трансфузий эритроцитарной массы и установить индивидуальную контрольную точку уровня гемоглобина, по которой оценивали стабилизацию гемоглобина и эффективность трансфузий у каждого пациента. Для пациентов с симптомами контрольная точка гемоглобина устанавливалась на уровне ≤ 9 г/дл, а для бессимптомных пациентов – ≤ 7 г/дл. Первичными конечными точками эффективности были стабилизация уровня гемоглобина (способность пациента поддерживать уровень гемоглобина выше контрольной точки без трансфузий на протяжении всего 26-недельного исследования) и необходимость в трансфузиях крови. В качестве значимых вторичных конечных точек рассматривались утомляемость и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQoL). Мониторинг гемолиза осуществлялся преимущественно посредством измерения уровня ЛДГ в сыворотке крови, а оценка доли эритроцитов с фенотипом ПНГ проводилась методом проточной цитометрии. Пациенты, принимавшие антикоагулянты и системные кортикостероиды до начала исследования, продолжали их использование. Основные исходные характеристики были сбалансированы (см. таблицу 5).

В неконтролируемом исследовании C04-002 (SHEPHERD) пациенты с ПНГ, получившие как минимум 1 гемотрансфузию за предыдущие 24 месяца и имеющие не менее 30000 тромбоцитов/мкл, получали экулизумаб в течение 52 недель. Сопутствующее лечение включало в себя антитромботические препараты у 63 % пациентов и системные кортикостероиды у 40 % пациентов. Исходные характеристики представлены в таблице 5.

Таблица 5. Демографические показатели и исходные характеристики пациентов в клинических исследованиях C04-001 и C04-002

Параметр	C04-001		C04-002
	Плацебо N=44	Экулизумаб N=43	Экулизумаб N=97
Средний возраст (СО)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Пол (женский, %)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)

Параметр	C04-001		C04-002
	Плацебо N=44	Экулизумаб N=43	Экулизумаб N=97
Апластическая анемия или миелодиспластический синдром в анамнезе (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Сопутствующее лечение антикоагулянтами (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Сопутствующее лечение стероидами / иммунодепрессантами (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Прерывание лечения	10	2	1
Количество единиц эритроцитарной массы, перелитой в течение 12 месяцев до введения первой дозы (среднее значение (Q1;Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Средний уровень гемоглобина (г/дл) на исходном уровне (СО)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	-
Активность ЛДГ до лечения (среднее значение, Ед/л)	2234,5	2032,0	2051,0
Уровень свободного гемоглобина на исходном уровне (среднее значение, мг/дл)	46,2	40,5	34,9

Сокращения: СО – стандартное отклонение; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

В исследовании C04-001 было продемонстрировано значительное снижение гемолиза ($p < 0,001$) у пациентов, получавших экулизумаб, по сравнению с группой плацебо. Это привело к снижению анемии, что подтверждается повышенной стабилизацией гемоглобина и снижением потребности в трансфузиях эритроцитарной массы (см. таблицу 6). Данные эффекты наблюдались во всех трех предварительно определенных стратах по количеству трансфузий (4–14 единиц; 15–25 единиц; > 25 единиц). Спустя 3 недели терапии экулизумабом пациенты отмечали снижение утомляемости и улучшение качества жизни (HRQoL). Однако, ввиду ограниченного размера выборки и продолжительности исследования, оценить влияние экулизумаба на частоту тромботических событий не представлялось возможным. В исследовании C04-002 96 из 97 включенных пациентов завершили исследование (1 пациент умер вследствие тромботического осложнения). Снижение внутрисосудистого гемолиза, оцениваемое по уровню ЛДГ в сыворотке крови, сохранялось в течение периода лечения и привело к увеличению случаев избегания переливаний крови, снижению потребности в переливаниях эритроцитарной массы и уменьшению утомляемости (см. таблицу 6).

Таблица 6. Результаты оценки эффективности препарата в клинических исследованиях C04-001 и C04-002

	C04-001			C04-002 ^a	
	Плацебо N=44	Экулизумаб N=43	р- значение	Экулизумаб N=97	р- значение
Процент пациентов со стабилизированным уровнем гемоглобина в конце исследования	0	49	< 0,001	-	
Количество переливаний эритроцитарной массы во время лечения (медиана)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Число случаев, когда удалось избежать переливания крови во время лечения (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Уровни ЛДГ в конце исследования (медиана, Ед/л)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Площадь под кривой зависимости концентрации ЛДГ в плазме крови от времени в конце исследования (медиана, Ед/л × день)	411822	58 587	< 0,001	-632264	< 0,001
Уровень свободного гемоглобина в конце исследования (медиана, мг/дл)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Оценка по FACIT-Fatigue (выраженность эффекта)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

^a Результаты клинического исследования C04-002 получены при сравнении данных до лечения и после лечения.

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; FACIT-Fatigue – опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомляемость.

Из 195 пациентов, участвовавших в исследованиях C04-001 и C04-002 и других начальных исследованиях, пациенты с ПНГ, получавшие экулизумаб, были включены в долгосрочное расширенное клиническое исследование (E05-001). У всех пациентов сохранялось снижение внутрисосудистого гемолиза в течение всего времени применения экулизумаба от 10 до 54 месяцев. На фоне лечения экулизумабом тромботических осложнений было меньше, чем за аналогичный период времени до лечения. Однако эти результаты были продемонстрированы в неконтролируемых клинических исследованиях.

Данные международного наблюдательного исследования «Регистр пациентов с ПНГ» (M07-001) использовались для оценки эффективности экулизумаба у пациентов с ПНГ без переливаний эритроцитарной массы в анамнезе. У данной группы пациентов наблюдалась высокая активность заболевания, определяемая повышенным уровнем гемолиза (ЛДГ $\geq 1,5 \times$ верхней границы нормы (ВГН)) и наличием связанных клинических симптомов: усталость, гемоглобинурия, боль в животе, одышка (диспноэ), анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л), серьезные неблагоприятные сосудистые события (включая тромбоз), дисфагия или эректильная дисфункция.

В исследовании «Регистр пациентов с ПНГ» у пациентов, получавших экулизумаб, наблюдалось снижение гемолиза и связанных с ним симптомов. Через 6 месяцев у пациентов, получавших экулизумаб без переливаний эритроцитарной массы в анамнезе, наблюдалось значительное ($p < 0,001$) снижение уровней ЛДГ (медиана ЛДГ – 305 Ед/л; см. таблицу 7). Кроме того, у 74 % пациентов без переливаний в анамнезе, получавших экулизумаб, наблюдалось клинически значимое улучшение по шкале оценки FACIT-Fatigue – увеличение на 4 балла или более, снижение на 10 баллов или более по шкале усталости Европейской организации лечения и исследования рака (EORTC) – у 84 % пациентов.

Таблица 7. Результаты оценки эффективности препарата (уровень ЛДГ и оценка утомляемости в баллах по опроснику FACIT) у пациентов с ПНГ без переливаний крови в анамнезе в исследовании M07-001

Параметр	M07-001
	Экулизумаб Отсутствие переливаний крови
Исходный уровень ЛДГ (медиана, Ед/л)	N=43 1447
Уровень ЛДГ на 6 месяце исследования (медиана, Ед/л)	N=36 305
Исходная оценка утомляемости в баллах по опроснику FACIT-Fatigue (медиана)	N=25 32

Параметр	Экулизумаб
	Отсутствие переливаний крови
Последняя имеющаяся оценка утомляемости в баллах по опроснику FACIT-Fatigue (медиана)	N=31 44

Оценка утомляемости по опроснику FACIT-Fatigue производится по шкале 0–52; при этом более высокие значения соответствуют меньшей степени утомляемости.

Сокращения: ЛДГ – лактатдегидрогеназа; FACIT-Fatigue – опросник функциональной оценки терапии хронического заболевания – утомляемость.

аГУС

Эффективность экулизумаба в терапии аГУС оценивалась на основе данных 130 пациентов. Из них 100 участвовали в четырех проспективных контролируемых клинических исследованиях: три исследования включали взрослых и подростков (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), одно – детей и подростков (C10-003). Дополнительно анализировались данные 30 пациентов из одного ретроспективного исследования (C09-001r).

Исследование C08-002A/B характеризовалось как проспективное контролируемое открытое. Критерии включения предусматривали пациентов на начальной стадии аГУС с выраженными признаками ТМА, с уровнем тромбоцитов $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ несмотря на проводимую плазмотерапию, а также с повышенными уровнями ЛДГ и креатинина в сыворотке крови относительно ВГН.

Исследование C08-003A/B также было проспективным, контролируемым и открытым. Оно включало пациентов с аГУС с более продолжительным течением заболевания, но без явных клинических проявлений ТМА на момент включения. Эти пациенты длительно получали плазмотерапию по следующей схеме: минимум 1 цикл каждые две недели, но не более 3 циклов в неделю, на протяжении как минимум 8 недель до начала исследования. Пациентам в обоих проспективных клинических исследованиях назначали терапию экулизумабом в течение 26 недель, и большинство пациентов были включены в долгосрочное открытое расширенное исследование. У всех пациентов в обоих исследованиях активность ADAMTS-13 (фактор фон Виллебранда – дисинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина 1, тип 13) в плазме крови превышала 5 %.

Пациенты были вакцинированы против менингококковой инфекции перед началом лечения экулизумабом или получали профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации. Во всех исследованиях доза экулизумаба у взрослых и подростков с аГУС составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дней в течение 4 недель с последующим переходом на дозу 1200 мг в течение 7 ± 2 дней, а затем – 1200 мг каждые 14 ± 2 дней в течение всего клинического исследования. Экулизумаб назначали внутривенно капельно в течение 35 минут. Схему лечения у детей и подростков с весом тела менее 40 кг определяли на

основании фармакокинетической модели, согласно которой вычисляли рекомендованную дозу и схему лечения, исходя из массы тела пациента (см. раздел 4.2).

В исследовании C08-002A/B первичной конечной точкой было изменение количества тромбоцитов относительно исходного уровня, тогда как в исследовании C08-003A/B – достижение состояния без ТМА. Дополнительно оценивались частота вмешательств, связанных с ТМА, нормализация гематологических параметров, полнота клинического ответа ТМА на терапию, изменения активности ЛДГ, динамика функции почек и качество жизни пациентов. Состояние без ТМА характеризовалось отсутствием в течение минимум 12 недель снижения уровня тромбоцитов более чем на 25 % от исходного уровня, потребности в плазмотерапии и новых курсах диализа. Вмешательствами в связи с ТМА считались плазмообмен или инфузии плазмы, а также инициация нового цикла диализа. Нормализация гематологических параметров определялась как нормализация количества тромбоцитов и активности ЛДГ, сохраняющаяся в двух или более последовательных анализах на протяжении не менее 4 недель. Полный клинический ответ на лечение ТМА включал нормализацию гематологических параметров и снижение концентрации креатинина в сыворотке крови на 25 % или более, что также должно было подтверждаться в двух или более последовательных анализах в течение как минимум 4 недель.

Исходные характеристики представлены в таблице 8.

Таблица 8. Исходные характеристики пациентов в клинических исследованиях C08-002A/B и C08-003A/B

Показатель	C08-002A/B	C08-003A/B
	Экулизумаб N=17	Экулизумаб N=20
Время от постановки диагноза до отбора пациента в исследование в месяцах, медиана (мин., макс.)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Время от имеющихся клинических проявлений ТМА до отбора пациентов в исследование в месяцах, медиана (мин., макс.)	< 1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Число процедур плазмообмена/инфузий плазмы для лечения имеющихся клинических проявлений ТМА, медиана (мин., макс.)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Число процедур плазмообмена/инфузий плазмы за 7 дней перед введением первой дозы экулизумаба, медиана (мин., макс.)	6 (0; 7)	2 (1; 3)

Показатель	C08-002A/B	C08-003A/B
	Экулизумаб N=17	Экулизумаб N=20
Исходное количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), среднее значение (СО)	109 (32)	228 (78)
Исходная активность ЛДГ (Ед/л), среднее значение (СО)	323 (138)	223 (70)
Пациенты без подтвержденной мутации, количество (%)	4 (24)	6 (30)

Сокращения: мин. – минимальное значение; макс. – максимальное значение; ТМА – тромботическая микроангиопатия; СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Пациенты с аГУС, включенные в исследование C08-002 A/B, получали терапию экулизумабом в течение минимум 26 недель. После завершения начального периода лечения продолжительностью 26 недель большинство пациентов продолжили лечение экулизумабом в рамках расширенного клинического исследования. Средняя продолжительность терапии экулизумабом у пациентов с аГУС в исследовании C08-002A/B составила около 100 недель (от 2 до 145 недель).

После начала лечения экулизумабом наблюдалось подавление активации терминальных компонентов системы комплемента и увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. После начала лечения экулизумабом у всех пациентов наблюдалось снижение активации терминальных компонентов системы комплемента. Результаты оценки эффективности экулизумаба при аГУС представлены в таблице 9 (исследование C08-002A/B). Все показатели эффективности демонстрировали улучшение или стабильность на протяжении двухлетнего периода лечения. Полный клинический ответ ТМА сохранялся у всех пациентов. После продолжения лечения более 26 недель полный ответ ТМА был достигнут и сохранялся еще у двух пациентов вследствие нормализации активности ЛДГ (у 1 пациента) и уменьшения концентрации креатинина в сыворотке крови (у 2 пациентов).

На фоне терапии экулизумабом наблюдалось улучшение функции почек, оцениваемое по расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), которая затем оставалась стабильной. 4 из 5 пациентов, нуждавшиеся в диализе на момент включения в исследование, смогли прекратить его во время лечения экулизумабом, в то время как у 1 пациента возникла необходимость в проведении диализа. Пациенты отмечали улучшение качества жизни (HRQoL).

Анализ результатов исследования C08-002A/B, оценивающего эффективность экулизумаба в лечении аГУС, показал, что клинический ответ на терапию был сопоставим у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия подтвержденных мутаций в генах, кодирующих регуляторные белки системы комплемента.

Пациенты с аГУС, включенные в исследование C08-003A/B получали экулизумаб в течение как минимум 26 недель. После завершения начального периода лечения продолжительностью

26 недель большинство пациентов продолжили лечение экулизумабом в рамках расширенного клинического исследования. В исследовании аГУС C08-003A/B средняя продолжительность лечения экулизумабом составляла приблизительно 114 недель (диапазон продолжительности лечения составлял от 26 до 129 недель). В таблице 9 представлены результаты исследования эффективности препарата при терапии аГУС (исследование C08-003A/B).

Результаты исследования аГУС C08-003A/B продемонстрировали, что эффективность экулизумаба была одинаковой у пациентов как с подтвержденными мутациями в генах, кодирующих регуляторные белки системы комплемента, так и без них. У всех пациентов после начала терапии экулизумабом наблюдалось снижение активации терминальных компонентов комплемента. На протяжении двухлетнего периода лечения все показатели эффективности либо улучшались, либо оставались стабильными. Полный клинический ответ ТМА на терапию сохранялся у всех пациентов, причем у 6 дополнительных пациентов он был достигнут после 26 недель лечения за счет снижения концентрации креатинина в сыворотке крови. Ни одному из пациентов не потребовалось начинать новый курс диализа во время лечения экулизумабом. На фоне терапии наблюдалось улучшение функции почек, оцениваемое по pСКФ.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности экулизумаба у пациентов с аГУС в проспективных исследованиях C08-002A/B и C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Через 26 недель	Через 2 года ¹	Через 26 недель	Через 2 года ¹
Нормализация количества тромбоцитов				
Все пациенты, n (%)	14 (82)	15 (88)	18 (90)	18 (90)
(95 % ДИ)	(57–96)	(64–99)	(68–99)	(68–99)
Пациенты с аномальными исходными показателями, n (%)	13 (87)	13 (87)	1 (33)	1 (33)
	N=15	N=15	N=3	N=3
Состояние без ТМА, n (%)	15 (88)	15 (88)	16 (80)	19 (95)
(95 % ДИ)	(64–99)	(64–99)	(56–94)	(75–99)
Количество вмешательств в связи с ТМА				
Ежедневное количество до начала лечения экулизумабом, медиана (мин., макс.)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Ежедневное количество во время лечения экулизумабом, среднее значение (мин., макс.)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
p-значение	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Через 26 недель	Через 2 года ¹	Через 26 недель	Через 2 года ¹
Улучшение ХБП на ≥ 1 стадию, n (%) (95 % ДИ)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
Изменение рСКФ (мл/мин/1,73 м ²): медиана (диапазон)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Улучшение рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м ² , n (%) (95 % ДИ)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Повышение уровня гемоглобина > 20 г/л, n (%) (95 % ДИ)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Нормализация гематологических параметров, n (%) (95 % ДИ)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Полный клинический ответ ТМА на лечение, n (%) (95 % ДИ)	11(65) (38–86)	13(76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11(55) (32–77)

¹ По данным на 20 апреля 2012 г.

² Клиническое исследование C08-002: 3 пациента получали стимулятор эритропоэза, прием которого был прекращен после начала лечения экулизумабом.

³ Клиническое исследование C08-003: 8 пациентов получали стимулятор эритропоэза, прием которого был прекращен у 3 из них во время лечения экулизумабом.

Сокращения: ТМА – тромботическая микроангиопатия; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ДИ – доверительный интервал.

Клиническое исследование C10-004 включало 41 пациент с аГУС, у которых наблюдались признаки ТМА. Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: количество тромбоцитов ниже нижней границы нормы (НГН); наличие признаков гемолиза, определяемого по повышенной активности ЛДГ в сыворотке крови; концентрация креатинина в сыворотке крови выше ВГН при отсутствии потребности в постоянном диализе. Средний возраст пациентов составлял 35 лет (от 18 до 80 лет). У всех пациентов активность ADAMTS-13 в плазме крови превышала 5 %. Мутации факторов регуляции комплемента или аутоантитела были обнаружены у 51 % участников. До начала терапии экулизумабом 35 пациентов получали плазмотерапию в виде плазмообмена или инфузий плазмы. Основные исходные клинические характеристики и показатели, связанные с заболеванием у пациентов с аГУС, включенных в исследование C10-004, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Исходные характеристики пациентов с аГУС, зарегистрированных для участия в клиническом исследовании С10-004

Показатель	Клиническое исследование аГУС С10-004 N=41
Время от постановки диагноза аГУС до получения первой дозы в исследовании (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,79 (0,03; 311)
Время от клинической манифестации ТМА до получения первой дозы препарата в рамках клинического исследования (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,52 (0,03; 19)
Исходный уровень тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), медиана (мин., макс.)	125 (16; 332)
Исходный уровень активности ЛДГ (Ед/л), медиана (мин., макс.)	375 (131; 3318)
Исходный уровень рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), медиана (мин., макс.)	10 (6; 53)

Сокращения: ТМА тромботическая микроангиопатия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Пациенты в клиническом исследовании аГУС С10-004 получали экулизумаб минимум в течение 26 недель. По завершении начального периода лечения продолжительностью 26 недель большинство пациентов приняло решение продолжить применение лекарственного препарата.

После начала терапии экулизумабом у пациентов наблюдалось подавление активации терминальных компонентов системы комплемента, сопровождавшееся повышением количества тромбоцитов относительно исходного уровня. Лечение экулизумабом привело к уменьшению признаков комплемент-опосредованной активности ТМА, что подтверждалось значительным увеличением среднего количества тромбоцитов от начала терапии до 26-й недели лечения. В рамках клинического исследования аГУС С10-004 было зафиксировано повышение среднего количества тромбоцитов ($\pm \text{CO}$) с $119 \pm 66 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне до $200 \pm 84 \times 10^9/\text{л}$ через неделю терапии, причем этот эффект сохранялся на протяжении всех 26 недель исследования, достигнув значения $252 \pm 70 \times 10^9/\text{л}$ к его завершению. На фоне применения экулизумаба отмечалось улучшение функции почек, оцениваемое по рСКФ. 20 из 24 пациентов, которым требовался диализ на начальном этапе клинического исследования, смогли прекратить диализ во время лечения экулизумабом. Подробные результаты оценки эффективности препарата при лечении аГУС в клиническом исследовании С10-004 представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты оценки эффективности препарата в проспективном исследовании лечения аГУС (C10-004)

Показатели эффективности	Клиническое исследование аГУС C10-004 (N= 41) Через 26 недель
Изменения количества тромбоцитов в течение 26 недель ($10^9/\text{л}$)	111 (-122; 362)
Нормализация гематологических параметров, n (%)	36 (88)
Медиана продолжительности нормализации гематологических параметров, недели (диапазон) ¹	46 (10; 74)
Полный клинический ответ ТМА на лечение, n (%)	23 (56)
Медиана продолжительности полного клинического ответа ТМА, недели (диапазон) ¹	42 (6; 74)
Состояние без ТМА, n (%)	37 (90)
95 % ДИ	77; 97
Ежедневная частота вмешательств в связи с ТМА, среднее значение (диапазон)	
до лечения экулизумабом	0,63 (0; 1,38)
во время лечения экулизумабом	0 (0; 0,58)

¹ По данным на 4 сентября 2012 г., при медиане продолжительности лечения экулизумабом 50 недель (от 13 до 86 недель).

Сокращения: ТМА – тромботическая микроангиопатия; ДИ – доверительный интервал.

Длительное применение экулизумаба, в среднем составившее 52 недели (диапазон от 15 до 126 недель), продемонстрировало увеличение клинически значимых улучшений у взрослых пациентов с аГУС. При терапии экулизумабом, превышающей 26 недель, наблюдалось дальнейшее увеличение числа пациентов с положительным ответом на лечение – еще у трех пациентов (63 % от общего количества пациентов) был достигнут полный клинический ответ ТМА на лечение и еще у четырех пациентов (98 % от общего количества пациентов) была достигнута нормализация гематологических параметров. Согласно последней оценке, у 25 из 41 пациентов (61 %) было зафиксировано улучшение рСКФ на 15 мл/мин/1,73 м² или более по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о значительном улучшении функции почек на фоне длительной терапии экулизумабом.

gMG

Эффективность экулизумаба при рефрактерной гМГ оценивалась на основе данных 139 пациентов из двух проспективных контролируемых исследований (C08-001 и ECU-MG-301) и одного открытого дополнительного исследования (ECU-MG-302).

Исследование ECU-MG-301 (REGAIN) представляет 26-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы по

изучению влияния экулизумаба на пациентов с неэффективностью предыдущего лечения и сохраняющимися симптомами заболевания. 118 из 125 (94 %) пациентов завершили 26-недельный период лечения, 117 (94 %) из них затем вошли в исследование ECU-MG-302 – открытое многоцентровое дополнительное исследование долгосрочной безопасности и эффективности, где все пациенты получали экулизумаб.

В исследовании ECU-MG-301 пациенты с гМГ, имеющие положительный серологический тест на антитела к АХР, класс II–IV по клинической классификации Американского фонда миастении (MGFA) и общий балл по шкале оценки повседневной активности пациентов с миастенией гравис (MG-ADL) ≥ 6 , были рандомизированы в группу экулизумаба (N=62) или в группу плацебо (N=63). Все участники имели рефрактерную гМГ и соответствовали следующим критериям:

1. Неэффективность лечения в течение, по меньшей мере, 1 года с применением двух или более иммунодепрессантов (в комбинации или в качестве монотерапии), то есть у пациентов сохранились расстройства, ограничивающие их повседневную деятельность, несмотря на иммунодепрессанты.

или

2. Неэффективность лечения как минимум одним иммунодепрессантом с необходимостью поддерживающего плазмафереза или ВВИГ для контроля симптомов, то есть пациенты регулярно нуждались в плазмаферезе или ВВИГ для коррекции мышечной слабости (не реже 1 раза в 3 месяца в течение последних 12 месяцев).

Пациенты были вакцинированы против менингококковой инфекции до начала применения экулизумаба или прошли профилактический курс антибиотиков в течение 2 недель после вакцинации. В исследованиях ECU-MG-301 и ECU-MG-302 доза экулизумаба у взрослых пациентов с рефрактерной гМГ составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дней в течение 4 недель, затем 1200 мг в течение 5 ± 2 дней с последующим введением по 1200 мг каждые 14 ± 2 дней в течение всего оставшегося периода исследования. Экулизумаб вводили в виде внутривенной инфузии в течение 35 минут.

В таблице 12 представлены исходные характеристики пациентов с рефрактерной гМГ, включенных в исследование ECU-MG-301.

Таблица 12. Исходные характеристики пациентов в исследовании ECU-MG-301

	Экулизумаб (N=62)	Плацебо (N=63)
Возраст при постановке диагноза МГ (лет), медиана (мин., макс)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Пол (женщины), n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Продолжительность МГ с момента постановки диагноза (лет), медиана (мин., макс)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)

	Экулизумаб (N=62)	Плацебо (N=63)
Исходная оценка MG-ADL		
Среднее значение (CO)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Медиана	10,0	9,0
Исходная количественная оценка по шкале тяжести клинических проявлений миастении (QMG)		
Среднее значение (CO)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Медиана	17,0	16,0
Число стабильных терапий иммунодепрессантами ^a с момента постановки диагноза ≥ 3 , n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Количество пациентов, у которых отмечалось обострение заболевания с момента постановки диагноза, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Количество пациентов, у которых отмечалось критическое обострение МГ с момента постановки диагноза, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Случаи дыхательной поддержки аппаратом ИВЛ с момента постановки диагноза, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Случаи интубации с момента постановки диагноза (класс V по классификации MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

^a Иммуносупрессанты включали, помимо прочего, кортикостероиды, азатиоприн, микофенолат, метотрексат, циклоспорин, такролимус или циклофосфамид.

Сокращения: МГ – миастения гравис; мин. – минимальное значение; макс. – максимальное значение; CO – стандартное отклонение; MG-ADL – шкала оценки повседневной активности пациентов с миастенией гравис; QMG – шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении гравис; MGFA – Американский фонд миастении гравис.

Первичной конечной точкой в исследовании ECU-MG-301 было изменение общего балла MG-ADL от исходного до 26 недели. Первичный анализ MG-ADL с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) показал среднее значение 56,6 балла в группе экулизумаба и 68,3 балла в группе плацебо (N=125, p=0,0698).

Вторичная конечная точка, также оценивающая изменения от исходного уровня до недели 26, включала изменение в общем показателе по шкале QMG. Первичный анализ результатов по шкале QMG, проведенный с использованием анализа ANCOVA, показал среднее значение 54,7 балла в группе экулизумаба и 70,7 балла в группе плацебо (N=125, p=0,0129).

Результаты эффективности для заданных оценок первичных и вторичных конечных точек приведены в таблице 13.

Таблица 13. Изменение показателей эффективности в исследовании ECU-MG-301 на неделе 26 по сравнению с исходным уровнем

Конечные точки эффективности на неделе 26 по сравнению с исходным уровнем	Экулизумаб (N=62) Среднее значение (SEM)	Плацебо (N=63) Среднее значение (SEM)	Изменение показателя в группе экулизумаба по сравнению с плацебо - различие средних значений, определенных по методу МНК (95 % ДИ)	р-значение
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

Сокращения: SEM – стандартная ошибка среднего; МНК – метод наименьших квадратов; MG-ADL – шкале оценки повседневной активности пациентов с миастенией гравис; QMG – шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении гравис; MGC – комплексная шкала оценки миастении гравис; MG-QoL-15 – модифицированная шкала оценки качества жизни у пациентов с миастенией гравис, состоящая из 15 пунктов.

В исследовании ECU-MG-301 клинический ответ по общему баллу шкалы MG-ADL определялся как улучшение не менее чем на 3 балла. Доля пациентов с клиническим ответом на 26-й неделе без применения неотложной терапии составила 59,7 % в группе экулизумаба по сравнению с 39,7 % в группе плацебо (p=0,0229).

В исследовании ECU-MG-301 клинический ответ по общему баллу шкалы QMG определялся как улучшение не менее чем на 5 баллов. Доля пациентов с клиническим ответом на 26-й

неделе без применения неотложной терапии составила 45,2 % в группе экулизумаба по сравнению с 19 % в группе плацебо ($p=0,0018$).

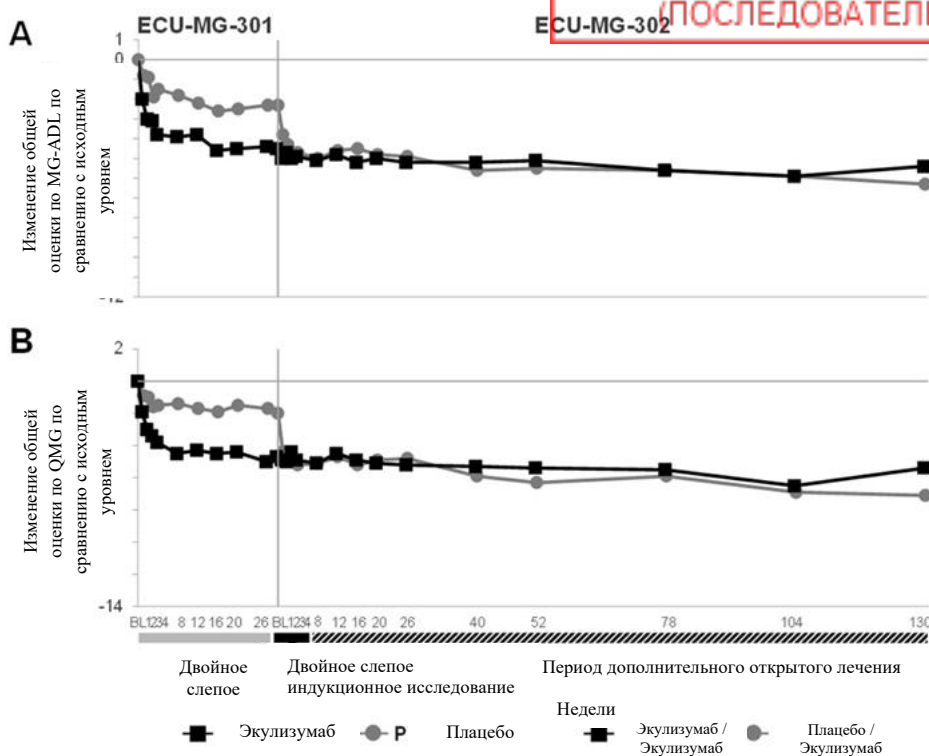
В таблице 14 представлен обзор данных о пациентах, у которых наблюдалось клиническое ухудшение, и пациентах, которым потребовалась неотложная терапия в течение 26 недель лечения.

Таблица 14. Ухудшение клинических симптомов и неотложная терапия в исследовании ECU-MG-301

Переменная	Статистика	Плацебо (N=63)	Экулизумаб (N=62)
Общее количество пациентов с ухудшением клинических симптомов	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Общее количество пациентов, которым потребовалась неотложная терапия	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Из 125 пациентов, включенных в исследование ECU-MG-301, 117 пациентов были впоследствии включены в длительное дополнительное исследование (ECU-MG-302), в рамках которого все пациенты получали экулизумаб. У пациентов, ранее получавших экулизумаб в исследовании ECU-MG-301, продолжал наблюдаться стабильный эффект экулизумаба по всем показателям (MG-ADL, QMG, MGC и MG-QoL15) на протяжении дополнительных 130 недель лечения экулизумабом в исследовании ECU-MG-302. У пациентов, получавших плацебо в исследовании ECU-MG-301 (группа плацебо/экулизумаб в исследовании ECU-MG-302), улучшение наступало после начала лечения экулизумабом и сохранялось более 130 недель в исследовании ECU-MG-302. На рисунке 1 представлены изменения показателей MG-ADL (А) и QMG (В) по сравнению с исходным уровнем после 26 недель лечения в исследовании ECU-MG-301 и после 130 недель лечения ($n=80$ пациентов) в исследовании ECU-MG-302.

Рисунок 1. Изменение в общих оценках по шкалам MG-ADL и QMG от исходного уровня в исследованиях ECU-MG-301 и ECU-MG-302



В исследовании ECU-MG-302 лечащие врачи имели возможность корректировать сопутствующую иммуносупрессивную терапию. В этих условиях 65,0 % пациентов снизили суточную дозу как минимум одного иммуносупрессанта; 43,6 % пациентов полностью отменили ранее назначенную иммуносупрессивную терапию. Наиболее частой причиной изменения режима иммуносупрессивной терапии было улучшение симптомов МГ.

В клинических исследованиях ECU-MG-301 и ECU-MG-302 22 (17,6 %) пациента пожилого возраста с рефрактерной гМГ (> 65 лет) получали экулизумаб. Значимых различий в безопасности и эффективности, обусловленных возрастом, не выявлено.

ЗСОНМ

Эффективность и безопасность экулизумаба при лечении ЗСОНМ оценивались на основании данных, полученных от 143 пациентов в рамках одного контролируемого исследования ECU-NMO-301, и данных от 119 пациентов, которые были включены в открытое дополнительное исследование ECU-NMO-302.

Исследование ECU-NMO-301 представляло собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы для оценки терапии экулизумабом у пациентов с ЗСОНМ.

В исследовании ECU-NMO-301 пациенты с ЗСОНМ с положительным результатом серологического теста на антитела против AQP4 и имеющие в анамнезе, по крайней мере, 2 рецидива в течение последних 12 месяцев или 3 рецидива в течение последних 24 месяцев, из которых, по крайней мере, 1 рецидив наблюдался в течение 12 месяцев до скрининга, и с результатом ≤ 7 баллов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS), были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу экулизумаба (N=96) или в группу плацебо

(N=47). Пациентам было разрешено получать фоновую иммуносупрессивную терапию в стабильной дозе в течение всего исследования, за исключением ритуксимаба и митоксантрона.

Пациенты были вакцинированы против менингококковой инфекции, по крайней мере, за 2 недели до начала лечения экулизумабом или получали профилактическое лечение соответствующими антибиотиками в течение 2 недель после вакцинации. В программе клинических исследований ЗСОНМ доза экулизумаба у взрослых пациентов с ЗСОНМ составляла 900 мг каждые 7 ± 2 дней в течение 4 недель, затем 1200 мг в течение 5 ± 2 дней с последующим введением по 1200 мг каждые 14 ± 2 дней на протяжении всего исследования. Экулизумаб вводили в виде внутривенной инфузии в течение 35 минут.

В соответствии с популяцией пациентов с ЗСОНМ большинство (90,9 %) из них были женщинами. Примерно половина принадлежали к европеоидной расе (49,0 %). Медиана возраста пациентов при введении первой дозы исследуемого препарата составила 45 лет.

Таблица 15. Данные из историй болезни и исходные характеристики пациентов в исследовании ECU-NMO-301

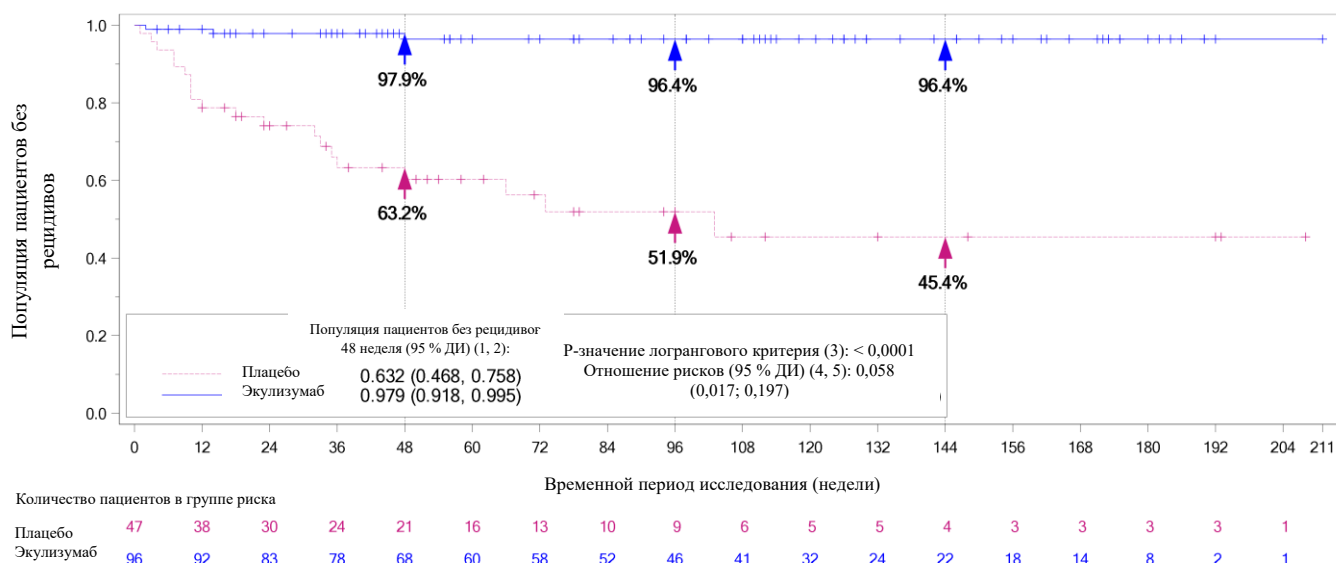
Переменный показатель	Статистические данные	Плацебо (N=47)	Экулизумаб (N=96)	Всего (N=143)
Данные из историй болезни пациентов с ЗСОНМ				
Возраст при первых клинических проявлениях ЗСОНМ (лет)	Среднее значение (CO)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Медиана	38,0	35,5	36,0
	мин., макс.	12; 73	5; 66	5; 73
Возраст от момента установления диагноза ЗСОНМ до первой инфузии в исследовании (лет)	Среднее значение (CO)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Медиана	3,760	5,030	4,800
	мин., макс.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Значение ARR в течение 24 месяцев, предшествующих визиту скринингового обследования	Среднее значение (CO)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Медиана	1,92	1,85	1,92
	мин., макс.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Исходные характеристики				
Исходный балл по шкале EDSS	Среднее значение (CO)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Медиана	4,00	4,00	4,00
	мин., макс.	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Число пациентов, не получавших терапию	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Переменный показатель	Статистические данные	Плацебо (N=47)	Экулизумаб (N=96)	Всего (N=143)
иммунодепрессантами на момент включения в исследование				

Сокращения: ARR – среднегодовая частота рецидивов; EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации; макс. – максимум; мин. – минимум; СО – стандартное отклонение.

Первичной конечной точкой исследования ECU-NMO-301 было время до первого рецидива в ходе исследования, признанного независимым комитетом, не имевшим доступа к информации относительно получаемого лечения. Значительное влияние на время до первого подтвержденного рецидива в ходе исследования наблюдалось для группы экулизумаба в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) (рисунок 2). Отношение рисков (95 % ДИ) для экулизумаба по сравнению с плацебо составляло 0,058, что представляло собой снижение риска рецидива на 94 %. У пациентов, получавших экулизумаб, наблюдалось сопоставимое улучшение по времени до первого подтвержденного рецидива в ходе исследования как при наличии сопутствующей ИСТ, так и без нее.

Рисунок 2. Оценка выживаемости по методу Каплана-Майера по времени до первого выявленного рецидива в исследовании ECU-NMO-301 (полная выборка для анализа)



Примечание: данные пациентов, у которых не было подтвержденного рецидива в ходе исследования, были цензурированы на момент окончания исследования. Стратифицированные анализы основаны на 4 рандомизационных стратах: (1) низкий балл по шкале EDSS при рандомизации ($\leq 2,0$); (2) высокий балл по шкале EDSS (от $\geq 2,5$ до ≤ 7) и отсутствие опыта лечения при рандомизации; (3) высокий балл по шкале EDSS (от $\geq 2,5$ до ≤ 7) и продолжение получения той же иммуносупрессивной терапии с момента последнего рецидива при рандомизации; (4) высокий балл по шкале EDSS (от $\geq 2,5$ до ≤ 7) и изменения в режиме иммуносупрессивной терапии с момента последнего рецидива при рандомизации.

¹ На основе метода предела продукта Каплана-Майера.

² На основе дополнительного логарифмического преобразования.

³ На основе логрангового критерия.

⁴ На основе модели пропорциональных рисков Кокса с поправкой Ферта, если в группе лечения не наблюдалось рецидивов.

⁵ Доверительный интервал Вальда или доверительные пределы вероятности профиля, если в группе лечения не наблюдалось рецидивов.

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации.

У пациентов, получавших экулизумаб, среднегодовая частота рецидивов (ARR) (95 % ДИ) в ходе исследования составила 0,045 (0,013; 0,151), что представляет собой 95,5 % относительное снижение ARR по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$) (таблица 16).

Таблица 16. Установленная среднегодовая частота рецидивов в исследовании (полная выборка для анализа)

Переменный показатель	Статистические данные	Плацебо (N=47)	Экулизумаб (N=96)
Общее число рецидивов	Сумма	21	3
Общее число пациенто-лет в период исследования	n	52,41	171,32
Скорректированная ARR ^a	Соотношение 95 % ДИ	0,350 0,199; 0,616	0,016 0,005; 0,050
Эффект терапии ^a	Соотношение (экулизумаб/плацебо)	0,045	
	95 % ДИ	0,013; 0,151	
	p-значение	<0,0001	

^a На основе регрессии Пуассона, основанной на значении ARR в течение 24 месяцев, предшествующих визиту скринингового обследования;

Сокращения: ARR – годовая частота рецидивов; ДИ – доверительный интервал.

По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших экулизумаб, наблюдалось снижение годовой частоты госпитализаций, связанных с рецидивами (0,04 для экулизумаба против 0,31 для плацебо), и лечения острых рецидивов (внутривенное введение кортикостероидов: 0,07 для экулизумаба по сравнению с 0,42 для плацебо; и плазмаферез: 0,02 для экулизумаба по сравнению с 0,19 для плацебо).

Изменение показателей относительно исходного уровня до окончания исследования по другим вторичным конечным точкам отражали преимущество терапии экулизумабом по сравнению с плацебо по всем показателям неврологической инвалидизации: балл по шкале EDSS (номинальное значение $p=0,0597$) и модифицированной шкале Рэнкина (mRS) (номинальное значение $p=0,0154$), балл функциональной инвалидизации (HAI) (номинальное значение $p=0,0002$) и оценка качества жизни (EQ-5D VAS) (номинальное значение $p=0,0309$), а также показатель EQ-5D (номинальное значение $p=0,0077$).

Итоговый анализ исследования ECU-NMO-302 показал статистически и клинически значимое снижение ARR на фоне лечения экулизумабом, основанное на среднем (минимум, максимум) изменении (-1,825 [-6,38, 1,02], $p < 0,0001$) от исторической ARR (за 24 месяца до скрининга в исследовании ECU-NMO-301).

В исследовании ECU-NMO-302 у врачей была возможность корректировать сопутствующую иммуносупрессивную терапию. При этом наиболее частым изменением иммуносупрессивной терапии являлось снижение дозы, что наблюдалось у 21,0 % пациентов. Более того, 15,1 % пациентов полностью прекратили проводимую иммуносупрессивную терапию.

Применение экулизумаба для лечения острых рецидивов у пациентов с ЗСОНМ не было изучено.

Дети

ПНГ

Всего 7 пациентов детского возраста с ПНГ со средним весом 57,2 кг (диапазон от 48,6 до 69,8 кг) и в возрасте 11–17 лет (средний возраст 15,6 лет) получали экулизумаб в исследовании M07-005.

Лечение экулизумабом по предложенной схеме дозирования в популяции детского возраста сопровождалось снижением внутрисосудистого гемолиза, измеряемого по уровню ЛДГ в сыворотке крови. Лечение также привело к заметному уменьшению или устранению потребности в переливаниях крови и тенденции к общему улучшению функционального состояния. Эффективность лечения экулизумабом у пациентов детского возраста с ПНГ (таблица 17) оказалась сопоставимой с эффективностью терапии у взрослых пациентов с ПНГ, включенных в опорные исследования ПНГ C04-001 и C04-002 (таблица 6).

Таблица 17. Результаты исследования эффективности препарата у пациентов детского возраста с ПНГ (M07-005)

		p-значение	
	Среднее значение (CO)	Критерий знаковых рангов Уилкоксона	Двусторонний критерий Стьюдента
Изменение активности ЛДГ (Ед/л), сравнение исходного уровня с величиной активности ЛДГ через 12 недель	-771 (914)	0,0156	0,0336
Площадь под кривой зависимости концентрации ЛДГ в плазме крови от времени (Ед/л × день)	-60,634 (72,916)	0,0156	0,0350

	p-значение		
	Среднее значение (СО)	Критерий знаковых рангов Уилкоксона	Двусторонний критерий Стьюдента
Изменение уровня свободного гемоглобина в плазме крови (мг/дл), сравнение исходного уровня с уровнем гемоглобина через 12 недель	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Изменение размера клона ПНГ-дефектных эритроцитов III типа (присутствие аберрантных клеток)	1,80 (358,1)	-	-
Изменение оценки качества жизни у пациентов детского возраста по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core scale, сравнение исходного уровня с показателем через 12 недель (по оценке пациентов)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Изменение оценки качества жизни у пациентов детского возраста по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core scale, сравнение исходного уровня с показателем через 12 недель (по оценке родителей)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Изменение оценки утомляемости у пациентов детского возраста по опроснику PedsQ Multidimensional Fatigue, сравнение исходного уровня с показателем через 12 недель (по оценке пациентов)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Изменение оценки утомляемости у пациентов детского возраста по опроснику PedsQL Multidimensional Fatigue, сравнение исходного уровня с показателем через 12 недель (по оценке родителей)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Сокращения: СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; PedsQL 4.0 Generic Core scale – опросник качества жизни у пациентов детского возраста, версия 4.0; PedsQL Multidimensional Fatigue scale – опросник качества жизни по оценке усталости у пациентов детского возраста, версия 4.0.

аГУС

Общее число пациентов детского возраста с аГУС составляло 15, возраст пациентов был от 2 месяцев до 12 лет, пациенты получали лечение экулизумабом в клиническом исследовании аГУС C09-001r. У 47 % пациентов была выявлена мутация фактора регуляции комплемента или наличие аутоантител. Медиана времени от установления диагноза аГУС до получения первой дозы экулизумаба составила 14 месяцев (диапазон от <1 до 110 месяцев). Медиана времени от начала проявления ТМА до введения первой дозы экулизумаба составила 1 месяц (диапазон от <1 до 16 месяцев). Медиана продолжительности терапии экулизумабом составила 16 недель (диапазон от 4 до 70 недель) для детей в возрасте <2 лет (N=5) и 31 неделя (диапазон от 19 до 63 недель) для детей в возрасте от 2 до <12 лет (N=10).

В целом, эффективность препарата у детей была сопоставима с результатами эффективности у взрослых с аГУС в опорных исследованиях C08-002 и C08-003 (таблица 9). При лечении экулизумабом детям не требовалось проведение диализа.

Таблица 18. Результаты оценки эффективности у пациентов детского возраста с аГУС, зарегистрированных для участия в клиническом исследовании C09-001r

Показатели эффективности	<2 лет (N=5)	От 2 до <12 лет (N=10)	<12 лет (N=15)
Пациенты с нормализацией числа тромбоцитов, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Полный клинический ответ ТМА на лечение, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Количество ежедневных вмешательств по поводу ТМА, медиана (диапазон)			
до лечения экулизумабом	1 (0; 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0; 2)
во время лечения экулизумабом	<1 (0; <1)	0 (0; <1)	0 (0; <1)
Пациенты с улучшением рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Сокращения: ТМА – тромботическая микроангиопатия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

У пациентов детского возраста с более короткой продолжительностью клинических манифестаций текущей тяжелой формы ТМА до начала лечения экулизумабом наблюдались контроль ТМА и улучшение функции почек на фоне терапии экулизумабом (таблица 18).

У пациентов детского возраста с меньшей продолжительностью клинической манифестации текущей тяжелой формы ТМА до начала лечения экулизумабом был установлен контроль симптомов ТМА на фоне лечения экулизумабом и было отмечено улучшение почечной функции (таблица 19).

Таблица 19. Результаты оценки эффективности препарата у пациентов детского возраста в клиническом исследовании C09-001г на основании продолжительности настоящей клинической манифестации тяжелой формы ТМА

	Продолжительность клинической манифестации текущей тяжелой формы ТМА	
	<2 месяцев N=10	>2 месяцев N=5
Нормализация количества тромбоцитов, n (%)	9 (90)	5 (100)
Состояние без ТМА, n (%)	8 (80)	3 (60)
Полный клинический ответ ТМА на лечение, n (%)	7 (70)	0
Улучшение показателя рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	7 (70)	0 ^a

^aУ одного пациента улучшение рСКФ было достигнуто после трансплантации почки.

Сокращения: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

В исследовании C10-003 участвовало 22 пациента детского и подросткового возраста (5 месяцев – 17 лет) с аГУС, получавших экулизумаб.

Критерии включения в исследование C10-003 были следующие: количество тромбоцитов < НГН; подтверждение гемолиза (повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови выше ВГН); концентрация креатинина в сыворотке крови ≥ 97 перцентилей для соответствующего возраста без необходимости постоянного диализа. Медиана возраста пациентов – 6,5 лет (диапазон: 5 месяцев – 17 лет). Активность ADAMTS-13 в плазме крови у всех пациентов была > 5 %. У 50 % пациентов выявлена мутация гена, кодирующего регуляторные белки комплемента, или аутоантитела. До начала лечения экулизумабом 10 пациентов получали обменные переливания/инфузии плазмы. Таблица 20 содержит основные исходные клинические показатели и характеристики заболевания у пациентов с аГУС в исследовании C10-003.

Таблица 20. Исходные характеристики пациентов детского возраста и подростков с аГУС, зарегистрированных для участия в клиническом исследовании C10-003

Показатель	от 1 месяца до <12 лет (N=18)	Все пациенты (N=22)
Время от постановки диагноза аГУС до получения первой дозы в исследовании (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)

Показатель	от 1 месяца до	
	<12 лет (N=18)	Все пациенты (N=22)
Время от клинической манифестации ТМА до получения первой дозы препарата в рамках клинического исследования (месяцы), медиана (мин., макс.)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Исходный уровень тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), медиана (мин., макс.)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Исходный уровень активности ЛДГ (Ед/л), медиана (мин., макс.)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
Исходный уровень рСКФ (мл/мин/1,73 м ²), медиана (мин., макс.)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Сокращения: ТМА – тромботическая микроангиопатия; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

В исследовании С10-003 пациенты с аГУС получали экулизумаб минимум 26 недель. По завершении начального периода лечения продолжительностью 26 недель большинство пациентов приняло решение продолжить длительное применение лекарственного препарата. После начала лечения экулизумабом наблюдалось подавление активации терминальных компонентов системы комплемента. На фоне лечения экулизумабом было продемонстрировано уменьшение признаков комплемент-опосредованной ТМА по увеличению среднего количества тромбоцитов от исходного уровня до показателей через 26 недель лечения. Среднее количество тромбоцитов ($\pm \text{СО}$) увеличилось с $88 \pm 42 \times 10^9/\text{л}$ на исходном уровне до $281 \pm 123 \times 10^9/\text{л}$ к концу первой недели; этот эффект сохранялся в течение всего периода продолжительностью 26 недель (медиана количества тромбоцитов ($\pm \text{СО}$) на 26-й неделе: $293 \pm 106 \times 10^9/\text{л}$). Во время лечения экулизумабом улучшилась функция почек (оценка проводилась по уровню рСКФ). У 9 из 11 пациентов, которым изначально требовался диализ, после 15 дней лечения экулизумабом в рамках клинического исследования необходимость в диализе отсутствовала. Клинический ответ был сходным во всех возрастных группах (5 месяцев – 17 лет). У пациентов с аГУС, участвовавших в клиническом исследовании С10-003, клинический ответ на лечение экулизумабом не зависел от наличия мутаций генов регуляторных белков комплемента или аутоантител к фактору Н. В таблице 21 представлены данные по эффективности экулизумаба у пациентов с аГУС в исследовании С10-003.

Таблица 21. Результаты оценки эффективности в проспективном клиническом исследовании препарата при лечении аГУС (C10-003)

Показатели эффективности	Пациенты от 1 месяца до < 12 лет (N=18) Через 26 недель	Все пациенты (N=22) Через 26 недель
Нормализация гематологических параметров, n (%)	14 (78)	18 (82)
Медиана продолжительности нормализации гематологических параметров, недели (диапазон) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Полный клинический ответ ТМА на лечение, n (%)	11 (61)	14 (64)
Медиана продолжительности полного клинического ответа ТМА на лечение, недели (диапазон) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Состояние без ТМА, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % ДИ	-	77, 99
Ежедневная частота вмешательств в связи с ТМА, медиана (диапазон)		
до начала лечения экулизумабом	-	0,4 (0; 1,7)
во время лечения экулизумабом	-	0 (0; 1,01)
Улучшение рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Изменение рСКФ (≥ 15 мл/мин/1,73 м ²) через 26 недель, медиана (диапазон)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Улучшение ХБП на ≥ 1 стадию, n (%)	14 (88)	17 (85)
	N=16	N=20
Состояние без плазмообмена/инфузий плазмы, n (%)	16 (89)	20 (91)
Состояние без новых диализов, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % ДИ	-	85, 100

¹ Исходя из данных на 12 октября 2012 г., при медиане продолжительности лечения экулизумабом 44 недели (от 1 дня до 88 недель).

Сокращения: ТМА – тромботическая микроангиопатия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ДИ – доверительный интервал.

Продолжительное лечение экулизумабом (в среднем 55 недель, диапазон: 1 день – 107 недель) привело к увеличению числа клинически значимых улучшений у детей и подростков с аГУС. При лечении экулизумабом более 26 недель, дополнительно у 1 пациента (68 % от общего количества пациентов) был достигнут полный клинический ответ ТМА, и у 2 пациентов (91 % от общего количества пациентов) нормализовались гематологические параметры. При последней оценке у 19 из 22 пациентов (86 %) наблюдалось улучшение рСКФ

≥15 мл/мин/1,73 м² от исходного уровня. Во время лечения экулизумабом ни одному из пациентов не потребовался диализ.

гМГ

В исследовании ECU-MG-303 приняли участие 11 пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ. Медиана массы тела на исходном уровне составила 59,7 кг (диапазон: 37,2–91,2 кг), а медиана возраста на момент скрининга – 15 лет (диапазон: 12–17 лет). Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали одному или нескольким из следующих критериев:

1. Неэффективность лечения в течение, по меньшей мере, 1 года с применением как минимум 1 иммунодепрессанта определяемая как:
 - стойкая мышечная слабость с нарушением повседневной активности, или
 - обострение миастении гравис и/или криз на фоне лечения, или
 - непереносимость иммунодепрессантов из-за нежелательных реакций или сопутствующих заболеваний.
2. Необходимость поддерживающего плазмафереза или ВВИГ для контроля симптомов (то есть пациенты, нуждающиеся в регулярном плазмаферезе или ВВИГ для коррекции мышечной слабости не реже 1 раза в 3 месяца в течение последних 12 месяцев до скрининга).

Исходные характеристики пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ, включенных в исследование ECU-MG-303, представлены в таблице 22.

Таблица 22. Исходные характеристики пациентов в исследовании ECU-MG-303

Переменная	Экулизумаб (N=11)	
Женщины	n (%)	9 (81,8 %)
Продолжительность МГ с момента постановки диагноза до первого введения препарата (лет)	Среднее значение (СО) Медиана (мин., макс.)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Исходная оценка MG-ADL	Среднее значение (СО) Медиана (мин., макс.)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Исходная оценка QMG	Среднее значение (СО) Медиана (мин., макс.)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
Классификация MGFA на момент скрининга	n (%)	
Класс Па (легкая слабость)		2 (18,2)
Класс Пб (легкая слабость)		3 (27,3)
Класс Ша (умеренная слабость)		3 (27,3)
Класс Шб (умеренная слабость)		0

Переменная		
Класс IVa (тяжелая слабость)		3 (27,3)
Класс IVb (тяжелая слабость)		0
Количество пациентов с ранее перенесенным обострением МГ, включая криз, с момента постановки диагноза	n (%)	
Нет		4 (36,4)
Да		7 (63,6)
Обострение		6 (54,5)
Криз		3 (27,3)
Длительная терапия ВВИГ на момент включения в исследование	n (%)	
Да		6 (54,5)
Нет		5 (45,5)
Число терапий иммунодепрессантами на момент включения в исследование	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Количество пациентов, получавших иную терапию иммунодепрессантами ^a на момент включения в исследование	n (%)	
Кортикостероиды		8 (72,7)
Азатиоприн		1 (9,1)
Микофенолата мофетил		2 (18,2)
Такролимус		3 (27,3)

^a Терапия иммунодепрессантами включает кортикостероиды, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, микофенолата мофетил или такролимус. Пациенты не получали терапию циклоспорином, циклофосфамидом или метотрексатом на момент включения в исследование.

Сокращения: ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина; макс. - максимум; мин. – минимум; МГ – миастения гравис; MG-ADL – шкале оценки повседневной активности пациентов с миастенией гравис; MGFA – Американский фонд миастении гравис; QMG – шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении гравис; СО – стандартное отклонение.

Первичной конечной точкой было изменение общего балла по шкале QMG от исходного уровня с течением времени независимо от необходимости проведения неотложной терапии.

У пациентов детского возраста, получавших экулизумаб, наблюдалось клинически значимое и статистически достоверное улучшение общего балла по шкале QMG по сравнению с исходным уровнем на протяжении всего основного периода оценки лечения 26 недель. В таблице 23 представлены данные анализа для первичной и некоторых вторичных конечных

точек эффективности исследования ECU-MG-303.

Эффективность лечения экулизумабом у пациентов детского возраста с рефрактерной гМГ была сопоставима с эффективностью, наблюдаемой у взрослых пациентов с рефрактерной гМГ, включенных в опорное исследование ECU-MG-301 (таблица 13).

Таблица 23. Анализ эффективности в исследовании ECU-MG-303

Конечные точки эффективности на неделе 26	Среднее значение по МНК (SEM) 95 % ДИ
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) N ^a =10
MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) N ^a =10
MGC	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) N ^a =10

^a Количество пациентов на неделе 26.

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; SEM – стандартная ошибка среднего; МНК – метод наименьших квадратов; QMG – шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении гравис; MG-ADL – шкала оценки повседневной активности пациентов с миастенией гравис; MGC – комплексная шкала оценки миастении гравис.

В исследовании ECU-MG-303 клинический ответ по общему баллу QMG и MG-ADL определялся как улучшение не менее чем на 5 и 3 балла от исходного уровня соответственно. Доля пациентов с клиническим ответом по общему баллу QMG и MG-ADL на 26-й неделе, независимо от неотложной терапии, составила 70 % и 50 % соответственно. Десять пациентов, завершивших визит на 26-й неделе, достигли улучшения статуса по шкале постинтервенционной оценки по классификации Американского фонда миастении гравис (MGFA-PIS) к 26-й неделе. Семь (70 %) пациентов достигли статуса минимальных проявлений к 26-й неделе.

Единичный случай клинического ухудшения (криз МГ) наблюдался у 1 пациента (9,1 %) в течение основного периода оценки лечения, что потребовало применения неотложной терапии (плазмаферез) между визитами на 22-й и 24-й неделях. В результате, по решению врача, этот пациент не был оценен по шкалам QMG, MG-ADL и другим показателям эффективности на 20-й неделе и не вошел в период долгосрочного исследования.

Еще у двух пациентов в период долгосрочного исследования отмечалось клиническое ухудшение (криз МГ), потребовавшее неотложной терапии: в одном случае – плазмаферез и ВВИГ по поводу клинического ухудшения, во втором – ВВИГ и две дополнительные инфузии экулизумаба.

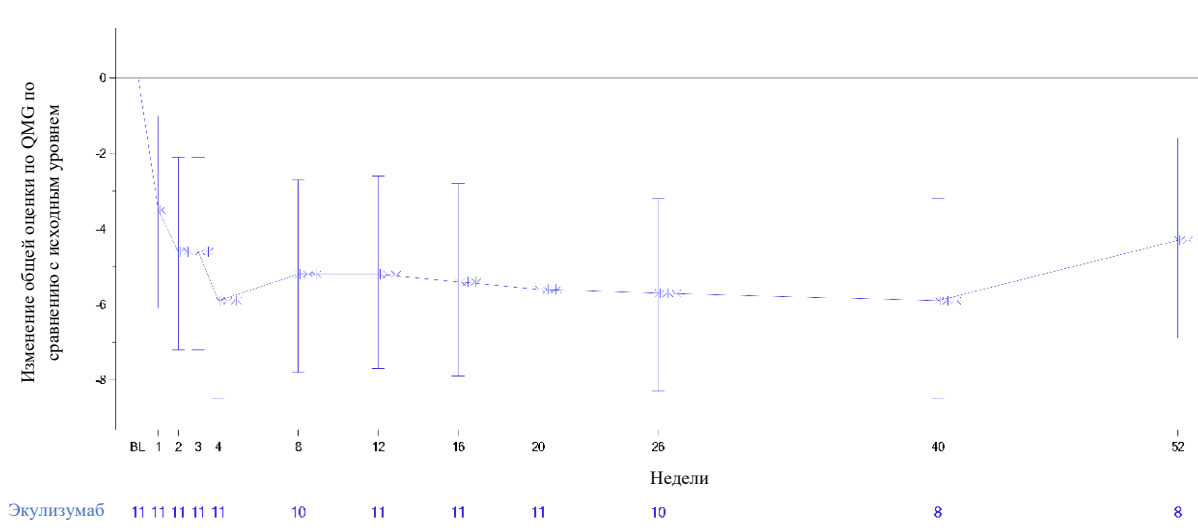
В течение всего периода исследования у пациентов детского возраста с рефрактерной ГМГ (исследование ECU-MG-303) у 4 из 11 пациентов (36,4 %) была снижена суточная доза иммуносупрессивной терапии или антихолинэстеразной терапии в связи с улучшением симптомов МГ. Дополнительно один пациент (9,1 %) уменьшил, а затем увеличил суточную дозу в период долгосрочного исследования соответственно на фоне улучшения, а затем ухудшения симптомов МГ; еще у одного пациента начата новая терапия кортикостероидами в связи с ухудшением симптомов МГ.

Долгосрочные результаты эффективности

Все пациенты, завершившие основной период лечения (N=10), продолжили получать экулизумаб до 208 недели дополнительного открытого периода. Лишь два пациента завершили дополнительный период. Восемь участников прекратили участие в исследовании в ходе дополнительного периода, включая четырех участников, переведенных на коммерчески доступный экулизумаб или равулизумаб, либо переведены в другое продолжающееся исследование равулизумаба для детской популяции.

Пациенты стабильно поддерживали достигнутый ответ на протяжении исследования; его величина была сопоставима с таковой, отмеченной в ходе основного периода лечения.

Рисунок 3. Изменение общего балла по шкале QMG от исходного уровня (среднее значение по МНК и 95 % ДИ) независимо от применения неотложной терапии с 1-й по 52-ю неделю с использованием модели повторных измерений



Исходный уровень определяется как последнее доступное значение оценки до первой инфузии исследуемого препарата. Оценки основаны на модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM), которая включала параметры визита и исходного значения.

*, ** и *** обозначают двусторонние номинальные р-значения менее 0,05, 0,01 и 0,001 соответственно при проверке гипотезы о равенстве среднего наименьших квадратов нулю. Использовалась ковариационная структура сложной симметрии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Биотрансформация

Моноклональные антитела подвергаются эндоцитозу в клетках ретикулоэндотелиальной системы, где катаболизируются лизосомальными ферментами до небольших пептидов и аминокислот. Экулизумаб содержит только встречающиеся в природе аминокислоты и не имеет известных активных метаболитов.

Элиминация

Специальных исследований по оценке путей выведения/элиминации экулизумаба через печень, почки, легкие или желудочно-кишечный тракт не проводилось. В здоровых почках антитела не экскретируются и не подвергаются фильтрации вследствие их размера.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

У 40 пациентов с ПНГ использовалась однокомpartmentная модель для оценки ФК параметров после многократных доз. Средний клиренс составил $0,31 \pm 0,12$ мл/ч/кг, средний объем распределения – $110,3 \pm 17,9$ мл/кг, а средний период полувыведения – $11,3 \pm 3,4$ дня. На основании этих данных прогнозируется достижение равновесного состояния примерно через 49–56 дней.

У пациентов с ПНГ ФД активность прямо коррелирует с сывороточными концентрациями экулизумаба, а поддержание минимальных уровней выше 35 мкг/мл приводит к практически полной блокаде гемолитической активности у большинства пациентов с ПНГ.

Второй популяционный ФК анализ со стандартной однокомpartmentной моделью был проведен на данных многократных доз ФК от 37 пациентов с аГУС, получавших рекомендованный режим дозирования экулизумаба в исследованиях C08-002A/B и C08-003A/B. В этой модели клиренс экулизумаба для стандартного пациента с аГУС весом 70 кг составил 0,0139 л/ч, а объем распределения – 5,6 л. Период полувыведения составил 297 часов (примерно 12,4 дня).

Клиренс и период полувыведения экулизумаба также оценивались во время процедур плазмообмена. Плазмообмен приводил к снижению концентрации экулизумаба примерно на 50 % после часовой процедуры, а период полувыведения экулизумаба сокращался до 1,3 часа. Рекомендуется дополнительная доза при назначении экулизумаба пациентам с аГУС, получающим плазмообмен/плазмаферез (см. раздел 4.2).

У всех пациентов с аГУС, получавших экулизумаб согласно рекомендациям, наблюдалось быстрое и устойчивое снижение активности терминального компонента. У пациентов с аГУС ФД активность прямо коррелирует с сывороточными концентрациями экулизумаба, а поддержание минимальных уровней примерно 50–100 мкг/мл приводит к практически полной блокаде активности терминального компонента у всех пациентов с аГУС.

ФК параметры согласуются между популяциями пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ.

ФД активность, измеренная по концентрациям свободного C5 <0,5 мкг/мл, коррелирует с практически полной блокадой активности терминального компонента комплемента у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ.

Особые группы пациентов

Специальных исследований для оценки ФК экулизумаба в особых группах пациентов, выделенных по полу, расе, возрасту или наличию почечной или печеночной недостаточности, не проводилось. Популяционный ФК анализ данных, собранных в ходе исследований у пациентов с ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ и ЗСОНМ, показал, что пол, раса, возраст или наличие почечной или печеночной недостаточности не влияют на ФК экулизумаба.

Дети

ФК экулизумаба оценивалась в исследовании M07-005 у детей с ПНГ (в возрасте от 11 до < 18 лет), в исследованиях C08-002, C08-003, C09-001r и C10-003 у детей с аГУС (в возрасте от 2 месяцев до < 18 лет) и в исследовании ECU-MG-303 у детей с рефрактерной гМГ (в возрасте от 12 до < 18 лет). Популяционный ФК анализ показал, что для ПНГ, аГУС, рефрактерной гМГ масса тела была значимой переменной, требующей дозирования на основе массы тела при применении у детей.

5.3. Данные доклинической безопасности

Специфичность связывания экулизумаба с компонентом комплемента C5 в сыворотке крови человека была оценена в двух исследованиях *in vitro*.

Для оценки тканевой перекрестной реактивности экулизумаба проводили анализ его связывания с набором из 38 различных тканей человека. Распределение экспрессии белка C5 в исследованном наборе тканей человека соответствовало ранее опубликованным данным, согласно которым наличие белка C5 было отмечено в гладкомышечной ткани, скелетных мышцах и эпителии проксимальных почечных канальцев. Нецелевой тканевой перекрестной реактивности в ходе исследования обнаружено не было.

Из-за отсутствия фармакологической активности экулизумаба у животных исследования репродукции на животных не проводились.

В исследовании токсичности на 26-й неделе, проведенном на мышах с суррогатным антителом к мышиному белку C5, лечение не оказывало влияния ни на один из исследованных показателей токсичности. На протяжении всего периода исследования наблюдалось эффективное подавление гемолитической активности как у самок, так и у самцов мышей.

В исследованиях репродуктивной токсичности на мышах с применением суррогатного ингибирующего антитела к терминальному компоненту для оценки репродуктивной безопасности ингибирования C5 не выявлено явных эффектов, связанных с лечением, или

неблагоприятных воздействий. Эти исследования включали оценку фертильности, раннего эмбрионального развития, токсичности для развития, а также пре- и постнатального развития. При воздействии антитела на организм самки во время органогенеза зарегистрировано 2 случая дисплазии сетчатки и 1 случай пупочной грыжи среди 230 потомков от самок, получавших более высокую дозу антитела (примерно в 4 раза выше максимальной рекомендуемой дозы экулизумаба для человека на основе сравнения массы тела); однако это не повысило частоту гибели плода или неонатальной смертности.

Для оценки генотоксичности и канцерогенности экулизумаба исследования на животных не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфат

Динатрия гидрофосфат

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Флаконы препарата Солирис в оригинальной упаковке допускается однократно извлечь из холодильника на срок до 3 дней. По окончании этого периода препарат можно вновь поместить в холодильник.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 мл в стеклянные флаконы (тип I), закрытые резиновой пробкой из бутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»).

По 1 флакону 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

Инструкция по приготовлению препарата Солирис представлена в таблице 24.

Требуется разведение препарата Солирис до конечной концентрации 5 мг/мл следующим образом:

- Используя стерильный шприц с иглой, набирают все содержимое флакона/флаконов с препаратом Солирис.
- Переносят рекомендуемую дозу в пакет для инфузий.
- Разводят препарат Солирис до конечной концентрации 5 мг/мл, добавляя соответствующее количество (равный объем растворителя к объему препарата) 9 мг/мл (0,9 %) раствора натрия хлорида; 4,5 мг/мл (0,45 %) раствора натрия хлорида или 5 % водного раствора декстрозы в пакет для инфузий.
- Готовый раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Осторожно встряхивают пакет для инфузий, содержащий разведенный раствор препарата Солирис, чтобы обеспечить тщательное смешивание препарата и растворителя. Следует утилизировать любые неиспользованные остатки во флаконе, так как препарат не содержит консервантов.
- Инфузионный раствор должен использоваться сразу после приготовления.
- Перед введением подготовленный раствор следует довести до комнатной температуры (18–25 °C). Готовый раствор нельзя нагревать в микроволновой печи или с помощью любого источника тепла, кроме температуры окружающей среды. Раствор препарата Солирис следует визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета перед введением.

Таблица 24. Приготовление препарата Солирис

Рекомендуемая доза препарата Солирис	Объем растворителя	Конечный объем
300 мг	30 мл	60 мл
600 мг	60 мл	120 мл
900 мг	90 мл	180 мл
1200 мг	120 мл	240 мл

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Алексион Юроп САС, 103–105, рю Анатоль Франс, 92300 Леваллуа-Перре, Франция

Alexion Europe SAS, 103–105, rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, France

Электронная почта: alexion.france@alexion.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 495 799 56 99

Факс: +7 495 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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