

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бролуцизумаб.

Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, полученный с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

1 мл раствора для внутриглазного введения содержит 120 мг бролуцизумаба.

Каждый флакон содержит 27,6 мг бролуцизумаба в 0,23 мл раствора для внутриглазного введения. Этого количества достаточно для введения разовой дозы 0,05 мл, содержащей 6 мг бролуцизумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутриглазного введения.

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

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

Препарат Визкью показан к применению у взрослых для лечения:

- неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД);
- нарушения зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО);
- пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Бролуцизумаб может вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию.

Режим дозирования

Неоваскулярная ВМД

Начало лечения – загрузочная фаза

Рекомендуемая доза препарата Визкью составляет 6 мг бролуцизумаба (0,05 мл раствора); первые 3 дозы вводят в виде интравитреальной инъекции каждые 4 недели (ежемесячно). Через 16 недель (4 месяца) после начала терапии следует провести оценку активности заболевания.

В качестве альтернативы первые две дозы препарата бролуцизумаб 6 мг (0,05 мл раствора) могут вводиться каждые 6 недель. Через 12 недель (3 месяца) после начала терапии следует провести оценку активности заболевания. Третья доза может быть введена на 12 неделе на основании оценки активности заболевания по остроте зрения и/или анатомическим параметрам.

Основное лечение

После последней загрузочной дозы врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и/или анатомическим параметрам.

У пациентов без признаков активности заболевания интравитреальное введение препарата осуществляется каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания введение препарата может осуществляться каждые 8 недель (2 месяца) (см. разделы 4.4 и 5.1). Если терапия проводится по схеме лечения с удлинением интервалов между введениями доз препарата и нет признаков активности заболевания, интервалы могут быть увеличены ступенчато до тех пор, пока признаки активности заболевания не повторятся. Интервал между инъекциями должен быть увеличен или сокращен не более чем на 4 недели (1 месяц) за один раз (см. раздел 5.1). Данные о терапии ограничены интервалом более 20 недель (5 месяцев). Интервал между двумя инъекциями препарата Визкью должен быть не менее 8 недель (2 месяца).

Если по результатам оценки анатомических параметров и остроты зрения можно сделать вывод, что пациент не получает пользы от проводимой терапии, следует прекратить терапию.

Диабетический макулярный отек (ДМО)

Рекомендуемая доза препарата составляет 6 мг бролуцизумаба (0,05 мл раствора); первые 5 доз вводят в виде интравитреальной инъекции каждые 6 недель.

Врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и/или анатомическим параметрам. У пациентов без признаков активности заболевания введение препарата следует осуществлять каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания введение препарата следует осуществлять каждые 8 недель (2 месяца). После 12 месяцев лечения у пациентов без признаков активности заболевания интервалы введения препарата могут быть увеличены до 16 недель (4 месяца) (см. разделы 4.4 и 5.1).

Если по результатам оценки анатомических параметров и остроты зрения можно сделать вывод, что пациент не получает пользы от проводимой терапии, следует прекратить инъекции.

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР)

Рекомендуемая доза препарата составляет 6 мг бролуцизумаба (0,05 мл раствора); первые 3 дозы вводят в виде интравитреальной инъекции каждые 6 недель.

Затем введение препарата следует осуществлять каждые 12 недель (3 месяца).

Врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и/или анатомическим параметрам. Интервал между двумя инъекциями препарата Визкью должен быть не менее 8 недель (2 месяца) (см. разделы 4.4 и 5.1).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (65 лет или старше)

У пациентов 65 лет или старше корректировать схему дозирования не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек корректировать схему дозирования не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени применение бролуцизумаба не изучалось. У пациентов с нарушением функции печени корректировать схему дозирования не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность бролуцизумаба у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат предназначен только для интравитреальных инъекций.

Перед тем как вводить бролуцизумаб, следует провести его визуальный осмотр (см. раздел 6.6).

Инъекцию препарата следует проводить в асептических условиях, что подразумевает хирургическую обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, стерильной салфетки и стерильного векорасширителя (или его аналога). В качестве меры предосторожности следует держать наготове стерильные инструменты для парацентеза. До проведения интравитреальной инъекции следует внимательно изучить анамнез пациента на предмет наличия у него аллергических реакций (см. раздел 4.3). Перед введением препарата необходимо провести надлежащую анестезию, а также продезинфицировать область вокруг глаз, кожу век и поверхности глаза местным бактерицидным средством широкого спектра действия.

Инъекционную иглу следует ввести в стекловидную камеру глаза на 3,5 – 4,0 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. После этого медленно вводят 0,05 мл препарата; следующую инъекцию препарата проводят в другую половину склеры.

Сразу после интравитреальной инъекции следует наблюдать пациентов на предмет повышения внутриглазного давления. Соответствующее обследование может состоять из проверки перфузии диска зрительного нерва или тонометрии. При необходимости следует иметь в наличии стерильное оборудование для парацентеза.

После интравитреальной инъекции пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать о любых симптомах, указывающих на эндофтальмит (например, боль в глазах, покраснение глаз, светобоязнь, нечеткость зрения).

Флакон для однократного применения предназначен исключительно для интравитреального введения. Каждый флакон следует использовать для введения только в один глаз.

Поскольку объем раствора во флаконе (0,23 мл) превышает рекомендованную дозу (0,05 мл), часть раствора, содержащегося во флаконе, следует утилизировать до проведения инъекции.

Введение всего объема флакона может привести к передозировке. Перед инъекцией следует установить поршень шприца на уровне отметки 0,05 мл (или 50 мкл, содержащие 6 мг бролуцизумаба), аккуратно удалив при этом пузырьки воздуха и излишки препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бролуцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Активные или предполагаемые инфекционные заболевания глаза или окологлазничной области.
- Активное внутриглазное воспаление.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Следует четко обозначать наименование и серию вводимого препарата с целью обеспечения прослеживаемости биологических препаратов.

Эндофтальмит, внутриглазное воспаление, травматическая катаракта, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, ретинальный васкулит и/или окклюзия сосудов сетчатки

На фоне проведения интравитреальных инъекций, в том числе бролуцизумаба, отмечались случаи эндофтальмита, внутриглазного воспаления, травматической катаракты, отслойки сетчатки и разрыва сетчатки (см. раздел 4.8). Инъекции препарата всегда следует проводить с соблюдением правил асептики.

Пациентов следует проинструктировать о необходимости немедленно сообщать о любых симптомах, которые могут свидетельствовать о состояниях, описанных выше.

Внутриглазное воспаление, включая ретинальный васкулит и/или окклюзию сосудов сетчатки

При применении препарата Визкью сообщалось о внутриглазном воспалении, включая ретинальный васкулит и/или окклюзию сосудов сетчатки (см. разделы 4.3 и 4.8). Среди пациентов с антителами, появившимися в ходе лечения, было отмечено большее количество случаев внутриглазного воспаления. После проведения исследования было установлено, что ретинальный васкулит и/или окклюзия сосудов сетчатки являются иммуноопосредованными явлениями. Внутриглазное воспаление, включая ретинальный васкулит и/или окклюзию сосудов сетчатки, может развиваться после первой интравитреальной инъекции и в любое время в ходе лечения. Данные явления чаще наблюдались в начале лечения.

По данным клинических исследований, среди пациентов, получавших препарат Визкью, данные явления чаще регистрировались у женщин, чем у мужчин (например, у 5,3% женщин по сравнению с 3,2% у мужчин в исследованиях HAWK и HARRIER), а также у пациентов японского происхождения.

В случае развития у пациентов этих явлений следует прекратить лечение препаратом и обеспечить своевременное лечение.

Пациенты, получающие бролуцизумаб, с внутриглазным воспалением и/или окклюзией сосудов сетчатки в анамнезе (в течение 12 месяцев до первой инъекции бролуцизумаба) должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они подвержены повышенному риску развития ретинального васкулита и/или окклюзии сосудов сетчатки.

У пациентов с нВМД, которые получали бролуцизумаб каждые 4 недели в фазу поддерживающей терапии (после трех загрузочных инъекций) наблюдалась более высокая частота внутриглазного воспаления (включая ретинальный васкулит) и окклюзии сосудов сетчатки по сравнению с пациентами, которые получали бролуцизумаб каждые 8 или 12 недель в фазу поддерживающей терапии в основных клинических исследованиях III фазы. В связи с этим интервал между двумя инъекциями бролуцизумаба в фазу поддерживающей терапии должен быть не менее 8 недель.

Повышение внутриглазного давления

Как и в случае интравитреального введения других ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в течение 30 минут после инъекции бролуцизумаба отмечалось преходящее повышение внутриглазного давления (см. раздел 4.8). Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с неконтролируемой глаукомой (не следует вводить бролуцизумаб, если внутриглазное давление ≥ 30 мм рт. ст.). Следует контролировать внутриглазное давление и перфузию диска зрительного нерва и при необходимости проводить надлежащее лечение.

Двустороннее применение

Эффективность и безопасность инъекций бролуцизумаба одновременно в оба глаза не изучались.

Иммуногенность

Как и любой терапевтический белок, бролуцизумаб может вызывать у пациентов иммунный ответ (см. раздел 4.8). Врачу следует предупредить пациента о необходимости незамедлительно сообщать о появлении таких симптомов, как боль в области глаза или дискомфорт, усиление красноты глаза, затуманивание или снижение зрения, увеличение количества плавающих частиц или повышенная чувствительность к свету (см. раздел 4.8).

Одновременное применение с другими анти-VEGF-препаратами

Нет данных об одновременном применении бролуцизумаба с другими ингибиторами VEGF в одном глазу. Бролуцизумаб не следует применять одновременно с другими ингибиторами VEGF (системными и внутриглазными).

Приостановление применения

Очередную инъекцию ингибитора VEGF следует отменить и не производить до следующей запланированной инъекции в следующих случаях:

- снижение максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) на ≥ 30 букв по сравнению с последним определением;
- разрыв сетчатки;
- субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную часть фовеа или если площадь кровоизлияния составляет $\geq 50\%$ площади поражения;
- в течение 28 дней до или после внутриглазного хирургического вмешательства.

Разрыв пигментного эпителия сетчатки

Пациенты с выявленной обширной и/или высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки входят в группу риска развития разрыва пигментного эпителия сетчатки при применении анти-

VEGF-препаратов у пациентов с нВМД. Необходимо с осторожностью начинать лечение препаратом у пациентов с такими факторами риска развития разрыва пигментного эпителия сетчатки.

Регматогенная отслойка сетчатки или макулярное отверстие

У пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки или макулярным отверстием 3 или 4 стадии лечение препаратом следует прекратить.

Системное действие препарата при интравитреальном введении

При интравитреальном введении ингибиторов VEGF возможно развитие системных побочных эффектов, включая кровотечения внеглазной локализации и артериальные тромбоэмболии. Существует вероятная теоретическая связь этих явлений с ингибированием VEGF.

Данные по безопасности применения препарата у пациентов с ВМД и ДМО с инсультом, транзиторной ишемической атакой или инфарктом миокарда в анамнезе за последние 3 месяца ограничены. У таких пациентов препарат следует применять с осторожностью.

Содержание натрия

В одной дозе препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть фактически препарат Визью относится к препаратам, не содержащим натрия.

Популяции с ограниченными данными

Опыт лечения препаратом пациентов с сахарным диабетом с уровнем HbA1c более 10% или с пролиферативной диабетической ретинопатией ограничен. Также отсутствует опыт лечения препаратом больных сахарным диабетом с неконтролируемой артериальной гипертензией. Недостаток данной информации должен учитываться врачом при лечении таких пациентов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщин с детородным потенциалом следует предупреждать о необходимости применять эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом и в течение по крайней мере одного месяца после последней инъекции при прекращении лечения бролуцизумабом.

Беременность

Данные о применении бролуцизумаба у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследовании на беременных яванских макаках не было выявлено никаких неблагоприятных эффектов в отношении репродуктивной токсичности. Исследования репродуктивной токсичности на животных являются недостаточными (см. раздел 5.3). Несмотря на то, что системное воздействие после офтальмологического введения является очень низким из-за своего механизма действия, существует потенциальный риск для эмбриофетального развития. Таким образом, бролуцизумаб не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли бролуцизумаб в грудное молоко человека. В исследовании репродуктивной токсичности бролуцизумаб не был обнаружен в грудном молоке или плазме крови детенышей яванских макаков (см. раздел 5.3). Риск для ребенка на грудном вскармливании исключить нельзя. Не рекомендуется применять бролуцизумаб во время кормления грудью. Не следует начинать кормление грудью в течение по крайней мере одного месяца после последней дозы при прекращении лечения бролуцизумабом. Решение о прекращении грудного вскармливания или воздержании от терапии бролуцизумабом следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Исследования влияния на репродуктивную функцию и фертильность не проводились. Было показано, что подавление активности VEGF влияет на развитие фолликулов, функцию желтого тела и фертильность. Исходя из механизма действия ингибиторов VEGF, препарат может неблагоприятно влиять на репродуктивную функцию у женщин.

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

Препарат Визкью оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. После интравитреальной инъекции бролуцизумаба и связанного с ней исследования глаза у пациентов могут возникать временные нарушения зрения, в связи с чем им рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до тех пор, пока зрительная функция не восстановится в достаточной степени.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Применение при неоваскулярной ВМД

Выборку для оценки безопасности в двух исследованиях III фазы составили 1088 пациентов, из которых 730 пациентов получали препарат в рекомендованной дозе 6 мг.

К числу наиболее частых нежелательных реакций относились снижение остроты зрения (7,3%), катаракта (7,0%), конъюнктивальное кровоизлияние (6,3%) и плавающие помутнения в стекловидном теле (5,1%).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были слепота (0,8%), эндофтальмит (0,7%), окклюзия сосудов сетчатки (0,8%) и отслойка сетчатки (0,7%).

Применение при ДМО

Выборку для оценки безопасности в двух исследованиях III фазы составили 558 пациентов, из которых 368 пациентов получали препарат в рекомендованной дозе 6 мг.

К числу наиболее частых нежелательных реакций относились катаракта (9,0%), конъюнктивальное кровоизлияние (6,5%) и повышение внутриглазного давления (5,4%).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были катаракта (9,0%), окклюзия сосудов сетчатки (1,1%), окклюзия артерии сетчатки (0,8%) и эндофтальмит (0,5%).

Применение при ПДР

Безопасность препарата оценивалась на основе объединенных данных трех исследований III фазы, в которых 599 пациентов получали рекомендованную дозу бролуцизумаба 6 мг вплоть до 1 года.

В объединенной популяции пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) нежелательные реакции, связанные и не связанные с органом зрения, были зарегистрированы с частотой и тяжестью, аналогичными тем, которые наблюдались в исследованиях нВМД и ДМО. Как и в случае с ДМО, такие нежелательные реакции, как иридоциклит и кровоизлияние в стекловидное тело, также наблюдались с более высокой частотой (категория «часто») в объединенной популяции ДР по сравнению с объединенной популяцией нВМД. Кроме того, такие нежелательные реакции, как окклюзия сосудов сетчатки и васкулит сетчатки, были зарегистрированы у одного пациента (0,2%, категория «нечасто»), получавшего препарат Визкью, в объединенной популяции ДР.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возникшие после применения препарата Визкью в ходе клинических исследований, обобщены в Таблице 1 ниже.

Нежелательные реакции (таблица 1) представлены по системно-органному классам словаря MedDRA. Внутри каждого системно-органного класса нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их частоты. Кроме того, для каждой нежелательной реакции приведена соответствующая ей категория частоты в соответствии со следующими обозначениями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 1 Частота нежелательных реакций в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Частота встречаемости*	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность (включая крапивницу, сыпь, зуд, эритему)
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Снижение остроты зрения, кровоизлияние в сетчатку, увеит, иридоциклит, ирит, окклюзия сосудов сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, отслойка стекловидного тела, разрыв сетчатки, катаракта, конъюнктивальное кровоизлияние, плавающие помутнения в стекловидном теле, боль в глазу, повышение

		внутриглазного давления, конъюнктивит, разрыв пигментного эпителия сетчатки, затуманивание зрения, ссадина роговицы, точечный кератит
	Нечасто	Слепота, эндофтальмит, отслойка сетчатки, конъюнктивальная инъекция, слезотечение, неестественные ощущения в глазу, отслойка пигментного эпителия сетчатки, витрит, воспаление передней камеры, опалесценция передней камеры, отек роговицы, ретинальный васкулит, склерит**
*Категория частоты для каждой нежелательной реакции основана на наиболее консервативном показателе заболеваемости из объединенных исследований нВМД или объединенных исследований фазы III ДМО. **Включая эписклерит		

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

Бролуцизумаб может вызывать у пациентов иммунный ответ.

Неоваскулярная ВМД

После применения препарата в течение 88 недель антитела к бролуцизумабу, возникшие на фоне лечения, обнаруживались у 23–25% пациентов.

ДМО

После применения препарата в течение 96 недель антитела к бролуцизумабу, возникшие на фоне лечения, обнаруживались у 16–23% пациентов.

У пациентов с нВМД и ДМО, у которых на фоне лечения образовались антитела, наблюдалась повышенная частота внутриглазного воспаления. После детального анализа было обнаружено, что ретинальный васкулит и/или окклюзия сосудов сетчатки, сопровождающиеся, как правило, внутриглазным воспалением, являются иммуноопосредованными нежелательными реакциями, связанными с применением бролуцизумаба (см. раздел 4.4). Антитела к бролуцизумабу не влияли на клиническую эффективность препарата.

Нежелательные реакции, связанные с классом препарата

После интравитреального применения ингибиторов VEGF существует теоретический риск возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений, включая инсульт и инфаркт миокарда. В клинических исследованиях бролуцизумаба у пациентов с ВМД и ДМО наблюдалась низкая частота возникновения артериальных тромбоэмболических осложнений. Существенных заметных различий между группами, получавшими бролуцизумаб и препарат сравнения, не было.

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

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

Телефон: +7 800 550-99-03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки, то есть введения препарата в объеме выше рекомендованного, может повышаться внутриглазное давление.

Лечение

При передозировке следует контролировать внутриглазное давление и начинать надлежащее лечение, если лечащий врач сочтет это необходимым.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: S01LA06.

Механизм действия

Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела с молекулярной массой ~26 кДа.

Патологический ангиогенез в глазу и отек сетчатки ~~связан с повышенной активизацией~~ сигнального пути VEGF-A. Бролуцизумаб с ~~высокой аффинностью связывается с различными~~ изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ и VEGF₁₆₅), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Подавляя связывание VEGF-A, бролуцизумаб угнетает пролиферацию эндотелиальных клеток, таким образом уменьшая патологическую неоваскуляризацию и снижая проницаемость сосудов.

Фармакодинамические эффекты

Неоваскулярная ВМД

В исследованиях HAWK и HARRIER решения о лечении принимались на основании оценки активности заболевания, включающей оценку соответствующих анатомических параметров. У пациентов, получавших бролуцизумаб, уже через 4 недели после начала лечения и вплоть до 48 и 96 недель наблюдалось снижение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) и количества интравитреальной/субретинальной жидкости (ИРЖ/СРЖ) или жидкости, находящейся под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС).

В обоих исследованиях снижение ТЦЗС на 16 неделе в случае применения бролуцизумаба статистически значимо превышало соответствующее снижение в случае применения афлиберцепта (HAWK: -161 против -134 микрон; HARRIER: -174 против -134 микрон). Разница снижения ТЦЗС относительно исходного уровня была также статистически значимой на 48 неделе (HAWK: -173 против -144 микрон; HARRIER: -194 против -144 микрон) и сохранялась до окончания исследования на 96 неделе (HAWK: -175 против -149 микрон; HARRIER: -198 против -155 микрон).

В обоих исследованиях снижение процентного соотношения пациентов с ИРЖ и/или СРЖ на 16 неделе в случае применения бролуцизумаба статистически значимо превышало соответствующее снижение в случае применения афлиберцепта (HAWK: 34% против 52%; HARRIER: 29% против 45%). Эта разница была также статистически значимой на 48 неделе (HAWK: 31% против 45%; HARRIER: 26% против 44%) и сохранялась до окончания исследования на 96 неделе (HAWK: 24% против 37%; HARRIER: 24% против 39%).

В обоих исследованиях снижение процентного соотношения пациентов с жидкостью под пигментным эпителием на 16 неделе в случае применения бролуцизумаба статистически значимо превышало соответствующее снижение в случае применения афлиберцепта (HAWK: 19% против 27%; HARRIER: 16% против 24%). Эта разница была также статистически значимой на 48 неделе (HAWK: 14% против 22%; HARRIER: 13% против 22%) и сохранялась до окончания исследования на 96 неделе (HAWK: 11% против 15%; HARRIER: 17% против 22%).

В этих исследованиях уменьшение размера очага патологической хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) у пациентов, получавших бролуцизумаб, наблюдалось уже через 12 недель и сохранялось через 48 и 96 недель после начала лечения.

ДМО

В исследованиях KESTREL и KITE решения о лечении принимались на основании оценки активности заболевания, включающей оценку соответствующих анатомических параметров. Снижение ТЦЗС и количества ИРЖ/СРЖ у пациентов, получавших лечение бролуцизумабом, наблюдалось уже с 4 недели и до 52 недели. Данные изменения в виде уменьшения ТЦЗС и количества ИРЖ/СРЖ сохранялись вплоть до 100 недели.

Клиническая эффективность и безопасность

Неоваскулярная ВМД

Безопасность и эффективность бролуцизумаба оценивали в 2 рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях III фазы с активным контролем (HAWK и HARRIER) у пациентов с нВМД. В этих исследованиях лечение в течение 2 лет получали в общей сложности 1817 пациентов (1088 — бролуцизумаб; 729 — препарат сравнения афлиберцепт). Возраст пациентов варьировал от 50 до 97 лет; средний возраст составил 76 лет.

В обоих исследованиях пациенты из групп бролуцизумаба после 3 первых ежемесячных инъекций (0, 4 и 8 неделя) получали препарат каждые 12 недель с возможностью изменения интервала дозирования до 1 раза в 8 недель в зависимости от активности заболевания. Активность заболевания оценивал врач в первый 12-недельный интервал (на 16 и 20 неделях) и в каждый из последующих плановых визитов, в рамках которых проводились инъекции с интервалом 12 недель. Пациентам, у которых в какой-либо из этих визитов выявляли активность заболевания (например, снижение остроты зрения, увеличение ТЦЗС и/или наличие жидкости в сетчатке (ИРЖ/СРЖ, жидкость под ПЭС)), интервал между инъекциями уменьшали до 1 раза в 8 недель. Препарат сравнения афлиберцепт вводили каждые 8 недель после первых 3 ежемесячных доз.

Результаты

Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях являлось изменение относительно исходного уровня МКОЗ к 48 неделе, которую оценивали по буквенной шкале ETDRS (исследование «Лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии»). Основная цель заключалась в демонстрации не меньшей эффективности бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом. В обоих исследованиях было показано, что бролуцизумаб (применяемый по схеме 1 раз/12 недель / 1 раз/8 недель) по своей эффективности не уступает афлиберцепту 2 мг (применяемому по схеме 1 раз/8 недель). Повышение остроты зрения, достигнутое в течение первого года, сохранялось и в течение второго года.

Результаты обоих исследований представлены в таблице 2 и на рисунке 1 ниже.

Таблица 2 Результаты оценки остроты зрения на 48 и 96 неделях в исследованиях III фазы - исследования HAWK и HARRIER

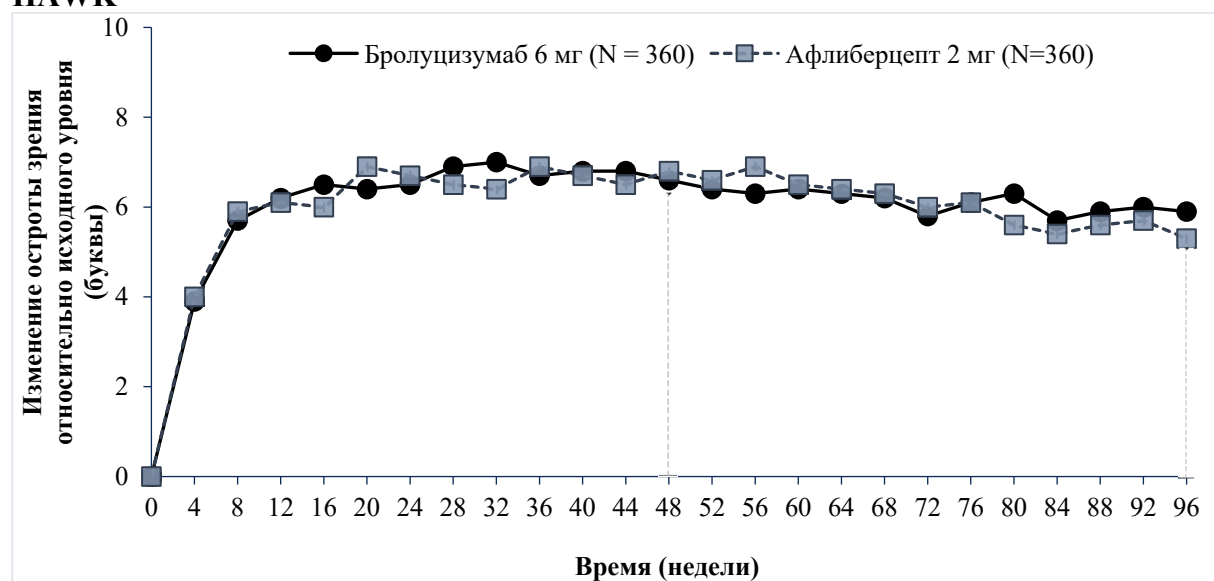
Показатель эффективности	Неделя	HAWK			HARRIER		
		Бролуцизумаб 6 мг (n=360)	Афлиберцепт 2 мг (n=360)	Разность (95% ДИ) бролуцизумаб – афлиберцепт	Бролуцизумаб 6 мг (n=370)	Афлиберцепт 2 мг (n=369)	Разность (95% ДИ) бролуцизумаб– афлиберцепт
Среднее изменение МКОЗ (по шкале ETDRS) относительно исходного значения	48	6,6 (CO = 0,71)	6,8 (CO = 0,71)	-0,2 (-2,1, 1,8) P < 0,0001 ^{a)}	6,9 (CO = 0,61)	7,6 (CO = 0,61)	-0,7 (-2,4, 1,0) P < 0,0001 ^{a)}
	36–48 ^{b)}	6,7 (CO = 0,68)	6,7 (CO = 0,68)	0,0 (-1,9, 1,9) P < 0,0001 ^{a)}	6,5 (CO = 0,58)	7,7 (CO = 0,58)	-1,2 (-2,8, 0,4) P = 0,0003 ^{a)}
	96	5,9 (CO = 0,78)	5,3 (CO = 0,78)	0,5 (-1,6, 2,7)	6,1 (CO = 0,73)	6,6 (CO = 0,73)	-0,4 (-2,5, 1,6)
Доля пациентов, у которых острота зрения улучшилась не менее чем на 15 букв, %	48	33,6	25,4	8,2 (2,2, 15,0)	29,3	29,9	-0,6 (-7,1, 5,8)
	96	34,2	27,0	7,2 (1,4, 13,8)	29,1	31,5	-2,4 (-8,8, 4,1)

Доля пациентов, у которых острота зрения снизилась, % (потеря МКОЗ на ≥ 15 букв)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7, 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9, 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6, 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8, 3,3)

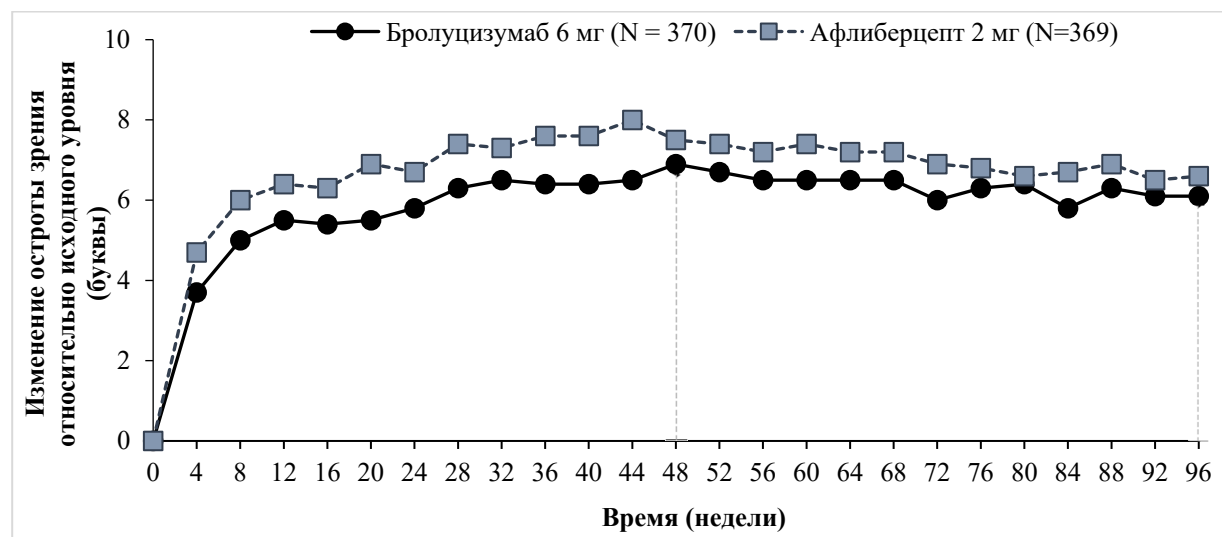
МКОЗ: Максимальная корригированная острота зрения; отсутствующие данные вменялись по методу переноса вперед последнего доступного наблюдения (LOCF)
 ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study / Исследование «Лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии»
 СО – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал
 а) Р-значение, относящееся к гипотезе о неменьшей эффективности с границей неменьшей эффективности 4,0 буквы
 б) Ключевая вторичная конечная точка, учитывающая различия в схемах терапии бролуцизумабом и афлиберцептом

Рисунок 1 Среднее изменение остроты зрения от исходного уровня до 96 недели в исследованиях HAWK и HARRIER

HAWK



HARRIER



На 48 неделе такое повышение остроты зрения в исследованиях HAWK и HARRIER было достигнуто у 56% и 51% пациентов, получавших бrolуцизумаб 6 мг каждые 12 недель соответственно, а на неделе 96 — у 45% и 39% пациентов. Среди пациентов, которые по результатам оценки, проведенной в первом 12-недельном интервале, соответствовали критериям продолжения инъекций с интервалом 1 раз/12 недель, 85% и 82% пациентов продолжали получать препарат каждые 12 недель вплоть до 48 недели. Из числа пациентов, получавших препарат с интервалом 12 недель на 48 неделе, 82% и 75% пациентов продолжали получать препарат каждые 12 недель вплоть до 96 недели.

Терапевтические эффекты в изученных подгруппах (например, различающихся по возрасту, полу, расе, исходной остроте зрения, исходной толщине сетчатки, типу и размеру очага ХНВ, статусу жидкости) в обоих исследованиях в целом соответствовали эффектам, наблюдаемым в общей популяции пациентов, включенных в данные исследования.

Активность заболевания оценивали по изменениям остроты зрения и/или анатомических параметров, включающих ТЦЗС и/или наличие жидкости в сетчатке (ИРЖ/СРЖ, жидкость под ПЭС). В обоих исследованиях активность заболевания оценивали в течение всего исследования. Значения анатомических параметров, свидетельствующих об активности заболевания, на 48 неделе и на 96 неделе в группе бrolуцизумаба были ниже, чем в группе афлиберцепта (см. подраздел «Фармакодинамические эффекты»).

Разница долей пациентов с активностью заболевания на 16-й неделе была статистически значимо ниже в группе применения бrolуцизумаба 6 мг по сравнению с группой применения афлиберцепта (24% и 35% в исследовании HAWK, $p = 0,0013$; 23% и 32% в исследовании HARRIER, $p = 0,0021$).

В обоих исследованиях применение бrolуцизумаба 6 мг приводило к клинически значимому улучшению относительно исходного уровня заранее определенной вторичной конечной точки эффективности, а именно исходов, оцениваемых самими пациентами по опроснику Национального института глаза для оценки зрительной функции (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). По величине эти изменения были примерно такими же, что и в ранее опубликованных исследованиях: МКОЗ повышалась на 15 букв. Улучшения, отмеченные пациентами, сохранялись и в течение второго года.

Клинически значимых различий между группами бrolуцизумаба и афлиберцепта ни в изменениях общего показателя по шкале NEI VFQ-25, ни в изменениях показателей по отдельным подшкалам (зрение в целом, боль в глазу, зрение вблизи, зрение вдаль, социальное функционирование, психическое здоровье, ролевые трудности, зависимость, вождение автомобиля, цветное зрение и периферическое зрение) к 48 неделе относительно исходного уровня выявлено не было.

Результаты исследований HAWK и HARRIER, в которых первые три дозы (загрузочные) препарата Визкью вводили каждые 4 недели (ежемесячно) с последующим введением препарата через каждые 12 или 8 недель, совпали с результатами исследования, полученными в ходе имитационной популяционной фармакокинетической / фармакодинамической (ФК / ФД) модели, в котором первые 2 или 3 дозы (загрузочные) препарата Визкью вводили каждые 6 недель, с последующим введением препарата через каждые 12 или 8 недель.

Режим лечения с удлинением интервалов между введениями доз препарата для поддерживающей фазы был изучен в исследовании TALON, которое представляло собой 64-недельное сравнительное, рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование фазы IIIb, оценивающее эффективность и безопасность препарата Визкью по сравнению с

афлиберцептом, 2 мг у пациентов с нВМД.

737 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения, либо бролуцизумаб, 6 мг, либо афлиберцепт, 2 мг. Пациенты в обеих группах лечения получали дозу один раз в 4 недели (каждые 4 недели) в течение первых 3 инъекций, а затем одну инъекцию через 8 недель. После этого интервалы между лечением составляли каждые 8 недель, каждые 12 недель или каждые 16 недель до 60 или 62 недели.

Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем на 64-й неделе составило +4,7 буквы ETDRS против +4,9 букв ETDRS для Визкью и афлиберцепта, 2 мг, соответственно.

Результаты исследования интервалов на 64 неделе представлены в Таблице 3.

Таблица 3 Результаты исследования интервалов на 64 неделе

Интервал (недели)	Группа участников исследования	
	Бролуцизумаб, 6 мг n=366	Афлиберцепт, 2 мг n=368
4	23,2 %	41,8%
8	26,0 %	22,0%
12	22,4%	23,9%
16	28,4%	12,2%

255 субъектов, завершивших исследование TALON, были включены в 56-недельное открытое исследование TALON с использованием одной группы и получали бролуцизумаб по схеме лечения с удлинением интервалов между введениями доз препарата без загрузочной фазы с максимальным интервалом лечения до 20 недель.

На 56-й неделе более 50% из 237 субъектов исследования, получивших по крайней мере 2 инъекции, находились на интервале лечения 16 недель (24,9%) или 20 недель (28,7%) и не имели активности заболевания, в то время как острота зрения сохранялась на протяжении всего исследования.

ДМО

Безопасность и эффективность бролуцизумаба 6 мг оценивали в 2 рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях III фазы с активным контролем (KESTREL и KITE) у пациентов с нарушением зрения, связанным с ДМО. В этих исследованиях лечение в течение двух лет получали в общей сложности 926 пациентов (558 — бролуцизумаб; 368 — афлиберцепт в дозе 2 мг). Возраст пациентов варьировал от 23 до 87 лет; средний возраст составил 63 года.

В обоих исследованиях после первых 5 доз (на 0, 6, 12, 18 и 24 неделях) бролуцизумаба пациентов переводили на лечение с инъекциями каждые 12 недель с возможностью сокращения интервала до 8 недель на основании активности заболевания. Активность заболевания оценивалась лечащим врачом в течение первого 12-недельного интервала (на неделях 32 и 36) и на каждом последующем запланированном визите с проведением инъекции. Пациентам, у которых отмечалась активность заболевания (например, снижение остроты зрения, повышение ТЦЗС) на любом из таких визитов, препарат назначали каждые 8 недель. На втором году применения пациентам, участвующим в исследовании KITE, у которых не было выявлено активности заболевания, интервал лечения мог быть продлен до 16 недель. Препарат сравнения афлиберцепт применяли каждые 8 недель после первых 5 ежемесячных доз.

Результаты

Первичной конечной точкой эффективности в этих исследованиях являлось изменение МКОЗ к 52 неделе, которое измерялось по шкале ETDRS, при этом первичная цель заключалась в демонстрации не меньшей эффективности бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом 2 мг. В обоих исследованиях бролуцизумаб (при применении каждые 12 или 8 недель) продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с афлиберцептом 2 мг (при применении каждые 8 недель).

Также в исследованиях KESTREL и KITE была продемонстрирована не меньшая эффективность бролуцизумаба 6 мг по сравнению с афлиберцептом 2 мг по ключевой вторичной конечной точке (среднее изменение МКОЗ за период между 40 и 52 неделями по сравнению с исходной).

Повышение остроты зрения, наблюдаемое в первый год, сохранялось и на второй год.

Детальные результаты обоих исследований представлены в таблице 4 и на рисунке 2.

Таблица 4 Результаты оценки эффективности на 52 и 100 неделе в исследованиях III фазы KESTREL и KITE

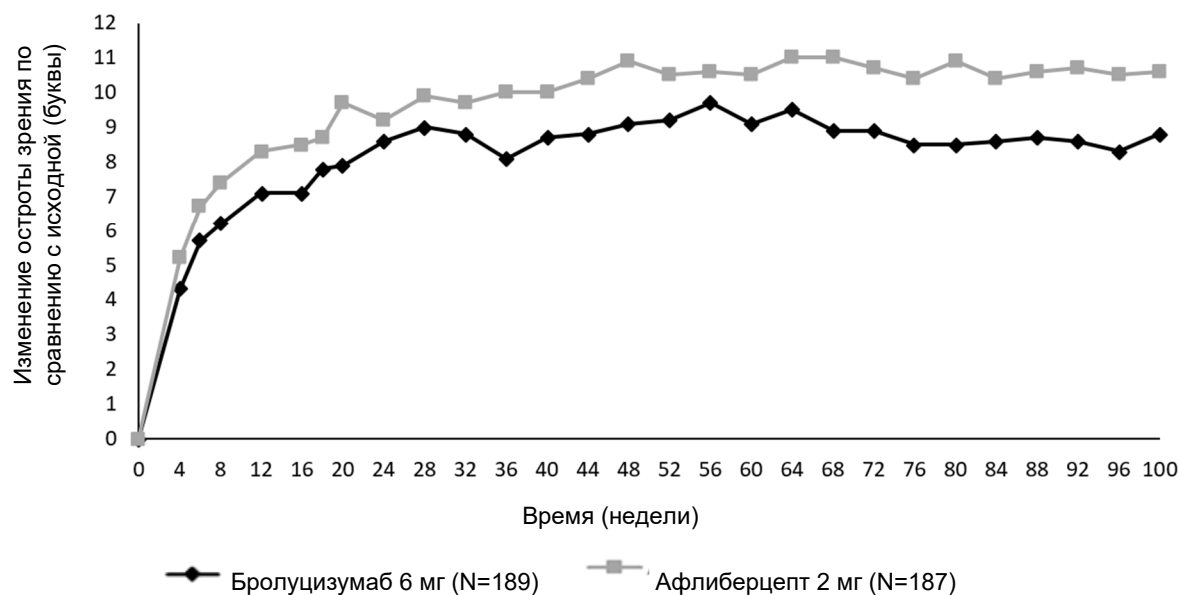
Результаты оценки эффективности	Неделя	KESTREL			KITE		
		Бролуцизумаб 6 мг (n = 189)	Афлиберцепт 2 мг (n = 187)	Различие (95% CI) бролуцизумаб - афлиберцепт	Бролуцизумаб 6 мг (n = 179)	Афлиберцепт 2 мг (n = 181)	Различие (95% CI) бролуцизумаб - афлиберцепт
Изменение МКОЗ по сравнению с исходной (измерялась по буквенной шкале ETDRS) – среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9, 0,3) P < 0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6, 3,1) P < 0,001 ^a
	40 - 52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0, 0,0) P < 0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9, 2,6) P < 0,001 ^a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8, 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2, 4,9)
Повышение МКОЗ как минимум на 15 букв по сравнению с исходной или МКОЗ ≥ 84 буквы (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3, 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4, 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5, 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3, 23,5)

МКОЗ: Максимальная корригированная острота зрения; оценка МКОЗ после начала получения альтернативного лечения ДМО в исследовании глаза была цензурирована и замещена на последнее значение перед началом этого альтернативного лечения.

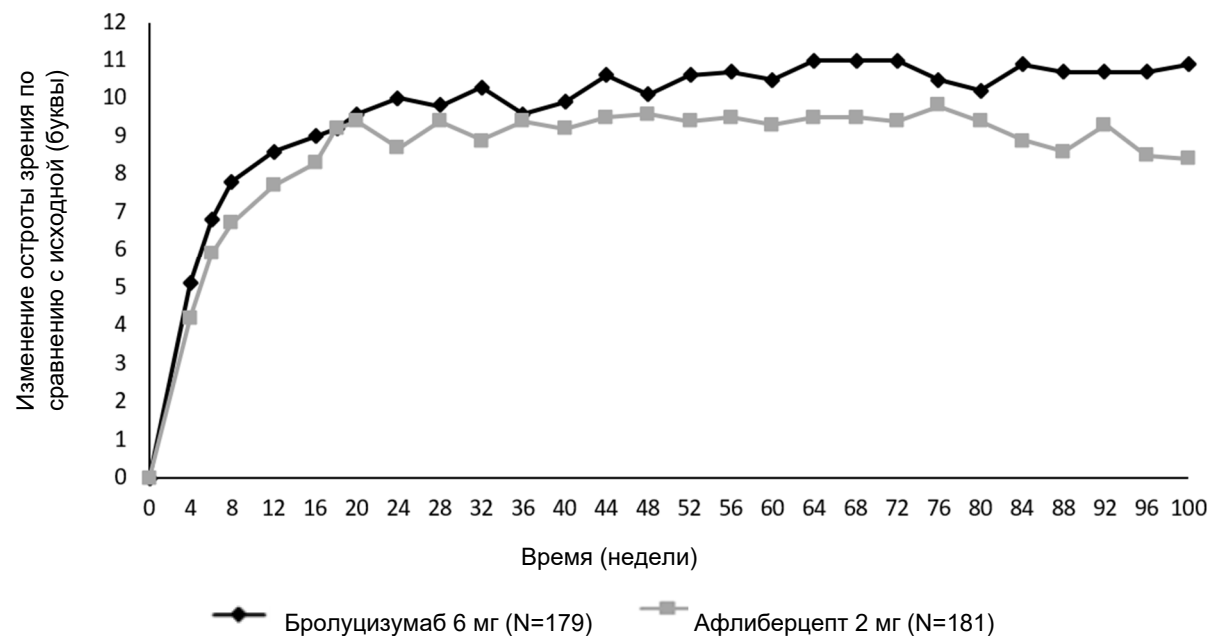
^a значение P, относящееся к гипотезе о неменьшей эффективности с границей неменьшей эффективности 4,0 буквы

Рисунок 2 Среднее изменение остроты зрения в исследованиях KESTREL и KITE на протяжении 100 недель

KESTREL



KITE



Достигнутые результаты по повышению остроты зрения наблюдались к 52 неделе у 55% и 50% пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг каждые 12 недель, и к 100 неделе у 44% и 37% пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг каждые 12 недель или каждые 12/16 недель, в исследованиях KESTREL и KITE, соответственно. Среди пациентов, у которых в течение первого 12-недельного интервала была подтверждена возможность применения бролуцизумаба 6 мг с

интервалом каждые 12 недель, примерно 70% продолжали лечение с интервалом по крайней мере 12 недель вплоть до 100 недели в обоих исследованиях. В исследовании KITE 25% пациентов получали бролуцизумаб 6 мг каждые 16 недель вплоть до 100 недели.

Эффективность терапии в сравниваемых подгруппах (например, по возрасту, полу, исходному HbA_{1c}, по исходной остроте зрения, исходной ТЦЗС, типу ДМО, продолжительности ДМО с момента постановки диагноза, присутствию жидкости в сетчатке) в каждом исследовании была в целом сопоставима с результатами при применении в общих популяциях исследований.

Активность заболевания в исследованиях KITE и KESTREL оценивали по изменению остроты зрения и/или анатомических параметров, включая ТЦЗС и/или наличие ИРЖ/СРЖ. Снижение ТЦЗС по сравнению с исходным уровнем сохранялось до 100 недели. На неделе 100 доля пациентов с ИРЖ/СРЖ была ниже среди пациентов, получавших лечение бролуцизумабом 6 мг (42% KESTREL и 41% KITE) по сравнению с пациентами, получавшими афлиберцепт (54% KESTREL и 57% KITE).

В исследованиях KESTREL и KITE производилась оценка по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS). Изначально как в исследовании KESTREL, так и в исследовании KITE у 98,1% пациентов была возможна оценка баллов по DRSS. На основании объединенного анализа, используя предел не меньшей эффективности в 10%, бролуцизумаб 6 мг продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с афлиберцептом 2 мг в отношении доли пациентов с улучшением по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по шкале DRSS. Соответствующая доля пациентов составила 28,9% и 24,9% при применении бролуцизумаба 6 мг и афлиберцепта 2 мг, соответственно, что отражено в расчетной разнице, которая составила 4,0% (95% ДИ: [-0,6, 8,6]). На 100-й неделе доля пациентов с улучшением ≥ 2 ступени по сравнению с исходным уровнем до 100-й недели по шкале DRSS составила 32,8% при применении бролуцизумаба 6 мг и 29,3% при применении афлиберцепта 2 мг в исследовании KESTREL и 35,8% при применении бролуцизумаба 6 мг и 31,1% при применении афлиберцепта 2 мг в исследовании KITE.

ПДР

Безопасность и эффективность препарата Визкью оценивали на 54-й неделе 96-недельного рандомизированного многоцентрового односторонне слепого сравнительного исследования III фазы с активным контролем (CONDOR) у пациентов с ПДР. Возраст пациентов варьировал от 20 до 82 лет, средний возраст составил 55 лет. В общей сложности 689 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы бролуцизумаба (n=347) или панретиальной фотоккоагуляции (ПРФ) (n=342) таким образом:

- бролуцизумаб 6 мг, назначаемый один раз каждые 6 недель для первых 3 доз, затем бролуцизумаб 6 мг каждые 12 недель. Начиная с 48-й недели пациенты имели возможность увеличить интервал между инъекциями на 6 недель до 18 недель и до 24 недель. При ухудшении активности заболевания интервал между инъекциями мог быть сокращен до 6 недель,
- ПРФ-терапия в качестве начального базового лечения, 1-4 сеанса до 12-й недели, дополнительные сеансы ПРФ-терапии могли быть назначены по решению врача, начиная с 18-й недели.

После первых трех доз (недели 0, 6, 12) пациенты получали лечение бролуцизумабом каждые 12 недель (недели 24, 36, 48) в течение первого года. Активность заболевания оценивалась врачом

на каждом визите с 12-й по 96-ю неделю, включая интервальные визиты каждые 12 недель. Пациентам, у которых не наблюдалось ухудшения течения заболевания (например, отсутствие новых или увеличивающихся участков неоваскуляризации сетчатки между 36-й и 48-й неделями), можно было продлить интервал между инъекциями до 18 недель. На 66-й неделе пациентам, у которых не наблюдалось ухудшения течения заболевания между 48-й и 66-й неделями, интервал между инъекциями мог быть продлен до 24 недель.

Результаты

Первичной конечной точкой в исследовании являлось изменение МКОЗ относительно исходного уровня к 54-й неделе.

Вторичные конечные точки исследования включали:

- долю пациентов без ПДР к 54-й неделе,
- долю пациентов с как минимум одним событием ДМО с поражением центральной части сетчатки к 54-й неделе,
- долю пациентов с улучшением по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по ETDRS DRSS к 54-й неделе.

Целью исследования было показать, что Визкью не уступает ПРФ в изменении МКОЗ к 54-й неделе относительно исходного уровня. Исследование продемонстрировало превосходство бролуцизумаба по сравнению с ПРФ в изменении МКОЗ относительно исходного уровня. Первичная и вышеуказанные вторичные конечные точки были достигнуты и показали статистически значимое улучшение этих конечных точек у пациентов, получавших Визкью, по сравнению с пациентами на ПРФ-терапии (таблица 5).

Детальные результаты исследования представлены в таблице 4 и на рисунке 3.

Таблица 5 Результаты оценки эффективности на 54-й неделе в исследовании III фазы CONDOR

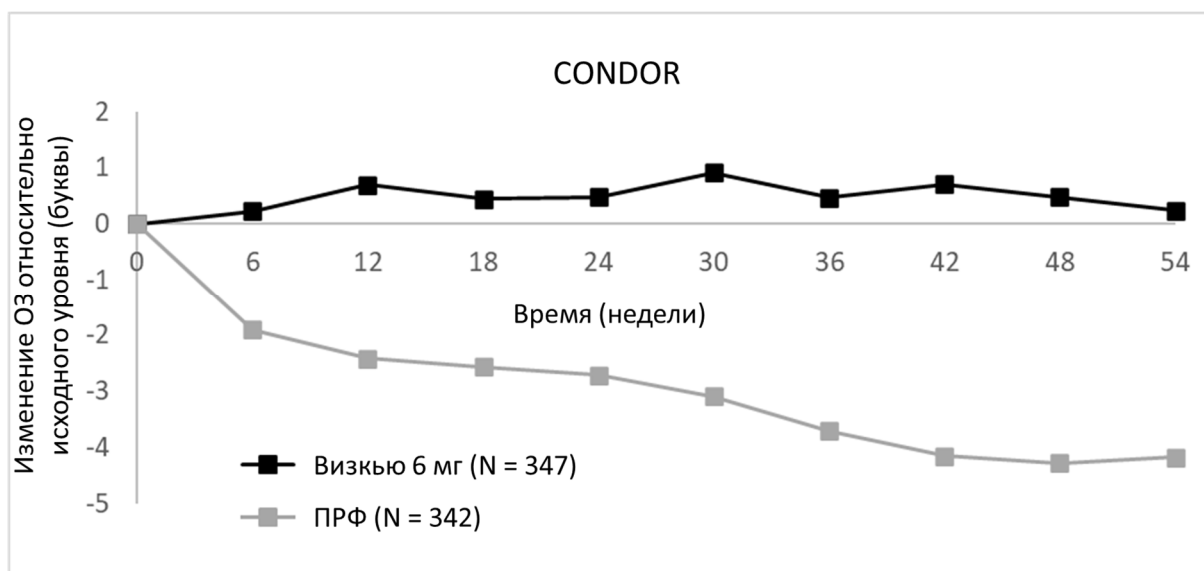
Результаты оценки эффективности	Визкью (n=347)	ПРФ (n=342)	Различие (95% CI) Визкью - ПРФ
Изменение МКОЗ по сравнению с исходной (измерялась по буквенной шкале ETDRS) - среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (CO)	0,2 (0,72)	-4,2 (0,73)	4,4 (2,4, 6,4) P < 0,001 ^{a, b}
Доля пациентов без ПДР (%) ^c	63,8	22,4	39,8 (32,4, 47,1) P < 0,001 ^b
Доля пациентов с как минимум одним событием ДМО с поражением центральной части сетчатки (%) ^{d, e}	31,1	72,7	-41,1 (-48,0, -34,2) P < 0,001 ^b
Доля пациентов с улучшением по меньшей мере на 2 ступени от исходного уровня по ETDRS DRSS (%) ^c	45,2	20,4	26,3 (19,3, 33,2) P < 0,001 ^b
Доля пациентов с улучшением по меньшей мере на 3 ступени от исходного уровня по ETDRS DRSS (%) ^c	20,6	10,8	10,5 (5,5, 15,5)
Доля пациентов с угрожающими зрению осложнениями, связанными с ДР (%)	33,7	75,7	-41,4 (-48,2, -34,6)
МКОЗ: Максимальная корригированная острота зрения; CO: стандартная ошибка; ПРФ: панретинальная фотоккоагуляция			
^a значение P, относящееся к гипотезе о неменьшей эффективности с границей неменьшей эффективности 4,0 буквы			
^b значение P, относящееся к исследованию по доказательству более высокой эффективности с ошибкой I одностороннего типа в 0,025			

^c Отсутствие ПДР и улучшение на 2/3 ступени основаны на оценке ETDRS DRSS

^d диабетический макулярный отек с истончением центральной части сетчатки

^e Пациенты, получавшие соответствующее лечение ДМО исследуемого глаза, были отнесены к категории пациентов с ДМО с поражением центральной части сетчатки

Рисунок 3 Среднее изменение остроты зрения в исследовании CONDOR на протяжении 54 недель



На 54-й неделе среднее значение площади под кривой по методу наименьших квадратов изменения МКОЗ относительно исходного уровня у пациентов, получавших лечение препаратом Визью, было выше по сравнению с пациентами, получавшими ПРФ-терапию (0,5 буквы против -3,2 буквы в среднем за 6 недель).

На 54-й неделе у меньшей доли пациентов, получавших препарат Визью, возникли угрожающие зрению осложнения, связанные с пролиферативной диабетической ретинопатией, по сравнению с пациентами, получавшими ПРФ-терапию (33,7% против 75,7%) (таблица 5).

Улучшение зрения было достигнуто у 75% пациентов, которые продолжали лечение препаратом Визью каждые 12 недель, без необходимости дополнительного лечения в рамках исследования до 54-й недели. Кроме того, 84% пациентов получили 6 или менее инъекций, в то время как 16% пациентов получили более 6 инъекций.

В оценке предпочтений пациентов с использованием опросника (PRQ) приняли участие 97 пациентов из группы Визью и 89 пациентов из группы ПРФ-терапии. Среди пациентов, у которых применяли препарат Визью в исследуемом глазу и ПРФ-терапию в другом глазу в любое время, 46,4% (45/97) пациентов выразили предпочтение интравитреальным инъекциям. Среди пациентов, у которых применяли ПРФ-терапию в исследуемом глазу и интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратами в парный глаз в любое время, 14,6% (13/89) пациентов выразили предпочтение ПРФ-терапии. Кроме того, препарат Визью продемонстрировал улучшение общего балла по шкале VFQ-28R.

Эффекты лечения в оцениваемых подгруппах (например, по возрасту, полу, исходному уровню HbA1c, исходная острота зрения, исходная толщина центральной части сетчатки, исходная категория DRSS, регион и предшествующее лечение анти-VEGF-препаратами в исследуемом глазу) в целом соответствовали результатам в общей популяции.

5.2. Фармакокинетические свойства

Бролуцизумаб вводят непосредственно в стекловидное тело для того, чтобы он оказывал местное воздействие в тканях глаза.

Абсорбция и распределение

После интравитреального введения бролуцизумаба в дозе 6 мг в глаз пациентам с нВМД среднее значение $C_{\max}$ свободного бролуцизумаба в плазме крови составляло 49,0 нг/мл (диапазон: 8,97-548 нг/мл); при этом $C_{\max}$ достигалась через 1 день.

Биотрансформация и элиминация

Бролуцизумаб — это фрагмент моноклонального антитела, поэтому исследований метаболизма лекарственного препарата не проводили. Свободный бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент антитела и ожидается, что его выведение будет происходить за счет мишень-опосредованного распределения через связывание со свободным эндогенным VEGF, пассивного выведения через почки и метаболизма, опосредованного протеолизом.

После интравитреальных инъекций бролуцизумаб выводился из крови с кажущимся периодом полувыведения, составлявшим $4,3 \pm 1,9$ дня. Приблизительно через 4 недели после введения системные концентрации у большинства пациентов находились на нижней границе предела количественного определения или ниже ($<0,5$ нг/мл). При применении бролуцизумаба в виде интравитреальных инъекций каждые 4 недели не наблюдалось накопления препарата в сыворотке крови.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследовании с участием 22 пациентов в возрасте от 65 до 74 лет, 18 пациентов в возрасте от 75 до 84 лет и 3 пациентов в возрасте ≥ 85 лет не было выявлено существенных различий в системной фармакокинетике после интравитреального введения.

Почечная недостаточность

Системная фармакокинетика бролуцизумаба была оценена у пациентов с нВМД с нормальной функцией почек (≥ 90 мл/мин [$n = 21$]), с легким (от 60 до <90 мл/мин [$n = 22$]) или умеренным (от 30 до <60 мл/мин [$n = 7$]) нарушением функции почек. Хотя средние значения системного клиренса у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек, как правило, были ниже, чем у пациентов с нормальной почечной функцией, значительного влияния легких и умеренных нарушений функции почек на общее системное воздействие бролуцизумаба не наблюдалось. Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (<30 мл/мин) не изучали.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени применение бролуцизумаба не изучалось. Нарушения функции печени различной степени тяжести (от легких до тяжелых) не должны влиять на общую системную экспозицию бролуцизумаба, поскольку его метаболизм происходит за счет протеолиза и не зависит от функции печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования канцерогенного или мутагенного потенциала бролуцизумаба не проводились.

Беременным яванским макакам бролуцизумаб вводили один раз в 4 недели путем интравитреальной инъекции в дозах, приводящих к максимальной системной экспозиции, в 6 раз превышающей таковую у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы (на основании C_{max} в сыворотке крови). Не наблюдалось влияния на внутриутробное развитие, беременность или роды, а также на выживаемость, рост или постнатальное развитие потомства. Тем не менее, исходя из его фармакологического действия, бролуцизумаб следует рассматривать как потенциально тератогенный и эмбриофетотоксический препарат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Натрия цитрат
Полисорбат 80
Натрия гидроксид (для коррекции pH)
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Невскрытый флакон можно хранить при комнатной температуре (ниже 25 °C) в течение 24 часов до использования.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 0,23 мл раствора для внутриглазного введения 120 мг/мл во флакон из стекла класса I вместимостью 2 мл, укупоренный пробкой из хлорбутилового каучука, покрытого этилентетрафторэтиленом, обкатанной алюминиевым колпачком с полипропиленовой отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения препарата из флакона, вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

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

Флакон содержит больше лекарственного препарата, чем рекомендуемая доза 6 мг. Извлекаемый

объем флакона (0,23 мл) не должен использоваться полностью. Избыточный объем необходимо слить до проведения инъекции. Введение всего объема флакона может привести к передозировке. Перед инъекцией следует установить поршень шприца на уровне отметки 0,05 мл, то есть 6 мг бролуцизумаба.

После извлечения из холодильника и перед введением следует провести визуальный осмотр раствора. При наличии видимых частиц или помутнения использовать флакон запрещено, необходимо следовать соответствующим процедурам по замене.

Содержимое флакона и фильтрующая игла являются стерильными и предназначены исключительно для одноразового применения. Не используйте препарат при повреждении упаковки, флакона и/или фильтрующей иглы или истечении их срока годности. Подробные инструкции по применению приведены в листке-вкладыше.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ / Novartis Overseas Investments AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в

Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

ТОО «Новартис Казахстан»

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009532)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Визкью 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).