

Я живу!



ЭЛИЗАРΙΑ[®]
ЭКУЛИЗУМАБ

**ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ
БИОАНАЛОГ ЭКУЛИЗУМАБА,
РАЗРАБОТАННЫЙ И ИССЛЕДОВАННЫЙ
В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ ЕМА^{1,2,5,6}**

Единый подход к разработке –
залог появления качественных
биоаналоговых препаратов в России

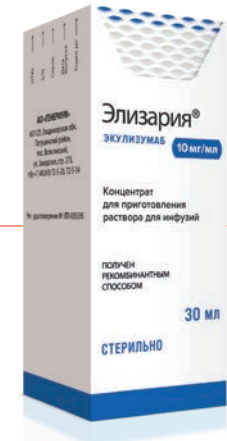
Полный цикл производства
препарата Элизария[®] осуществляется
АО «ГЕНЕРИУМ» на территории России



Generium
Pharmaceutical

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЭЛИЗАРИЯ® (ЭКУЛИЗУМАБ)²

- Первый биоаналог экулизумаба
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией
- Предотвращает хроническую неконтролируемую активацию комплемента у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом
- Улучшает качество жизни пациентов



Показания к применению²

Препарат Элизария® показан для лечения больных 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 гемотрансфузиях в анамнезе;
- Атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

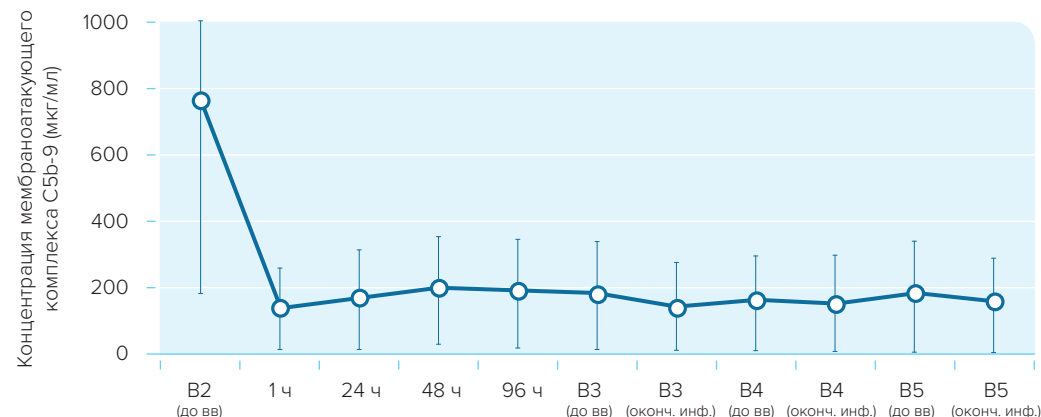
Клинические исследования Элизарии проведены в соответствии с рекомендациями ЕМА для биоаналогов, содержащих биотехнологические белки в качестве активных субстанций:^{5,6}

- Сравнение с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом проводится поэтапно для доказательства сопоставимости вначале фармакокинетических и фармакодинамических свойств, затем эффективности и безопасности;
- Сопоставимость биоаналога и оригинального (референтного) препарата считается доказанной при отсутствии достоверных отличий эффективности (не меньшая эффективность) в сравнении с оригинальным препаратом;
- Сравнительная оценка безопасности в клинических исследованиях включает в себя обязательную оценку иммуногенности;
- Оценка безопасности биоаналога в рамках клинических исследований проводится по стандартной программе, вместе с тем после регистрации препарата оценка его безопасности продолжается производителем в рамках системы фармаконадзора согласно разработанному плану управления рисками и другим стандартным мерам по контролю безопасности.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ

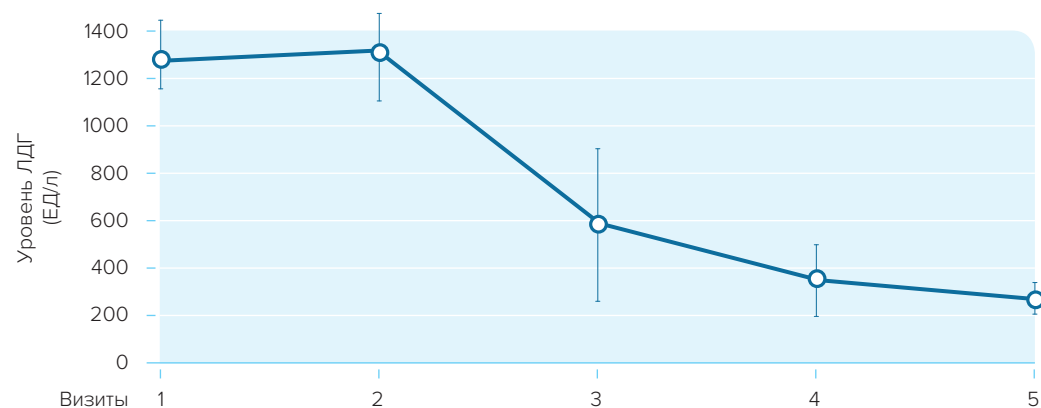
Открытое несравнительное исследование безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата Элизария® в фазе индукции терапии у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией³

Исследование фармакодинамических свойств на основе оценки концентрации мембраноатакующего комплекса (МАК)



- Элизария® значительно снижает концентрацию МАК после окончания первой инфузии у нелеченых пациентов³
- В период индукции терапии препаратом Элизария® концентрация МАК держится на стабильно низком уровне³

Динамика уровня ЛДГ пациентов в период индукции терапии

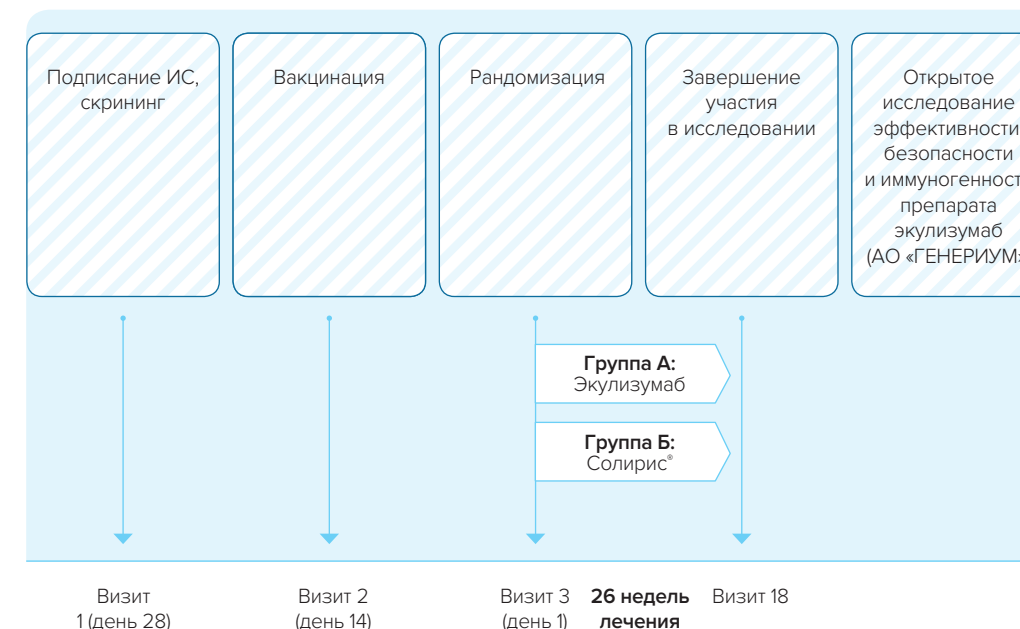


- В ходе индукции терапии препаратом Элизария® отмечается четырехкратное снижение уровня ЛДГ к пятому визиту, свидетельствующее о выраженном снижении активности и стабилизации гемолитического процесса у ранее не леченных пациентов³

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата экулизумаб в сравнении с препаратом Солирис®, проводимое в параллельных группах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией⁴

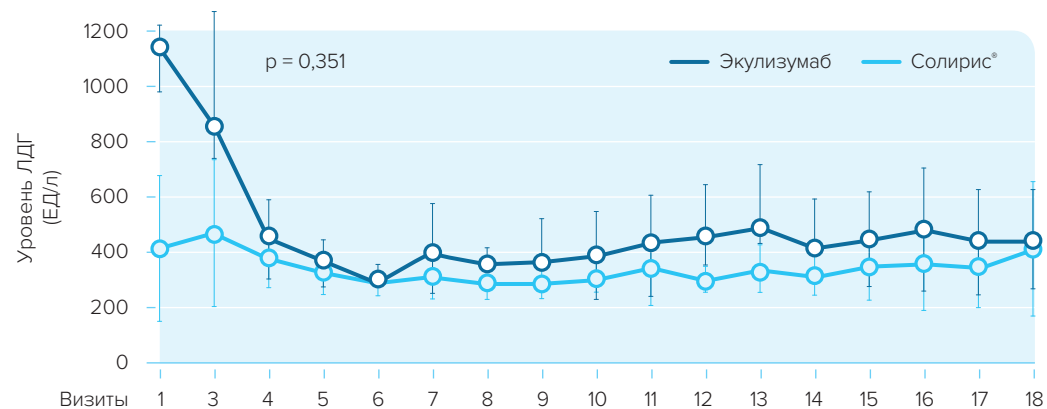
Дизайн исследования



- В исследовании приняли участие 32 пациента (15 мужского и 17 женского пола) с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в возрасте от 23 до 71 года (средний возраст в исследуемой группе – $43,6 \pm 15,8$ года и в группе сравнения – $41,9 \pm 15,5$ года)
- Распределение пациентов в каждую из 2 групп проводилось методом стратификационной блоковой рандомизации в соотношении 1:1
- С учетом исходного статуса лечения препаратом Солирис® в исследование были включены 10 наивных и 22 ранее леченных пациентов

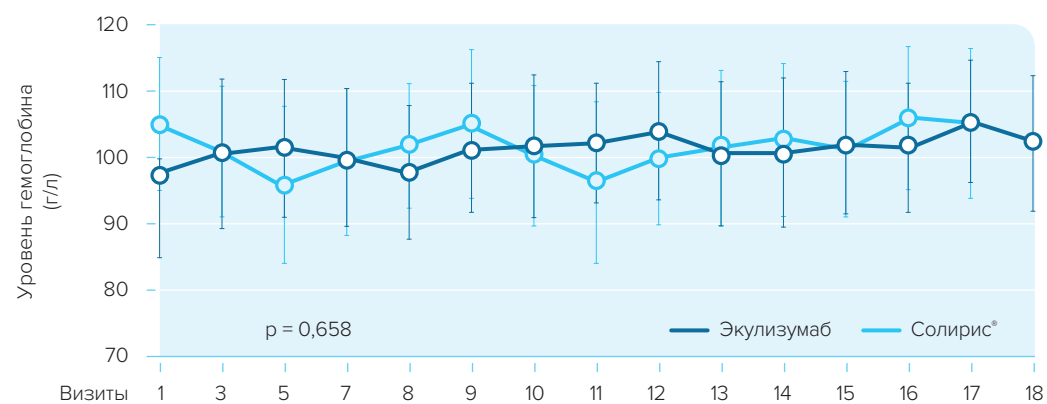
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

Динамика уровня ЛДГ пациентов за время исследования



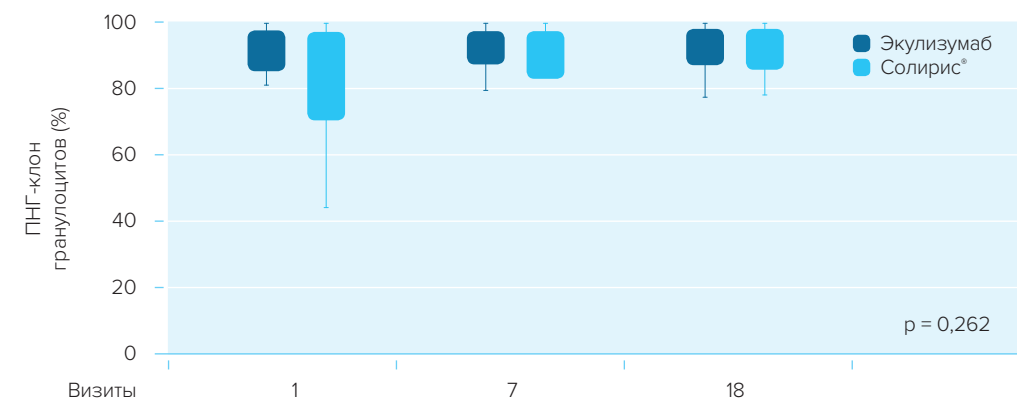
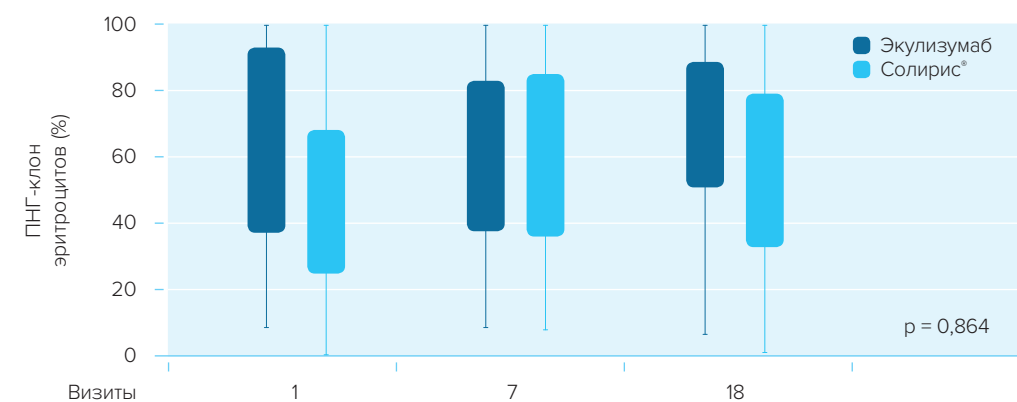
- На фоне лечения препаратом Элизария® отмечается снижение активности ЛДГ в сравнении с исходными данными на скрининге⁴
- Активность ЛДГ на фоне лечения препаратом Элизария® не отличается от группы сравнения и сохраняется на стабильном уровне⁴

Динамика уровня гемоглобина в ходе исследования



- На фоне лечения препаратом Элизария® средние значения уровня гемоглобина не имеют значимых отличий от группы сравнения и сопровождаются повышением уровня гемоглобина в период поддерживающей терапии

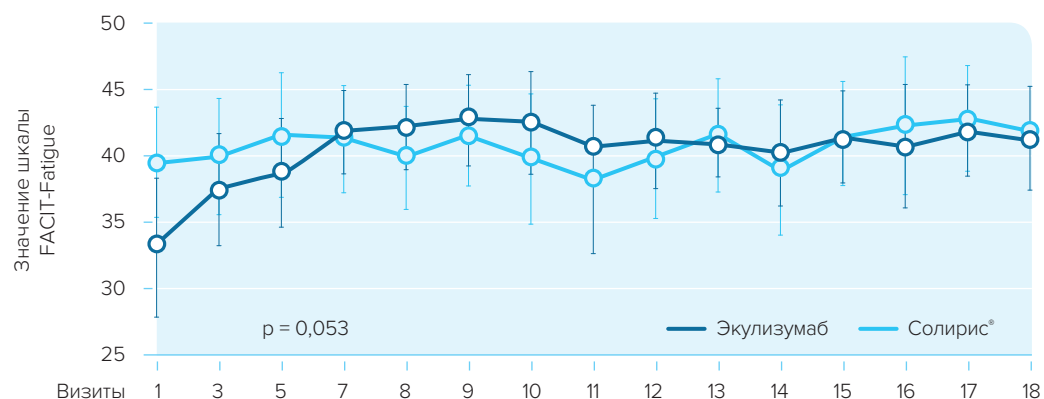
Динамика размахов величины ПНГ-клона эритроцитов и лейкоцитов



- Средние значения величины ПНГ-клона эритроцитов на фоне лечения препаратом Элизария® значимо не менялись на визитах исследования и не имели статистически значимых различий с группой сравнения⁴
- Средние значения величины ПНГ-клона гранулоцитов на фоне лечения препаратом Элизария® значимо не менялись на визитах исследования и не имели статистически значимых различий с группой сравнения

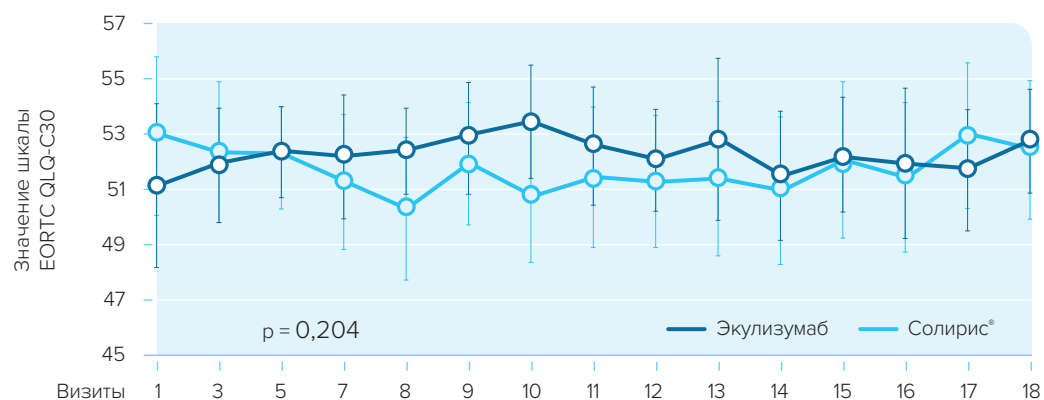
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

Динамика значений шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости (FACIT-Fatigue)



- Элизария® способствует уменьшению утомляемости на фоне пароксизмальной ночной гемоглобинурии по шкале FACIT-Fatigue через 26 недель лечения на визите 18 в сравнении с исходными данными на скрининге⁴
- Положительная динамика значений шкалы функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости (FACIT-Fatigue) между визитами 1 и 18 на фоне лечения препаратом Элизария® статистически не отличается от группы сравнения⁴

Динамика значений опросника качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30)

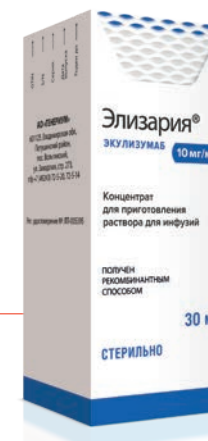


- Элизария® оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, по данным опросника EORTC QLQ-C30, через 26 недель лечения на визите 18 в сравнении с исходными данными на скрининге⁴
- Изменение значений опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 между визитами 1 и 18 на фоне лечения препаратом Элизария® статистически не отличается от группы сравнения⁴

ВЫВОДЫ

В ходе клинического исследования III фазы было установлено, что препарат Элизария®:⁴

- Имеет не меньшую эффективность в сравнении с оригинальным препаратом
- Способствует стабилизации или повышению уровня гемоглобина, как и в группе сравнения, у большинства пациентов в период поддерживающей терапии
- Характеризуется низкой потребностью в трансфузиях эритроцитарных компонентов донорской крови и низкой частотой развития прорывного гемолиза аналогично группе сравнения
- Способствует улучшению качества жизни пациентов по опроснику EORTC QLQ-C30 и снижению утомляемости по опроснику FACIT-Fatigue
- Имеет схожие с оригинальным препаратом фармакокинетические и фармакодинамические свойства
- Хорошо переносится и не отличается по профилю безопасности от оригинального препарата
- Характеризуется отсутствием случаев формирования антилекарственных антител



О КОМПАНИИ «ГЕНЕРИУМ»

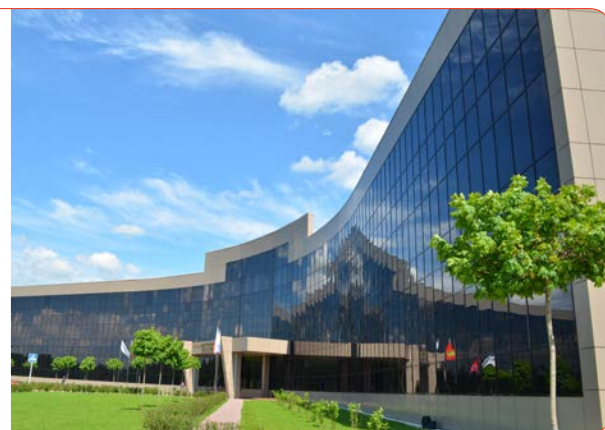
«ГЕНЕРИУМ» – крупнейшая биотехнологическая компания России, в которой организован полный цикл производства – от разработки молекулы до выпуска готового лекарственного препарата

Компания «ГЕНЕРИУМ» способна создавать субстанцию самостоятельно, что является подтверждением принципиальной особенности проекта, главная цель которого – импортозамещение и обеспечение лекарственной безопасности России.

«ГЕНЕРИУМ» занимает лидирующие позиции в области исследования, производства и продвижения оригинальных биотехнологических препаратов для лечения социально значимых заболеваний, таких как гемофилия, туберкулез, рассеянный склероз, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время «ГЕНЕРИУМ» выпускает широкий спектр лекарственных средств и фармацевтических субстанций на основе рекомбинантных белков, которые входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и применяются не только в Российской Федерации, но и в ряде зарубежных стран.



Приоритеты компании – импортозамещение и производство оригинальных биотехнологических препаратов



Современные биотехнологии позволяют создавать препараты для лечения орфанных болезней. «ГЕНЕРИУМ» – первая из российских компаний взяла курс на создание высококачественных биоаналогов для обеспечения пациентов с редкими заболеваниями



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата перед его назначением.²

Регистрационный номер: ЛП-005395-110319.

Торговое наименование препарата: Элизария®.

МНН: экулизумаб.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: 1,0 мл концентрата содержит действующее вещество: экулизумаб (rEclz) – 10,0 мг; вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство.

Код АТХ: L04AA25.

Фармакодинамика. Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом менингококковой инфекции.

При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов.

Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. У большинства пациентов с ПНГ концентрация экулизумаба в плазме крови составляет около 35 мкг/мл, что достаточно для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного активацией терминального комплекса комплемента.

У пациентов с аГУС хроническая неконтролируемая активация комплемента, которая индуцирует развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), также блокируется на фоне лечения экулизумабом. У всех пациентов с аГУС, получавших экулизумаб в рекомендуемых дозах, отмечалось быстрое и стабильное снижение активности терминального комплекса комплемента, а концентрация препарата в плазме крови, достигавшая 50–100 мкг/мл, была достаточно для практически полного ингибирования активации терминального комплекса комплемента.

Результаты экспериментальных исследований не показали наличия перекрестной реактивности, а также признаков репродуктивной токсичности. Генотоксичность экулизумаба, его канцерогенный потенциал и влияние на фертильность у животных не изучались.

Фармакокинетика. Метаболизм. Человеческие антитела под действием лизосомальных ферментов в клетках ретикуло-эндотелиальной системы расщепляются до небольших пептидов и аминокислот.

Выведение. Специальных исследований для оценки путей выведения экулизумаба не проводилось. Из-за большой молекулярной массы (148 кДа) экулизумаб не экскретируется почками в неизменном виде.

У здоровых добровольцев были получены следующие средние значения ФК параметров: St_{max} – 158,97 мкг/мл; $T_{1/2}$ – 81,90 ч; средний объем распределения – 4,24 л и клиренс – 40,97 мл/ч. У пациентов с ПНГ в период индукции терапии: St_{max} – 257,78 мкг/мл; $T_{1/2}$ – 77,45 ч; клиренс – 30,43 мл/ч; средний объем распределения при достижении равновесной концентрации – 2,84 л. У пациентов с ПНГ в период поддерживающей терапии: St_{max} – 351,35 мкг/мл; $T_{1/2}$ – 375,08 ч; клиренс – 11,97 мл/ч; средний объем распределения – 3,80 л. Средние значения концентрации экулизумаба перед очередным введением препарата (Trough) у большинства пациентов превышали 35 мкг/мл – минимальную концентрацию, достаточную для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ. Все фармакокинетические параметры характеризовались высокой вариабельностью. Фармакокинетика экулизумаба в педиатрической популяции оценивалась в клиническом исследовании у 7 пациентов с ПНГ в возрасте от 11 до 17 лет. При соблюдении рекомендованного режима дозирования в зависимости от веса наименьший клиренс экулизумаба составил 0,0105 л/ч.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®

Показания к применению. Препарат Элизария® показан для лечения пациентов 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 гемотрансфузиях в анамнезе;
- атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

Противопоказания для применения. Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*.

Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

С осторожностью. Учитывая механизм действия препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями, нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта).

Способ применения и дозы. Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней.

Применение в педиатрии. Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка.

Применение при беременности и в период лактации. Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности. Известно, что человеческий иммуноглобулин G (IgG) проходит через плацентарный барьер, в связи с чем экулизумаб способен ингибировать терминальную активность комплемента в крови плода. Препарат Элизария® не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. Не установлено, проникает ли экулизумаб в грудное молоко, но с учетом потенциальных нежелательных эффектов препарата рекомендуется отменить грудное вскармливание во время лечения препаратом и в течение 5 месяцев после его завершения.

Побочные действия. Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась главным образом в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис.

Дополнительная информация. Среди побочных эффектов, зарегистрированных в ходе всех клинических исследований у пациентов с ПНГ или аГУС, самым тяжелым была менингококковая септицемия. Антитела к экулизумабу определяли у 2% пациентов с ПНГ и у 3% пациентов с аГУС, получавших лечение препаратом. Образование антител характерно для терапии любыми белковыми препаратами. Случаи гемолиза отмечены при пропуске или задержке введения очередной дозы экулизумаба у пациентов с ПНГ. Клинические проявления тромботической микроангиопатии отмечены при пропуске или задержке введения очередной дозы экулизумаба у пациентов с аГУС. Обобщенный анализ данных по безопасности не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых пациентов с ПНГ. У детей наиболее часто отмечалась головная боль. По данным исследований, у детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет профиль безопасности не отличается от такового у взрослых пациентов с аГУС.

Особые указания. Применение препарата Элизария® должно проводиться под наблюдением врача-гематолога. Не вводить внутривенно струйно! Терапия экулизумабом не оказывает влияния на апластический компонент анемии у пациентов с ПНГ. Женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Элизария® и в течение 5 месяцев после его завершения.

Менингококковая инфекция: механизм действия препарата Элизария® предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. В качестве патогенных могут рассматриваться любые серотипы, включая и нетипичные, например X. Для того

чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем пациентам необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала терапии препаратом Элизария®. Пациентам, которым лечение препаратом Элизария® было начато ранее чем через 2 недели после вакцинации против менингококковой инфекции, должны получать соответствующую профилактическую антибактериальную терапию в течение 2 недель после вакцинации. Все пациенты также должны быть ревакцинированы согласно существующим в РФ стандартам. Рекомендованы вакцины против серотипов менингококка A, C, Y, W135 и B (если доступна). В ряде случаев вакцинация не оказывает достаточного защитного действия. При выборе антибактериального препарата для лечения менингита необходимо строго следовать официальным рекомендациям. Необходимо проинструктировать пациентов, что при повышении температуры тела, развитии головной боли в сочетании с лихорадкой и/или чувством скованности шеи или светобоязни они должны немедленно обратиться за медицинской помощью, так как это могут быть признаки менингококковой инфекции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не выявили негативного влияния экулизумаба, тем не менее, учитывая возможность развития нежелательных реакций на фоне лечения препаратом (например, головной боли, головокружения, слабости), нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

Форма выпуска. По 30 мл концентрата во флаконы из стекла, укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиево-пластиковыми с контролем первого вскрытия. 1 флакон с концентратом вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют этикетками самоклеящимися.

Условия хранения. В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года 6 месяцев. Не применять позже срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, тел./факс: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, тел./факс: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, тел./факс: +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств, март 2019 г.: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49f14b97-b75a-4fee-ab2b-c13318855f2f&t.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®. Регистрационный номер ЛП-005395-110319.
3. Отчет о клиническом исследовании Ib фазы N° ECU-PNH-Ib: открытое несравнительное исследование безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) в фазе индукции терапии у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. АО «ГЕНЕРИУМ». – 2018. – 138 с.
4. Отчет о клиническом исследовании III фазы N° ECU-PNH-III: многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата экулизумаб (АО «ГЕНЕРИУМ», Россия) в сравнении с препаратом Солирис® (Алексион Фарма ГмбХ, Швейцария), проводимое в параллельных группах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. АО «ГЕНЕРИУМ». – 2018. – 285 с.
5. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1). European Medicines Agency. – 2015. – 13 p.
6. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04). European Medicines Agency. – 2005. – 7 p.

Элизария®



АО «ГЕНЕРИУМ»

Адрес: 123112, Москва, ул. Тестовская, д. 10, под. 2,
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

Юридический адрес: 601125, Владимирская область,
Петушинский район, поселок Вольгинский,
ул. Заводская, строение 273

Тел./факс: +7 (49243) 7-25-20, 7-10-22, 7-25-20

E-mail: generium@generium.ru
www.generium.ru