

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Эти основные сведения не включают всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения препарата LUMVOA. См. полную инструкцию по применению препарата LUMVOA.

LUMVOA (велигротуг-vvze), препарат для инъекций, для внутривенного введения
Первоначальное одобрение в США: 2026 г.

-----ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ-----

LUMVOA — это ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1, показанный для лечения эндокринной офтальмопатии, независимо от активности или продолжительности эндокринной офтальмопатии. (1)

-----РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ-----

- 10 мг/кг каждые три недели, всего 5 инфузий (2.1)
- Вводить препарат LUMVOA путем внутривенной инфузии в течение 30–45 минут (2.3)
- Инструкции по приготовлению дозы и введению приведены в полная инструкция по применению препарата (2.2, 2.3)

-----ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ-----

Раствор для инъекций: 500 мг/10 мл (50 мг/мл) во флаконе с однократной дозой (3)

-----ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ-----

Нет (4)

-----ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ-----

- Инфузионные реакции: В случае возникновения инфузионной реакции приостановите инфузию или замедлите скорость ее введения и примите надлежащие меры медицинской помощи (5.1)
- Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК): Необходимо наблюдение за пациентами на предмет признаков и симптомов заболевания, включая пациентов без ВЗК в анамнезе; при подозрении на ВЗК следует прекратить применение препарата LUMVOA (5.2)

- Гипергликемия: Перед инфузией проведите обследование пациентов на предмет повышения уровня глюкозы в крови и симптомов гипергликемии и продолжайте наблюдение во время лечения препаратом LUMVOA. Перед началом и во время терапии препаратом LUMVOA следует убедиться в том, что у пациентов с гипергликемией или предшествующим диабетом обеспечен надлежащий контроль уровня гликемии. Продолжайте наблюдение после лечения у пациентов, у которых возникла гипергликемия во время лечения препаратом LUMVOA (5.3)
- Нарушение слуха, включая потерю слуха: Препарат LUMVOA может вызывать тяжелое нарушение слуха, включая потерю слуха, которая в некоторых случаях может быть постоянной. Следует оценивать слух пациента до, во время и после лечения препаратом LUMVOA и рассматривать с пациентами соотношение «польза–риск» лечения (5.4)

-----НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ-----

Наиболее частыми нежелательными реакциями (с частотой 5 % или более) являются мышечные спазмы, головная боль, нарушение слуха, гипергликемия, утомляемость, диарея, дискомфорт в ухе, инфузионная реакция, тошнота, назофарингит, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, сухость кожи и артериальная гипертензия (6.1)

Чтобы сообщить о ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, свяжитесь с компанией Viridian Therapeutics, Inc. по телефону 1-866-321-VRDN (1-866-321-8736) или FDA по телефону 1-800-FDA-1088, или по адресу www.fda.gov/medwatch.

-----ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ КАТЕГОРИЯХ ПАЦИЕНТОВ-----

Женщины с репродуктивным потенциалом: Перед началом лечения, во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата LUMVOA следует применять соответствующие методы контрацепции (8.3)

См. раздел 17 для ознакомления с ИНФОРМАЦИЕЙ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА.

Пересмотрено:
06/2026

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА:
СОДЕРЖАНИЕ*

1	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
2	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ
2.1	Рекомендуемая доза
2.2	Приготовление дозы
2.3	Инструкции по введению
3	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ
4	ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
5	ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
5.1	Инфузионные реакции
5.2	Воспалительное заболевание кишечника
5.3	Гипергликемия
5.4	Нарушение слуха, включая потерю слуха
6	НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
6.1	Опыт проведения клинических исследований
8	ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ КАТЕГОРИЯХ ПАЦИЕНТОВ
8.1	Беременность
8.2	Лактация

8.3	Женщины и мужчины с репродуктивным потенциалом
8.4	Применение у детей
8.5	Применение у пожилых пациентов
10	ПЕРЕДОЗИРОВКА
11	ОПИСАНИЕ
12	КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
12.1	Механизм действия
12.2	Фармакодинамика
12.3	Фармакокинетика
12.6	Иммуногенность
13	ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ
13.1	Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции
14	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
16	ФОРМА ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ
17	ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

* Разделы или подразделы, пропущенные в полной инструкции по применению препарата, не перечислены.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат LUMVOA показан для лечения эндокринной офтальмопатии независимо от активности или продолжительности эндокринной офтальмопатии.

2 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

2.1 Рекомендуемая доза

Рекомендуемая доза препарата LUMVOA составляет 10 мг/кг и вводится путем внутривенной инфузии каждые три недели, всего 5 инфузий.

2.2 Приготовление дозы

Этап 1: Рассчитайте дозу (мг) и определите количество флаконов, необходимых для дозы 10 мг/кг, на основании массы тела пациента. Каждый флакон с препаратом LUMVOA содержит 500 мг антитела велигротуг.

Этап 2: Для приготовления разведенного раствора используйте инфузионный пакет с 0,9 % раствором хлорида натрия объемом 250 мл. Для поддержания постоянного объема в инфузионном пакете используйте стерильный шприц и иглу, чтобы удалить объем, эквивалентный количеству раствора препарата LUMVOA, который будет помещен в инфузионный пакет. Утилизируйте извлеченный объем 0,9 % раствора хлорида натрия.

Этап 3: Наберите необходимый объем из флакона(-ов) с препаратом LUMVOA в зависимости от массы тела пациента (в кг) и перенесите в пакет для внутривенного введения, содержащий 0,9 % раствор хлорида натрия. Перемешайте разведенный раствор, осторожно переворачивая его, чтобы избежать образования пены. Не встряхивать.

Препарат LUMVOA не содержит консервантов. Время хранения разведенного раствора в инфузионном пакете, содержащем 0,9 % раствор хлорида натрия для инъекций, составляет 4 часа при комнатной температуре от 20 °C до 25 °C (от 68 °F до 77 °F) или до 72 часов в охлажденном виде при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) в защищенном от света месте. Если перед введением разведенный раствор охлажден, перед инфузией дайте ему нагреться до комнатной температуры.

Парентеральные лекарственные препараты следует визуально проверять на наличие механических включений и изменения цвета перед введением, если это позволяют раствор и контейнер. Разведенный раствор должен представлять собой бесцветную прозрачную жидкость без видимых частиц. Утилизируйте раствор при наличии механических включений или изменения цвета.

Не замораживайте разведенный раствор.

Утилизируйте флакон(-ы) и все неиспользованное содержимое.

Совместимость препарата LUMVOA с инфузионным раствором была продемонстрирована в следующих материалах для внутривенного введения:

- Пакет для внутривенного (в/в) введения: поливинилхлорид (ПВХ), этилвинилацетат (ЭВА), полипропилен-стирол-этилен-бутилен-стирол (PP-SEBS) и сополимер этилен-пропилена (полиолефин (ПО)).

- Встроенные фильтры 0,2 или 0,22 микрона: фильтр из полиэфирсульфона (ПЭС) для раствора и воздушный фильтр из поливинилиденфторида (ПВДФ).
- Инфузионные наборы: поливинилхлорид/бис (2-этилгексил)фталат (ПВХ/ДЭГФ), полиуретан (ПУР) и полиэтилен (без ДЭГФ).

2.3 Инструкции по введению

Вводите разведенный раствор внутривенно в течение 45 минут для первой инфузии. При хорошей переносимости последующие инфузии можно проводить в течение как минимум 30 минут. При плохой переносимости минимальное время последующих инфузий должно оставаться равным 45 минутам.

Не вводите препарат LUMVOA внутривенно струйно или болюсно. Препарат LUMVOA не следует вводить одновременно с другими препаратами.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Раствор для инъекций: 500 мг/10 мл (50 мг/мл) от желтоватого до коричневого цвета, слегка опалесцирующий, во флаконе с однократной дозой.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нет

5 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Инфузионные реакции

Препарат LUMVOA может вызывать инфузионные реакции. Инфузионные реакции были зарегистрированы приблизительно у 9 % пациентов, получавших препарат LUMVOA. Признаки и симптомы инфузионных реакций включают преходящее повышение артериального давления, повышение температуры тела, озноб, головную боль и утомляемость. Инфузионные реакции могут возникнуть во время или вскоре после инфузии. Зарегистрированные инфузионные реакции обычно имеют легкую или умеренную степень тяжести и обычно могут быть успешно купированы кортикостероидами, антигистаминными препаратами и жаропонижающими средствами. У пациентов, у которых развивается инфузионная реакция, следует рассмотреть возможность стандартной премедикации и/или введения инфузий с более низкой скоростью инфузии.

5.2 Воспалительное заболевание кишечника

LUMVOA может вызывать обострение воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). У некоторых пациентов, получавших ингибиторы рецептора инсулиноподобного фактора роста-1, было зарегистрировано ВЗК без предшествующего диагноза ВЗК. Необходимо наблюдать за пациентами на предмет признаков и симптомов ВЗК, включая пациентов без ВЗК в анамнезе. При подозрении на ВЗК следует прекратить применение препарата LUMVOA.

5.3 Гипергликемия

У пациентов, получающих лечение препаратом LUMVOA, может развиваться гипергликемия или повышение уровня глюкозы в крови. В клинических исследованиях гипергликемия наблюдалась у 12 % пациентов, из которых у половины ранее имелись диабет или нарушение толерантности к глюкозе. При

необходимости эпизоды гипергликемии следует контролировать с помощью сахароснижающих препаратов.

Перед инфузией проведите обследование пациентов на предмет повышения уровня глюкозы в крови и симптомов гипергликемии и продолжайте наблюдение во время лечения препаратом LUMVOA. Перед началом и во время терапии препаратом LUMVOA следует убедиться в том, что у пациентов с гипергликемией или предшествующим диабетом обеспечен надлежащий контроль уровня гликемии. Продолжайте наблюдение после лечения у пациентов, у которых возникла гипергликемия во время лечения препаратом LUMVOA.

5.4 Нарушение слуха, включая потерю слуха

Препарат LUMVOA может вызывать тяжелое нарушение слуха, включая потерю слуха, которое в некоторых случаях может быть постоянным. Следует оценивать слух пациентов до, во время и после лечения препаратом LUMVOA и рассматривать с пациентами соотношение «польза–риск» лечения.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции описаны в других разделах инструкции по применению:

- Инфузионные реакции [см. раздел «Предостережения и меры предосторожности» (5.1)]
- Воспалительное заболевание кишечника [см. раздел «Предостережения и меры предосторожности» (5.2)]
- Гипергликемия [см. раздел «Предостережения и меры предосторожности» (5.3)]
- Нарушение слуха [см. раздел «Предостережения и меры предосторожности» (5.4)]

6.1 Опыт проведения клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводятся в самых разных условиях, частота нежелательных реакций, наблюдаемая в клинических исследованиях одного препарата, не может быть напрямую сопоставлена с частотой, полученной в клинических исследованиях другого препарата, и может не отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

Безопасность препарата LUMVOA оценивалась в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследование 1 [NCT05176639] и исследование 2 [NCT06021054]), включавших 113 пациентов с активной эндокринной офтальмопатией (75 получали препарат LUMVOA и 38 получали плацебо) и 188 пациентов с хронической эндокринной офтальмопатией (125 получали препарат LUMVOA и 63 получали плацебо). Пациенты получали лечение препаратом LUMVOA в дозе 10 мг/кг или плацебо в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 5 инфузий. Большинству пациентов выполнили 5 инфузий (94 % пациентов, получавших LUMVOA, и 99 % пациентов, получавших плацебо).

Наиболее частые нежелательные реакции (≥ 5 %), которые возникали с большей частотой в группе препарата LUMVOA, чем в контрольной группе, в период лечения в исследованиях 1 и 2, обобщены в [таблице 1](#). Кроме того, нарушения менструального цикла (аменорея, нерегулярные менструации, дисменорея, задержка менструации, межменструальное кровотечение и нарушение менструального цикла) отмечались приблизительно у 29 % (24/82) менструирующих женщин, получавших препарат LUMVOA, по сравнению с 6 % (2/33) пациенток, получавших плацебо в клинических исследованиях.

Таблица 1: Нежелательные реакции, возникавшие у 5 % или более пациентов, получавших LUMVOA, с более высокой частотой, чем в группе плацебо, в исследовании 1 и исследовании 2

Нежелательные реакции	LUMVOA N = 200 N (%)	Плацебо N = 101 N (%)
Мышечные спазмы	79 (40 %)	7 (7 %)
Головная боль	34 (17 %)	14 (14 %)
Нарушение слуха ¹	29 (15 %)	6 (6 %)
Гипергликемия ²	25 (13 %)	5 (5 %)
Утомляемость ³	25 (13 %)	11 (11 %)
Диарея	22 (11 %)	7 (7 %)
Дискомфорт в ухе ⁴	19 (10 %)	3 (3 %)
Реакция, связанная с инфузией	18 (9 %)	2 (2 %)
Тошнота	15 (8 %)	6 (6 %)
Назофарингит	14 (7 %)	1 (1 %)
Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	12 (6 %)	1 (1 %)
Сухость кожи	12 (6 %)	2 (2 %)
Артериальная гипертензия	11 (6 %)	5 (5 %)

¹ Нарушение слуха включает звон в ушах, тугоухость, глухоту и аутофонию.

² Гипергликемия включает повышение уровня глюкозы в крови, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, сахарный диабет, наличие глюкозы в моче и нарушение гликемии натощак.

³ Утомляемость включает астению.

⁴ Дискомфорт в ухе включает ощущение, что ухо забито или закупорено, ощущение заткнутости уха, ощущение давления в ухе и ощущение пощелкивания в ухе.

Во время периода последующего наблюдения наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших лечение препаратом LUMVOA, были алопеция и онихоклазия (5 %). Также у одного пациента была зарегистрирована иммунная тромбоцитопения.

8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ КАТЕГОРИЯХ ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременность

Краткий обзор рисков

Поскольку ингибирование сигнального пути рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) влияет на эмбриональное развитие, а также развитие и функцию плаценты, препарат LUMVOA может причинить вред плоду при введении беременной женщине [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.1)].

Данных о применении препарата LUMVOA у беременных женщин недостаточно, чтобы судить о связанных с применением препарата рисках неблагоприятных исходов развития. Исследования

токсического действия на репродуктивную функцию и развитие у животных с применением препарата LUMVOA не проводились. Сообщите беременным женщинам и женщинам с репродуктивным потенциалом о потенциальном риске для плода.

Препарат LUMVOA не следует применять во время беременности, а соответствующие методы контрацепции должны применяться до начала лечения, во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата LUMVOA. Женщинам репродуктивного возраста врач должен провести тест на беременность до начала лечения препаратом LUMVOA. Если пациентка забеременеет во время лечения, применение препарата LUMVOA следует прекратить и сообщить пациентке о потенциальном риске для плода.

Фоновый риск серьезных врожденных пороков развития и выкидыша для указанной категории пациентов неизвестен. В общей популяции США расчетный фоновый риск серьезных врожденных пороков развития и выкидыша при клинически подтвержденных беременностях составляет 2–4 % и 15–20 % соответственно.

8.2 Лактация

Краткий обзор рисков

Информация о наличии препарата LUMVOA в грудном молоке человека, влиянии на младенца на грудном вскармливании или на выработку молока отсутствует.

8.3 Женщины и мужчины с репродуктивным потенциалом

Контрацепция

Женщины

Поскольку ингибирование сигнального пути IGF-1R влияет на нормальное эмбриональное развитие, а также развитие и функцию плаценты, препарат LUMVOA может причинить вред плоду при введении беременным *женщинам* [см. раздел «Применение в особых категориях пациентов» (8.1)]. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции до начала лечения, во время лечения препаратом LUMVOA и в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата LUMVOA.

8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата LUMVOA у пациентов детского возраста не установлены.

8.5 Применение у пожилых пациентов

Из 301 пациента в исследовании 1 и исследовании 2 12 % были в возрасте 65 лет или старше, при этом доля пациентов в возрасте 65 лет или старше была сопоставимой между группами лечения. В целом, различий в безопасности или эффективности препарата LUMVOA между пациентами в возрасте 65 лет и старше и более молодыми взрослыми пациентами не наблюдалось.

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о пациентах, получивших передозировку, отсутствует.

11 ОПИСАНИЕ

Велигротуг-vvze, ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R), представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1к, вырабатываемое в клетках яичника китайского хомячка (CHO-K1). Молекулярная масса составляет приблизительно 150 килодальтонов.

Препарат LUMVOA (велигротуг-vvze), раствор для инъекций, поставляется в виде стерильного, не содержащего консервантов, желтоватого или коричневого, слегка опалесцирующего раствора, не содержащего видимых частиц, для внутривенной инфузии. Каждый флакон с однократной дозой содержит 500 мг велигротуга-vvze, гистидин (6,50 мг), L-гистидина гидрохлорида моногидрат (33,1 мг), метионин (14,9 мг), полисорбат 80 (2,0 мг), сахарозу (800 мг) и воду для инъекций (количество, достаточное для 10 мл). Конечная концентрация составляет 50 мг/мл при pH 5,5.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Механизм действия велигротуга-vvze у пациентов с эндокринной офтальмопатией не был полностью изучен. Велигротуг-vvze представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с IGF-1R и ингибирует сигнальный путь IGF-1R, блокируя индуцированное лигандом аутофосфорилирование рецептора.

12.2 Фармакодинамика

Формальные фармакодинамические исследования велигротуга-vvze не проводились.

12.3 Фармакокинетика

Фармакокинетика (ФК) велигротуга-vvze была описана с помощью двухкомпарментной популяционной ФК-модели, основанной на данных 298 пациентов с эндокринной офтальмопатией, получавших препарат LUMVOA в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели в 4 клинических исследованиях. После этого режима дозирования средние геометрические значения площади под кривой зависимости концентрации от времени в стационарном состоянии (AUC), пиковой (C_{max}) и минимальной (C_{trough}) концентраций велигротуга-vvze составляли 3450 мкг·сут/мл, 363 мкг/мл и 97,8 мкг/мл соответственно.

Распределение

Оцененные с помощью популяционной ФК-модели средние значения центрального и периферического объема распределения велигротуга-vvze составили 2,80 л и 2,50 л соответственно.

Выведение

Оцененное с помощью популяционной ФК-модели среднее значение (% относительной стандартной ошибки) линейного клиренса велигротуга-vvze составило 0,216 (2,7) л/сут с соответствующим периодом полувыведения приблизительно 18 дней.

Метаболизм

Метаболизм велигротуга-vvze не был полностью изучен. Однако ожидается, что велигротуг-vvze будет подвергаться метаболизму посредством протеолиза.

Особые категории пациентов

Клинически значимых различий в фармакокинетике велигротуга-vvze после введения препарата LUMVOA в зависимости от возраста пациента (20–79 лет), пола (216 женщин и 82 мужчин),

расы/этнической принадлежности (224 белой расы, 22 чёрной расы и 13 азиатской расы) или массы тела (41–161 кг) не наблюдалось. Ожидается, что ни почечная, ни печеночная недостаточность не будет влиять на фармакокинетику велигротуга-vvze.

Исследования лекарственного взаимодействия

Исследования по оценке потенциала лекарственного взаимодействия препарата LUMVOA не проводились.

12.6 Иммуногенность

Наблюдаемая частота образования антител к лекарственному препарату (АЛП) в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности анализа. Различия в методах анализа препятствуют значимому сравнению частоты образования АЛП в описанных ниже исследованиях с частотой образования АЛП в других исследованиях, включая исследования препарата LUMVOA или других препаратов велигротуга.

В контролируемых клинических исследованиях велигротуга отбор образцов для анализа на АЛП проводился в течение 15-недельного периода лечения, а также в течение периода последующего наблюдения после окончания лечения через 12 недель после последней инфузии. У двухсот девяноста (290) из 361 пациента (80,3 %) имелись пригодные для оценки АЛП образцы, в которых антитела к велигротугу, возникшие в процессе лечения, были обнаружены у 20 % (58/290) пациентов. В целом, явной корреляции между выработкой антител к велигротугу и изменениями фармакокинетики, безопасности и/или эффективности велигротуга не наблюдалось.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

Канцерогенез

Канцерогенный потенциал препарата LUMVOA в долгосрочных исследованиях на животных не оценивался.

Мутагенез

Генотоксический потенциал препарата LUMVOA не оценивался.

Нарушение репродуктивной функции

Специальные исследования фертильности с применением препарата LUMVOA не проводились. В токсикологических исследованиях с многократным введением препарата половозрелым самцам и самкам яванских макаков не наблюдалось влияния на репродуктивную систему при экспозиции, превышающей (в 7 раз) экспозицию у человека (AUC) при максимальной рекомендуемой дозе для человека.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Препарат LUMVOA оценивали у 301 пациента в 2 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях: активная эндокринная офтальмопатия (исследование 1: NCT05176639) и хроническая эндокринная офтальмопатия (исследование 2: NCT06021054). Пациенты были рандомизированы в группу препарата LUMVOA или плацебо в соотношении 2:1. Пациентам вводили препарат LUMVOA внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели, всего 5 инфузий. У пациентов в исследовании 1 был клинический диагноз эндокринной офтальмопатии с началом заболевания в течение

предшествующих 15 месяцев и балл клинической активности 3 или более. Пациенты в исследовании 2 имели клинический диагноз эндокринной офтальмопатии с началом заболевания более 15 месяцев назад и любой показатель клинической активности (0–7). Предшествующая операция по декомпрессии орбиты допускалась в обоих исследованиях, если вмешательство ограничивалось только костью. Из исследования исключались пациенты с отклонениями от нормы при исходной оценке среднего порога слышимости чистых тонов (РТА), а также пациенты с клинически значимой (по оценке исследователя) патологией уха, перенесенными операциями на ухе или потерей слуха в анамнезе. Пациенты с подтвержденными результатами биопсии или клиническими признаками воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) также исключались.

В исследовании 1 75 пациентов с активной эндокринной офтальмопатией были рандомизированы в группу препарата LUMVOA и 38 пациентов были рандомизированы в группу плацебо. Медиана возраста составила 50 лет (диапазон от 23 до 79 лет), 77 % были женщинами, 62 % были белой расы, 6 % были чёрной расы или афроамериканцами, 8 % были азиатами и 13 % отнесены к категории «прочие». На исходном уровне 17 % пациентов являлись активными потребителями табака. Степень проптоза составляла от 13,7 до 33,3 мм, и у 76 пациентов (67 %) была диплопия на исходном уровне.

В исследовании 2 125 пациентов с хронической эндокринной офтальмопатией были рандомизированы в группу препарата LUMVOA и 63 пациента были рандомизированы в группу плацебо. Медиана возраста составляла 52 года (диапазон от 20 до 77 лет), 75 % были женщинами, 76 % были белой расы, 10 % были чёрной расы или афроамериканцами, 3 % были азиатами и 4 % отнесены к категории «прочие». На исходном уровне 26 % пациентов являлись активными потребителями табака. Степень проптоза варьировался от 14,1 до 35,0 мм, и у 102 пациентов (54 %) на исходном уровне наблюдалась диплопия. Показатели клинической активности варьировались от 0 до 7, при этом у 66 пациентов (35 %) показатель клинической активности составлял 0 или 1 на исходном уровне.

Частота ответа по критерию проптоза на неделе 15 определялась как процентная доля пациентов со снижением проптоза исследуемого глаза на ≥ 2 мм по сравнению с исходным уровнем без ухудшения проптоза (увеличение ≥ 2 мм) в неисследуемом глазу. Дополнительно оценивали признаки и симптомы эндокринной офтальмопатии, в том числе диплопию, ретробульбарную боль, боль в орбите, провоцируемую движением глаз, припухлость век, эритему век, покраснение конъюнктивы, хемоз, воспаление, оценку клинической активности и оценки качества жизни (функциональное зрение и внешний вид пациента).

Результаты проптоза на неделе 15, измеренные экзофтальмометром в исследованиях 1 и 2, представлены в [таблице 2](#). Аналогичные результаты проптоза наблюдались при измерении с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)/компьютерной томографии (КТ).

Таблица 2: Результаты оценки эффективности у пациентов с активной эндокринной офтальмопатией (исследование 1) или хронической эндокринной офтальмопатией (исследование 2)

	Исследование 1 (Активная эндокринная офтальмопатия)			Исследование 2 (Хроническая эндокринная офтальмопатия)		
	LUMVOA (N = 75)	Плацебо (N = 38)	Разница (95 % ДИ) p-величина	LUMVOA (N = 125)	Плацебо (N = 63)	Разница (95 % ДИ) p-величина

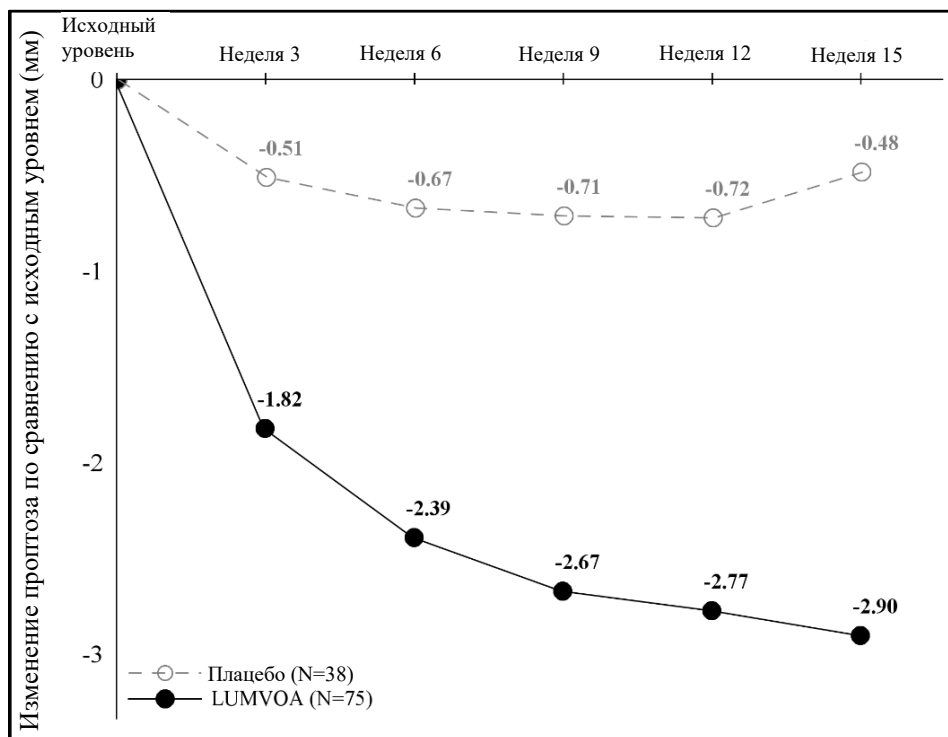
	Исследование 1 (Активная эндокринная офтальмопатия)			Исследование 2 (Хроническая эндокринная офтальмопатия)		
Частота ответа по критерию проптоза на неделе 15 — экзофтальмометр, % ¹	70 %	5 %	65 % (52, 78) < 0,01	57 %	8 %	49 % (38, 60) < 0,01
Среднее изменение проптоза (мм) на неделе 15 по сравнению с исходным уровнем — экзофтальмометр, среднее значение, рассчитанное по МНК (SE) ²	−2,9 (0,2)	−0,5 (0,2)	−2,4 (−3,0, −1,8) < 0,01	−2,4 (0,2)	−0,5 (0,2)	−1,9 (−2,4, −1,4) < 0,01

¹ Результаты оценки частоты ответа по критерию проптоза (PRR) с помощью экзофтальмометра были проанализированы на основании модели обобщенного оценочного уравнения (ООУ) для данных исходного уровня до недели 15 включительно.

² Результаты были получены с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM) с неструктурированной ковариационной матрицей и включали лечение, исходное значение, визит, взаимодействие «лечение×визит» и взаимодействие визита «визит×исходное значение» в качестве фиксированных эффектов. Изменение от исходного уровня, равное 0, было подставлено на первом визите после исходного уровня для любого участника без значения после исходного уровня.

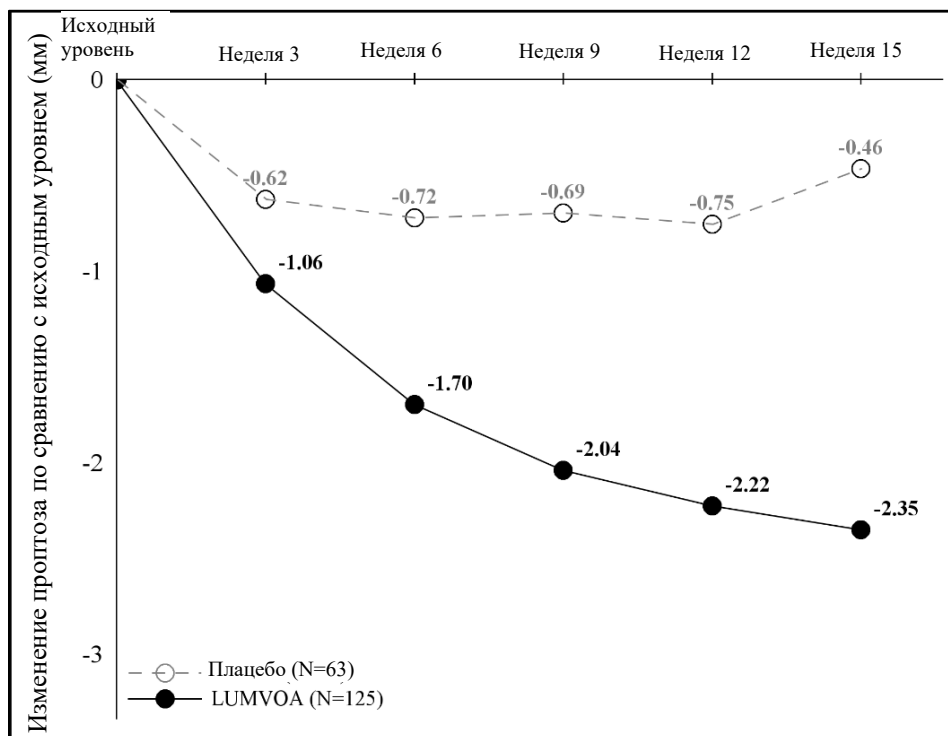
В исследованиях 1 и 2 улучшение проптоза, измеряемое средним изменением по сравнению с исходным уровнем, наблюдалось уже через 3 недели, а проптоз продолжал улучшаться до недели 15 как при активной эндокринной офтальмопатии ([рисунок 1](#)), так и при хронической эндокринной офтальмопатии ([рисунок 2](#)).

Рисунок 1: Изменение проптоза по сравнению с исходным уровнем по данным экзофтальмометра в течение 15 недель у пациентов с активной эндокринной офтальмопатией (исследование 1)



$P < 0,01$ в каждой временной точке.

Рисунок 2: Изменение проптоза по сравнению с исходным уровнем по данным экзофтальмометра в течение 15 недель у пациентов с хронической эндокринной офтальмопатией (исследование 2)



$P < 0,01$ в каждой временной точке.

В обоих исследованиях применение препарата LUMVOA также приводило к улучшению неисследуемого глаза с менее выраженным поражением и уменьшению объема экстраокулярных мышц в обоих глазах.

Диплопия (двоение в глазах) оценивалась у пациентов с диплопией на исходном уровне в исследованиях 1 и 2. Результаты представлены в [таблице 3](#). Разрешение диплопии наблюдалось уже через 3 недели при активной эндокринной офтальмопатии и через 6 недель при хронической эндокринной офтальмопатии.

Таблица 3: Диплопия у пациентов с активной эндокринной офтальмопатией (исследование 1) или хронической эндокринной офтальмопатией (исследование 2)

	Исследование 1 (Активная эндокринная офтальмопатия)			Исследование 2 (Хроническая эндокринная офтальмопатия)		
	LUMVOA N = 50	Плацебо N = 26	Разница (95 % ДИ) р-значение	LUMVOA N = 65	Плацебо N = 37	Разница (95 % ДИ) р-значение
Частота ответа по критерию диплопии на неделе 15, %^{1,2}	59 %	20 %	39,2 (18,8, 59,6) < 0,01	56 %	25 %	30,9 (12,3, 49,5) < 0,01
Частота разрешения диплопии на неделе 15, %^{1,3}	49 %	12 %	37,7 (18,9, 56,6) < 0,01	32 %	14 %	17,7 (1,6, 33,9) 0,02

¹ Диплопия оценивалась по 4-балльной шкале, где оценки варьировались от 0 при отсутствии диплопии до 3 при постоянной диплопии. Результаты по диплопии были проанализированы с использованием модели GEE на основе данных от исходного уровня до недели 15.

² Ответ по диплопии у пациента определялся как балл диплопии > 0 на исходном уровне и достижение снижения по шкале диплопии как минимум на 1 балл на неделе 15.

³ Разрешение диплопии у пациента определялось как балл диплопии > 0 на исходном уровне и балл 0 на неделе 15.

В исследовании 1 у 71 % пациентов, ответивших на лечение по поводу проптоза на неделе 15, ответ по поводу проптоза сохранялся через 52 недели, а у 50 % пациентов, достигших разрешения диплопии на неделе 15, сохранялось разрешение на неделе 52.

В исследовании 2 у 57 % пациентов, ответивших на лечение по поводу проптоза на неделе 15, ответ по поводу проптоза сохранялся через 52 недели, а у 80 % пациентов, достигших разрешения диплопии на неделе 15, сохранялось разрешение на неделе 52.

Подгруппы

Изучение возрастных и половых подгрупп не выявило различий в ответе на препарат LUMVOA между этими подгруппами. Уменьшение проптоза и диплопии было сопоставимым у курильщиков и некурящих в обоих исследованиях.

16 ФОРМА ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Форма поставки

Препарат LUMVOA (велигротуг-vvze), раствор для инъекций, представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, желтоватый или коричневый, слегка опалесцирующий раствор; выпускается в следующей форме:

Картонная упаковка, содержащая один флакон с однократной дозой по 500 мг/10 мл (50 мг/мл)	NDC 85166-001-01
---	------------------

Хранение и обращение

Хранить в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) в оригинальной картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать. Не встряхивать.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Эмбриофетальная токсичность

- Сообщите женщинам с репродуктивным потенциалом, что препарат LUMVOA может причинить вред плоду, и чтобы они информировали своего лечащего врача об установленной или предполагаемой беременности.
- Проинформируйте и проконсультируйте женщин с репродуктивным потенциалом о необходимости использования эффективных методов контрацепции до начала лечения препаратом LUMVOA, во время лечения препаратом LUMVOA и в течение 6 месяцев после введения последней дозы препарата LUMVOA.

Инфузионные реакции

Сообщите пациентам, что препарат LUMVOA может вызывать инфузионные реакции, которые могут возникнуть во время или вскоре после инфузии. Проинструктируйте пациентов распознавать признаки и симптомы инфузионных реакций и немедленно связываться со своим лечащим врачом по поводу признаков или симптомов потенциальных реакций, связанных с инфузией.

Воспалительное заболевание кишечника

Сообщите пациентам о риске развития воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), включая пациентов как с ранее установленным диагнозом ВЗК, так и без него. Рекомендуйте пациентам немедленно обратиться за медицинской помощью, если у них возникнет диарея с кровью или без нее, или ректальное кровотечение, связанное с болью в животе или спазмами/коликами, императивными позывами на дефекацию, тенезмами или недержанием.

Гипергликемия

Проинформируйте пациентов о риске гипергликемии и, при наличии диабета, порекомендуйте им обсудить с лечащим врачом необходимость скорректировать меры гликемического контроля, включая прием лекарственных препаратов, при необходимости. Поощряйте соблюдение гликемического контроля.

Нарушение слуха, включая потерю слуха

Сообщите пациентам о том, что препарат LUMVOA может вызывать тяжелое нарушение слуха, включая потерю слуха, которая в некоторых случаях может быть постоянной. Проинструктируйте пациентов о необходимости связаться со своим лечащим врачом, если у них возникнут какие-либо признаки или симптомы нарушения слуха или какие-либо изменения слуха.

Производитель:
Viridian Therapeutics, Inc.
221 Crescent Street, Suite 103A
Waltham, MA 02453
Лицензия США № 2377