

**НАУЧНО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ПО ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И БИОЭКИВАЛЕНТНОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ТРИЛЕКСА» (ИВАКАФТОР + ТЕЗАКАФТОР  
+ ЭЛЕКСАКАФТОР И ИВАКАФТОР)**

Москва, 2025 г

## **О компании ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А.**

Держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата ТРИЛЕКСА® (Номер регистрационного удостоверения - ЛП-№(007693)-(РГ-RU)) - компания ТЮТОР С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина. Тютор - компания с более чем 50-летним опытом работы в фармацевтической промышленности, экспортирует фармацевтическую продукцию по всему миру с 80-х годов. Компания Тютор сосредоточена на комплексном управлении качеством: соблюдает строгие правила надлежащей производственной практики, использует жесткие стандартные операционные процедуры по входящему контролю качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Имеет 2 собственные производственные площадки, соответствующие требованиям GMP и имеющие действующий сертификат GMP, что гарантирует надлежащее качество фармацевтической продукции. Помимо собственного фармацевтического производства и экспорта фармацевтической продукции в страны Европы, Латинской Америки и СНГ/ЕАЭС, компания Тютор с 1980 года осуществляет также и экспорт сырья для фармацевтической промышленности в страны Европы - Францию, Германию и Италию. В портфеле компании Тютор более 120 продуктов, 23 из них зарегистрированы и находятся в обращении в Российской Федерации уже на протяжении многих лет. Препарат Трилекса относится к фармакотерапевтической группе «другие препараты для лечения заболеваний дыхательной системы», код АТХ: R07AX32. Препарат Трилекса зарегистрирован в стране производства Аргентине, а также в РФ.

Активные фармацевтические субстанции (действующие вещества) лекарственного препарата Ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор Производители субстанций Трилекса: Элексакафтор и Тезакафтор – Вигонвита Лайф Сайенсиз Ко. Лтд, Китай. Компания Вигонвита представлена на фармацевтическом рынке с 2013 года, с центрами НИОКР, созданными в Сучжоу и Шанхе, имеет завод по производству АФИ и ГЛФ для создания фармацевтической производственной системы, которая полностью соответствует стандартам GMP и требованиям EHS (окружающая среда, здоровье и безопасность). Это

включает в себя многофункциональную и модульную производственную платформу, которая имеет возможность экстренного реагирования для быстрой трансформации производственной технологии, корректировки компоновки производственных линий и запуска новых производственных линий для создания инновационных препаратов. Продукты Вигонвита представлены в странах Северной Африки, Центральной Азии, Ближнего Востока и Россия. Производитель Ивакафтор – компания Гленмарк Лайф Сайенсез Лимитед, Индия. Компания Гленмарк является одним из крупнейших разработчиков и производителей активных фармацевтических ингредиентов (субстанций, АФИ). Продуктовый портфель компании включает 142 АФИ для различных терапевтических сегментов. Благодаря огромным производственным и исследовательским возможностям мирового класса компания Гленмарк поставляет высококачественные АФИ более чем 700 фармацевтическим компаниям во многих странах, сотрудничает с 16 из 20 крупнейших мировых компаний-производителей дженериков по всему миру, включая Северную Америку, Европу, Японию, Латинскую Америку и др.

## Реферат

Отчет 42 страницы, 7 таблиц, 5 рисунков

Лекарственный препарат «Трилекса» представляет собой тройную комбинацию препаратов ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, который выпускается в 2-х формах : «Трилекса», 37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг и «Трилекса», 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг.

Препарат «Трилекса» показан для лечения муковисцидоза (МВ) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше, имеющих по крайней мере одну мутацию F508del в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) или мутацию в гене CFTR, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*. Если генотип пациента неизвестен, следует использовать одобренный учреждением здравоохранения генетический тест для выявления по крайней мере одной мутации F508del или мутации, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*.

По результатам ряда клинических исследований оригинального лекарственного препарата (исследование 1,2) была установлена достоверная клиническая эффективность рассматриваемой комбинации действующих веществ у пациентов в возрасте 6 лет и старше по показателям абсолютного изменения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) относительно исходного уровня до 24-й недели, количеству обострений со стороны органов дыхания от начала до 24-й недели терапии, абсолютному изменению концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 24 неделе, абсолютному изменению индекса массы тела (ИМТ) относительно исходного уровня на 24 неделе (кг/м<sup>2</sup>). Подтвержден благоприятный профиль безопасности.

На основании анализа результатов, полученных в исследовании биоэквивалентности воспроизведенного препарата «Трилекса» (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор) с препаратами Кафтрио®(ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор) и Ивакафтор от Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, содержащих такое же количество активных

веществ установлено, что сравниваемые препараты являются биоэквивалентными. На основании регуляторных правил и мирового подхода к оценке воспроизведенных лекарственных препаратов (FDA, ЕМА, ВОЗ) подтверждение биоэквивалентности достаточно для признания воспроизведенного препарата терапевтически эквивалентным оригинальному при подтверждении требуемых качественных характеристик.

В исследованиях реальной клинической практики, по оценке эффективности препарата «Трилекса» проведённых в России и Казахстане у пациентов с муковисцидозом подтверждена его клиническая эффективность и благоприятный профиль безопасности [19,21]. Также обращает внимание, что результаты данного исследования согласуются с результатами исследования российской реальной клинической практики по препарату «Трикафта» [19,20].

Таким образом, учитывая вышесказанное можно сделать вывод о том, что препараты «Трилекса» и «Трикафта» обладают эквивалентной эффективностью и безопасностью при применении у пациентов с муковисцидозом.

## ОГЛАВЛЕНИЕ:

I.	<i>Введение</i> .....	7
II.	<i>Общая характеристика лекарственного препарата «Трилекса»</i> .....	10
III.	<i>Исследование по биоэквивалентности препарата «Трилекса»</i> .....	24
IV.	<i>Оценка эффективности и безопасности препарата «Трилекса» по данным исследований реальной клинической практики</i> .....	31
	<i>Список литературы</i> .....	40
	<i>Приложение 1</i> .....	43

## Список сокращений:

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЛТ - аланинаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

ИМТ – индекс массы тела

КФК - креатинфосфокиназа

МВ – муковисцидоз

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

CFTR - ген трансмембранного регулятора проводимости

## *I. Введение.*

Муковисцидоз (МВ) относится к наследственным орфанным заболеваниям и считается самым частым среди них [1]. В соответствии с данными Российского регистра пациентов с муковисцидозом, в 2022 г зарегистрировано 3969 пациентов (доля взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) – 29,4%). [2]. Дыхательная недостаточность, вызванная хроническим воспалением слизистых оболочек и условно-патогенной микробной инфекцией, остается основной причиной смертности пациентов с муковисцидозом [3].

МВ — моногенное заболевание (поломка только в одном гене). Его вызывают мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), который расположен в длинном плече 7-й хромосомы. CFTR по сути является анионным каналом проводимости ионов. Отсутствие нормально функционирующего белка CFTR препятствует выделению хлорида и бикарбоната в секрецию дыхательных путей, что приводит к сгущению выделений, вследствие чего добавляются персистирующие или рецидивирующие респираторные бактериальные инфекции [3].

Благодаря сходному механизму течения заболевания у пациентов зачастую развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы и заболевания репродуктивной системы, приводящие к таким осложнениям, как мальабсорбция жира и бесплодие соответственно [4].

В потовых железах работа хлорного канала у пациентов с МВ организована иначе: CFTR опосредует реабсорбцию хлорид-ионов при движении пота вдоль протоков. Таким образом, повышенная концентрация хлоридов в потовой жидкости в отсутствие явных патологических изменений в самих железах — характерный патогномичный признак муковисцидоза [5].

В настоящее время описано 719 вариантов гена CFTR, которые могут вызвать заболевание МВ [6]. Каждый из них влияет на белок CFTR с точки зрения его функции и выработки. Условно выделяют как минимум шесть различных классов патогенных

вариантов, которые отличаются патогенетическим механизмом нарушения активности CFTR, ассоциированного с данным вариантом [7].

Наиболее распространенным патогенным вариантом гена *CFTR* является потеря трех нуклеотидов, определяющих делецию аминокислоты фенилаланина (Phe) в 508 позиции белка *CFTR*. Частота встречаемости делеции F508del в мире колеблется в пределах 30-80%, [8, 9, 10], В России – 51,6% [2].

Традиционные методы терапии муковисцидоза направлены, в основном, на симптоматическое лечение. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией ферментами и соблюдением специализированной высококалорийной диеты [11]. Для терапии бронхолегочного процесса используются антибиотики, в том числе, ингаляционные, методы кинезитерапии для улучшения дренажа секрета в дистальных воздухоносных путях, муколитики, ингаляционные бронходилататоры, в некоторых случаях гормональная терапия кортикостероидами [12].

Открытие молекул, модулирующих деятельность CFTR, ознаменовало новую эру в лечении муковисцидоза, поскольку это первый вариант терапевтического воздействия на дефектный белок CFTR, а не на лечение осложнений, вызванных отсутствием или снижением функции CFTR [13]. Разрабатываемые и уже внедренные в практику современные подходы к таргетной терапии муковисцидоза включают применение нескольких классов малых молекул, действующих на различных уровнях молекулярных патогенетических процессов, связанных с циклом CFTR, среди которых различают стабилизаторы, амплификаторы, наибольшее распространение получили препараты-потенциаторы и корректоры [14], которые позволяют значимо повысить эффективность терапии. Так, восстановить работу белка CFTR при дефекте, обусловленном генотипом F508del/F508del, можно при сочетанном применении 2 типов модуляторов – потенциаторов и корректоров.

Корректоры обеспечивают доставку мутантного белка CFTR к апикальной мембране

и гарантируют его правильную локализацию в клетке. Потенциаторы восстанавливают нарушенную функцию ионного канала, расположенного на апикальной мембране клетки, повышая вероятность открытой конформации канала [7].

Тройная комбинация препаратов элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор (ELX/TEZ/IVA) является новым шагом в обеспечении эффективного лечения пациентов с МВ. Тройная комбинация потенциатора ивакафтор (IVA) и двух корректоров элексакафтор (ELX) и тезакафтор (TEZ) стала доступной для лечения более чем 90% людей с МВ, у которых присутствует по крайней мере один аллель CFTR, чувствительный к этому препарату [13;15]. Благодаря значительному улучшению антропометрических данных, функции легких и качества жизни, уменьшению легочных обострений, которые стали достижимы при тройной терапии, фиксированную комбинацию элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор (ELX/TEZ/IVA) признали стандартом лечения МВ в настоящее время [16]. На основе индивидуального моделирования человека как биологической системы, с применением метода микросимуляции, была рассчитана медиана продолжительности жизни гомозиготных пациентов с МВ по F508del, в условиях получения таргетной терапии элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор (ELX/TEZ/IVA) и наилучшей поддерживающей терапии, которая составила 71,6 года [17].

Проводимые последние годы клинические исследования также продемонстрировали эффективность и высокий уровень безопасности терапии с применением тройной комбинации модуляторов. Беспрецедентные положительные эффекты отмечены по влиянию тройной комбинированной терапии на респираторную функцию, частоту обострений, необходимость в проведении вынужденной антибактериальной терапии, массу тела, изменение микробного профиля респираторного тракта и снижение показателей хлоридов пота потового теста. Кульминацией достижения такой формы терапии явилось существенное снижение необходимости в трансплантации легких [18].

## ***II. Общая характеристика лекарственного препарата «Трилекса»***

Лекарственный препарат «Трилекса», как и оригинальный препарат Трикафта, представляет собой тройную комбинацию препаратов ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (ELX/TEZ/IVA), который выпускается в 2-х дозировках: «Трилекса», 37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг и «Трилекса», 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг.

Препарат «Трилекса» показан для лечения муковисцидоза (МВ) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше, имеющих по крайней мере одну мутацию F508del в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) или мутацию в гене CFTR, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*. Если генотип пациента неизвестен, следует использовать одобренный учреждением здравоохранения генетический тест для выявления по крайней мере одной мутации F508del или мутации, которая реагирует на препарат на основании исследований, проведенных в условиях *in vitro*.

### Механизм действия.

Тезакафтор и элексакафтор связываются с разными участками белка CFTR и оказывают аддитивный эффект, улучшая клеточный процессинг и миграцию отдельных мутантных форм CFTR (включая F508del-CFTR), тем самым увеличивая количества белка CFTR, доставляемого на поверхность клетки, по сравнению с любой из молекул в отдельности. Ивакафтор повышает вероятность открытия канала (или гейтинг) белка CFTR на поверхности клетки.

Совместное действие ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора заключается в увеличении количества и повышения функциональности CFTR на поверхности клетки, что приводит к повышению активности CFTR, которую измеряют на основании CFTR-опосредованного транспорта ионов хлора.

### Клиническая эффективность

Эффективность препарата «Трилекса» у пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше оценивали в ходе двух контролируемых исследований с применением двойного слепого метода (исследования 1 и 2).

Исследование 1 представляло собой 24-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением двойного слепого метода у пациентов с мутацией F508del в одном аллеле и мутацией во втором аллеле, в результате которой белок CFTR либо отсутствует, либо не чувствителен к ивакафтору и ивакафтору + тезакафтору. Промежуточный анализ планировали провести, когда не менее 140 пациентов завершат терапию продолжительностью 4 недели, и не менее 100 пациентов завершат терапию продолжительностью 12 недель.

Исследование 2 представляло собой 4-недельное рандомизированное исследование с применением двойного слепого метода с активным контролем пациентов, гомозиготных по мутации F508del. Пациенты получали ивакафтор 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтор 100 мг 1р/сут в течение 4-недельного открытого периода приема, а затем их разделили на группы и определили дозы приема препарата «Трилекса» или ивакафтора 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтора 100 мг 1 р/сут в течение 4-недельного двойного слепого периода терапии.

Участники исследований 1 и 2 имели подтвержденный диагноз МВ и как минимум одну мутацию F508del. Пациенты отказались от любой предыдущей терапии модулятором CFTR, но продолжали другие стандартные методы терапии МВ (например, бронхолитики, ингаляционные антибиотики, дорназа альфа и гипертонический раствор NaCl). При скрининге пациенты имели ОФВ1 % д.в. в диапазоне от 40 до 90 %. Пациенты с анамнезом колонизации микроорганизмами, ассоциированными с более быстрым снижением легочного статуса, такими как *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* или *Mycobacterium abscessus*, или у которых на скрининге были отмечены отклонения биохимических показателей печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-

глутаминтрансфераза (ГГТ)  $\geq 3$  x ВГН или общий билирубин  $\geq 2$  x ВГН) были исключены из исследований. Участники исследования 1 и 2 соответствовали критериям отбора для 96-недельного дополнительного открытого исследования.

### **Исследование 1**

В исследовании 1 приняли участие 403 пациента (200 пациентов - группа препарата «Трилекса», 203 - группа плацебо) с МВ в возрасте 12 лет и старше (средний возраст - 26,2 года). Исходное среднее значение ОФВ1 % д.в. составляло 61,4 % (диапазон: 32,3 %, 97,1 %). В качестве первичной конечной точки, оцениваемой в ходе промежуточного анализа, было взято среднее абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. по сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе. В окончательном анализе у 403 пациентов, которые завершили 24-недельное исследование, оценили все основные вторичные конечные точки, в том числе абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на протяжении 24 недель; абсолютное изменение содержания хлоридов в потовой жидкости относительно исходного уровня на 4-й неделе и на 24-й неделе; количество легочных обострений на 24-й неделе; абсолютное изменение индекса массы тела (ИМТ) относительно исходного уровня на 24-й неделе и абсолютное изменение показателя респираторного домена CFQ-R (показатель респираторных симптомов, актуальных для пациентов с МВ, таких как кашель, отделение мокроты и затрудненное дыхание) относительно исходного уровня на 4-неделе и на протяжении 24 недель.

Из 403 пациентов, включенных в промежуточный анализ, разница в среднем абсолютном изменении ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня между группами пациентов, принимающих препарат «Трилекса», и пациентов, принимающих плацебо, на 4-й неделе составила 13,8 процентных пункта (95 % ДИ: 12,1, 15,4;  $P < 0,0001$ ).

Разница между группами пациентов, принимающих препарат «Трилекса», и пациентами, принимающих плацебо, для среднего абсолютного изменения ОФВ1 % д.в. от исходного уровня на 24 недели составила 14,3 процентных пункта (95 % ДИ: 12,7, 15,8;  $P$

<0,0001). Улучшение среднего значения ОФВ1 % д.в. наблюдалось при первой оценке на 15-й день и сохранялось в течение 24 недель терапии (см. рис. 1). Улучшение ОФВ1 % д.в. наблюдалось независимо от возраста, исходного уровня ОФВ1 % д.в., пола и географического региона.

В исследовании 1 приняли участие 18 пациентов, принимавших препарат «Трилекс» с ОФВ1 % д.в. <40 на исходном уровне. Безопасность и эффективность в этой группе были сопоставимы с теми, которые наблюдались в общей популяции.

**Таблица 1. Анализ первичных и основных вторичных критериев эффективности (Исследование 1)**

Анализ	Статистические данные	Различие между группами лечения* препаратом «Трилекс» (N=200) и плацебо (N=203)
<b>Первичные критерии (промежуточный анализ полной выборки)**</b>		
Абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на неделе 4	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	13,8 (12,1,15,4) <i>P</i> < 0,0001
<b>Основные вторичные (промежуточный анализ полной выборки)#</b>		
Абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня до 24-й недели (проценты)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	14.3 (12,7, 15,8) <i>P</i> < 0,0001
Количество обострений со стороны органов дыхания от начала до 24-й недели‡§	Отношение рисков (95 % ДИ) значение <i>P</i>	0,37 (0,25, 0,55) <i>P</i> < 0,0001

Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 24 неделе (ммоль/л)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	41.8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> < 0.0001
Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R) относительно исходного значения до 24-й недели (пункты)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	20.2 (17,5, 23,0) <i>P</i> < 0,0001
Абсолютное изменение ИМТ относительно исходного уровня на 24 неделе (кг/м <sup>2</sup> )	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	1.04 (0,85, 1,23) <i>P</i> < 0,0001
Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 4 неделе (ммоль/л)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	-41,2 (-44,0, -38,5) <i>P</i> < 0,0001
Абсолютное изменение оценки респираторного домена в пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R) относительно исходного значения на 4-й неделе (пунктов)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение <i>P</i>	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> < 0,0001
ОФВ <sub>1</sub> % д.в. - объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин; ДИ - доверительный интервал; CFQ-R - пересмотренная анкета по муковисцидозу; ИМТ - индекс массы тела.		

\*Разница в терапии оценивались по критериям эффективности в отношении изменения ОФВ1 % д.в., концентрации хлорида в потовой жидкости, CFQ-R и ИМТ; отношение частот принято в качестве критерия эффективности для оценки количества легочных обострений.

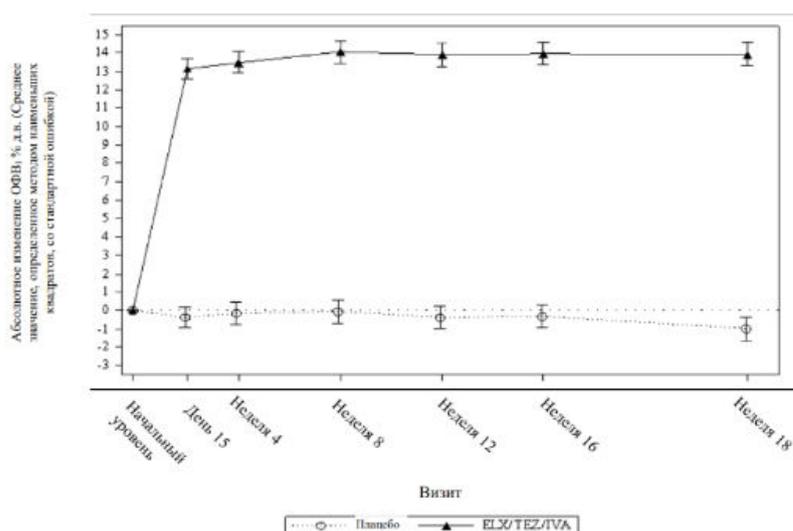
\*\*Первичные конечные точки определяли по результатам промежуточного анализа у 403 пациентов.

# Основные вторичные конечные точки проверили в ходе выполнения окончательного анализа у 403 пациентов.

‡ Легочное обострение определяли, как изменение антибактериальной терапии (внутривенное, ингаляционное или пероральное), для которого характерны 4 и более из 12 заранее определенных сино-легочных признаков/симптомов.

\$ Количество легочных обострений (частота событий в год, рассчитанная, исходя из продолжительности года - 48 недель) в группе препарата «Трилекса» составило 41 (0,37) и 113 (0,98) в группе плацебо.

**Рисунок 1. Абсолютное изменений относительно исходного уровня ОФВ1 % д.в. при каждом визите (исследование 1)**



## Исследование 2

В исследовании 2 участвовали 107 пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше (средний возраст - 28,4 года). Среднее значение ОФВ1 % д.в. по сравнению с исходным уровнем через 4 недели открытого периода приема ивакафтор/тезакафтора составило 60,9 % (диапазон: 35,0 %, 89,0 %). В качестве первичной конечной точки взяли среднее абсолютное изменение ОФВ1 %

д.в. относительно исходного уровня на 4-й неделе двойного слепого исследования. Основными вторичными конечными критериями эффективности были абсолютное изменение концентрации хлоридов в потовой жидкости и оценка респираторного домена CFQ-R по сравнению с исходным уровнем на 4-й неделе. Терапия препаратом «Трилекса» по сравнению с ивакафтором/тезакафтором показала статистически значимое улучшение ОФВ1 % д.в. на 10,0 процентных пунктов (95 % ДИ: 7,4, 12,6;  $P < 0,0001$ ). Улучшение среднего показателя ОФВ1 % д.в. наблюдали в ходе первого анализа, проведенного на 15-й день. Улучшение ОФВ1 % д.в. наблюдалось независимо от возраста, пола, исходного уровня ОФВ1 % д.в. и географического региона. См. таблицу 6 сводных первичных и основных вторичных результатов.

**Таблица 2. Анализ первичных и основных вторичных критериев эффективности (Исследование 2)**

<b>Анализ*</b>	<b>Статистические данные</b>	<b>Различие между группами препарат «Трилекса» (N=55), и пациентами, принимавшими ивакафтор/тезакафтор# (N=52)</b>
<b>Первичные критерии</b>		
Абсолютное изменение ОФВ1 % д.в. относительно исходного уровня на неделе 4	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение P	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001
<b>Ключевые вторичные конечные точки:</b>		
Абсолютное изменение концентрации хлорида пота относительно исходного уровня на 4 неделе (ммоль/л)	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение P	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001
Абсолютное изменение оценки респираторного домена в	Разница между группами лечения (95 % ДИ) значение P	17,4 (11,8, 23,0) P < 0,0001

пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R) относительно исходного значения Неделя 4 (пункты)		
ОФВ1 % д.в. - объем форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин; ДИ - доверительный интервал; CFQ-R - пересмотренная анкета по муковисцидозу. * Исходный уровень для первичных и основных вторичных конечных точек определяли, как окончание 4-недельного периода приема ивакафтора/тезакафтора. # Режим дозирования: ивакафтор 150 мг с интервалом 12 часов/тезакафтор 100 мг 1 р/сут		

### Дети

На основании исследований, проведенных в условиях *in vitro* была подтверждена безопасность и эффективность препарата «Трилекс» для лечения МВ у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, имеющих хотя бы одну мутацию F508del гена CFTR или мутацию гена CFTR, которая является чувствительной. Применение препарата «Трилекс» по данному показанию было подтверждено результатами двух соответствующим требованиям и строго контролируемых исследований у пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше (исследование 1 и исследование 2) и одного открытого исследования у пациентов с МВ в возрасте от 6 до 12 лет (исследование 3). В ходе этих исследований всего 138 пациентов (в возрасте от 6 до 18 лет) получали препарата «Трилекс», в том числе:

исследование 1–56 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с мутацией F508del в одном аллеле и мутацией во втором аллеле, которая приводит либо к отсутствию белка CFTR, либо к белку CFTR, который не чувствителен к ивакафтору и ивакафтору/тезакафтору;

исследование 2–16 подростков в возрасте от 12 до 18 лет, гомозиготных по мутации F508del;

в исследовании 3 приняли участие 66 детей в возрасте от 6 до 12 лет, гомозиготных по мутации F508del или гетерозиготных по мутации F508del с мутацией во втором аллеле,

которая приводит либо к отсутствию белка CFTR, либо к его нечувствительности к ивакафтору и ивакафтору/тезакафтору.

Эффективность препарата «Трилекса» у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет была экстраполирована на пациентов в возрасте от 12 лет и старше с помощью фармакокинетических анализов в группах лечения, которые подтвердили аналогичные уровни экспозиции ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и пациентов в возрасте 12 лет и старше. Безопасность препарата «Трилекса» в этой популяции была определена в ходе 24-недельного открытого клинического исследования, в котором приняли участие 66 пациентов в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст до начала терапии - 9,3 года), принимавших либо комбинацию ивакафтор 75 мг + тезакафтор 50 мг + элексакафтор 100 мг утром и ивакафтор 75 мг вечером (для пациентов весом менее 30 кг), либо комбинацию ивакафтор 150 мг + тезакафтор 100 мг + элексакафтор 200 мг утром и ивакафтор 150 мг вечером (для пациентов весом 30 кг и более) (исследование 3).

### **Резюме профиля безопасности**

Профиль безопасности препарата Трилекса определен на основании клинических исследований, проведенных для оригинального ЛП на основе данных 510 пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше, которые принимали участие в двух контролируемых исследованиях терапии с применением двойного слепого метода в течение 24 недель и 4 недель (исследования 1 и 2). Пациенты, соответствующие критериям отбора, также смогли принять участие в открытом дополнительном исследовании безопасности (до 96 недель приема препарата «Трилекса»). В двух контролируемых исследованиях в общей сложности 257 пациентов в возрасте 12 лет и старше получили хотя бы одну дозу препарата «Трилекса».

Дополнительно были проведены следующие клинические исследования.

□ 24-недельное открытое исследование с участием 66 пациентов с МВ в возрасте от 6 до 12 лет, гомозиготных по мутации F508del или гетерозиготных по мутации F508del и мутации во втором аллеле, в результате которой либо отсутствует белок CFTR, либо белок CFTR не реагирует на ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор (исследование 3).

В исследовании 1 доля пациентов, досрочно прекративших прием препарата из-за развития нежелательных явлений, составила 1% для пациентов, получавших препарат Трилекса, и 0% для пациентов в группе плацебо.

В исследовании 1 среди серьезных нежелательных реакций, которые чаще возникали у пациентов, получавших препарат «Трилекса» по сравнению с группой плацебо, отмечались сыпь (1% по сравнению с <1%) и грипп (1% по сравнению с 0). Смертельных исходов в ходе исследований 1,2 и 3 зарегистрировано не было.

В таблице 3 приведены нежелательные реакции, возникшие у  $\geq 5$  % пациентов, получавших препарат «Трилекса», что превышает показатели в группе плацебо на  $\geq 1\%$  в ходе 24-недельного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах (Исследование 1). Нежелательные реакции перечислены согласно системно-органному классу MedDRA и частоте их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 3. Нежелательные реакции у  $\geq 5$  % пациентов, получавших препарат «Трилекса», их количество выше, чем в группе плацебо на  $\geq 1$  % в Исследовании 1**

Системно-органный класс	Нежелательные реакции (предпочтительный термин)	Препарат «Трилекса» N=202 N (%)	Плацебо N=201 N (%)	Частота возникновения (для препарата Трилекса)
	Инфекция верхних дыхательных путей	32 (16)	25 (12)	очень часто

Инфекции и инвазии	(простуда), включая заложенность носа <sup>a</sup>			
	Ринит	15 (7)	11 (5)	часто
	Грипп	14 (7)	3 (1)	часто
	Синусит	11 (5)	8 (4)	часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	35 (17)	30 (15)	очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы,	Заложенность носа	19 (9)	15 (7)	часто
органов грудной клетки и средостения	Ринорея	17 (8)	6 (3)	часто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	26 (13)	14 (7)	очень часто
	Боль в животе <sup>b</sup>	29 (14)	18 (9)	очень часто
	Сыпь <sup>c</sup>	21 (10)	10 (5)	очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ)	20 (10)	7 (3)	часто
	Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ)	19 (9)	4 (2)	часто
	Повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови	19 (9)	9 (4)	часто
	Повышенный уровень билирубина в плазме крови	10 (5)	2 (1)	часто
<sup>a</sup> инфекции верхних дыхательных путей и вирусные инфекции верхних дыхательных путей				
<sup>b</sup> боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота				
<sup>c</sup> сыпь, генерализованная сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, зудящая сыпь				

Среди других нежелательных реакций, которые возникали у пациентов, получавших препарат «Трилекса», с частотой от 2 до <5 %, что выше, чем в группе плацебо на  $\geq 1$  %, отмечались: метеоризм, вздутие живота, конъюнктивит, фарингит, инфекция дыхательных путей, тонзиллит, инфекции мочевыводящих путей, повышение уровня С-реактивного белка, гипогликемия, головокружение, дисменорея, акне, экзема и зуд.

Профиль безопасности у пациентов с МВ, принимавших участие в исследованиях 2 и 3, был аналогичен тому, который наблюдали в исследовании 1.

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### *Проявление сыпи*

В исследовании 1 общая частота возникновения сыпи составила 10 % у пациентов, получавших препарат Трилекса, и 5 % у пациентов из группы плацебо (см. таблицу 4). Частота возникновения сыпи у пациентов женского пола, получавших препарат «Трилекса» была выше (16 %), чем у пациентов мужского пола, получавших «Трилекса» (5 %).

Гормональные контрацептивы могут играть определенную роль в возникновении сыпи. У пациентов, принимающих оральные контрацептивы и у которых появилась сыпь, следует прервать прием препарата «Трилекса» и оральных контрацептивов. После исчезновения сыпи можно возобновить прием препарата «Трилекса» без оральных контрацептивов. Если сыпь больше не появляется, прием оральных контрацептивов можно возобновить.

### **Отклонения лабораторных анализов и основных показателей жизнедеятельности**

#### *Повышенный уровень функциональных “печеночных” проб*

В исследовании 1 частота повышения “печеночных” трансаминаз до максимального уровня (АЛТ или АСТ) была  $> 8$ ,  $> 5$  или  $> 3$  раза по сравнению с ВГН и составила 1 %, 2 % и 8 % у пациентов, получавших препарат «Трилекса», и 1 %, 1 % и 5 % у пациентов из группы плацебо. Частота нежелательных реакций, связанных с повышением трансаминаз

(АСТ и/или АЛТ), составила 11 % у пациентов, получавших препарат «Трилекса», и 4 % у пациентов в группе плацебо.

В исследовании 1 частота максимального повышения общего билирубина > 2 раза по сравнению с ВГН и составила 4 % у пациентов, получавших препарат «Трилекса», и <1 % у пациентов, получавших плацебо. Максимальное повышение непрямого и прямого билирубина > 1,5 раза по сравнению с ВГН наблюдалось у 11 % и 3 % пациентов, получавших препарат «Трилекса», соответственно. Ни у одного из пациента, получавшего препарат «Трилекса», не наблюдалось максимального повышения прямого билирубина > 2 раза по сравнению с ВГН.

В ходе исследования 3 у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет частота максимального повышения уровня “печеночных” трансаминаз (АЛТ или АСТ) >8, >5 и >3 раз по сравнению с ВГН составила 0 %, 1,5 %, и 10,6 %, соответственно. Ни у одного пациента, получавшего препарат «Трилекса», не отмечалось повышения уровня “печеночных” трансаминаз, трехкратно превышающего ВГН, в сочетании с повышением общего билирубина в два раза выше ВГН, или прекращения терапии из-за повышения уровня “печеночных” трансаминаз.

#### *Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК)*

В исследовании 1 частота максимального повышения КФК > 5 раз по сравнению с ВГН и составила 10 % у пациентов, получавших препарат «Трилекса», и 5 % у пациентов, получавших плацебо. Среди пациентов, получавших препарат Трилекса и у которых было отмечено повышение КФК > 5 раз выше ВГН, у 14 % (3/21) требовалось прервать терапию, но ни один из них не прекратил лечение.

#### *Повышение артериального давления*

В исследовании 1 максимальное повышение среднего систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем составило 3,5 мм рт. ст. и 1,9 мм рт. ст., соответственно, у пациентов, получавших препарат Трилекса

(исходный уровень: 113 мм рт. ст. систолическое и 69 мм рт. ст. диастолическое давление), и 0,9 мм рт. ст. и 0,5 мм рт. ст.. соответственно, для пациентов, получавших плацебо (исходный уровень: 114 мм рт. ст. систолическое и 70 мм рт. ст. диастолическое давление).

Доля пациентов, у которых было отмечено систолическое давление > 140 мм рт. ст. и повышение на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем, по крайней мере в двух случаях, составила 4 % среди пациентов, получавших препарат «Трилекса», и 1 % среди пациентов из группы плацебо. Доля пациентов, у которых было отмечено диастолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст. и повышение на 5 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем, по крайней мере в двух случаях, составила 1 % среди пациентов, получавших препарат «Трилекса», и 2 % среди пациентов, получавших плацебо.

За исключением половых различий в случаях появления сыпи, профиль безопасности препарата «Трилекса» в целом был сходным во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, исходного уровня объема форсированного выдоха за первую секунду в процентах от должных величин (ОФВ1 % д.в.) и географического региона.

### *III. Исследование по биоэквивалентности препарата «Трилекс»*

Исследование биоэквивалентности ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора у здоровых добровольцев после приема в постпрандиальных условиях однократной дозы фиксированной комбинации 75/50/100 мг Ивакафтор/Тезакафтор/Элексакафтор исследуемого препарата Трилекса® от Tuteur S.A.C.I.F.I.A. по сравнению с 1 таблеткой, покрытой пленочной оболочкой референтного препарата Кафтрио®, от Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, содержащей такое же количество активных веществ было проведено в сроки 05.02-04.04.2024 гг. в Аргентине. Важно отметить, что оригинальный препарат Кафтрио является основным компонентом (комбинированная таблетка) набора под торговым наименованием Трикафта. Таблетка, содержащая только ивакафтор в наборе препарата Трикафта вне набора носит коммерческое наименование Калидеко. В странах ЕС зарегистрированы отдельные компоненты набора: Кафтрио и Калидеко, в США – Трикафта, как набор этих препаратов.

*Целью* исследования явилось изучение биоэквивалентности двух покрытых оболочкой таблеток, содержащих фиксированную комбинацию доз 75/50/100 Ивакафтора, Тезакафтора и Элексакафтора, дозированных в 1 покрытой оболочкой таблетке исследуемого препарата, Трилекса® Tuteur S.A.C.I.F.I.A., по сравнению с 1 покрытой оболочкой таблеткой референтного препарата Кафтрио®, от Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.

*Дизайн исследования.* Разовая доза 75 мг Ивакафтора, 50 мг Тезакафтора и 100 мг Элексакафтора (фиксированная комбинация доз в 1 таблетке покрытой пленочной оболочкой) в постпрандиальных условиях у здоровых добровольцев обоих полов, перекрестный, парный и сбалансированный, проведенный в двух последовательностях и двух периодах, с 28-дневным периодом отмывки между ними.

На этапе набора был отобран 41 доброволец обоих полов, которые соответствовали всем критериям включения и не имели критериев исключения. Исследование началось с 28

добровольцев и закончилось 25 добровольцами, при этом двое выбыли по личным причинам, а один был исключен из-за положительного теста на наркотики до начала периода II.

Исследуемый препарат (E):

Трилекса® Ивакафтор/Тезакафтор/Элексакафтор 75/50/100 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Сертификат ANMAT N°: 59.955. Произведено компанией: Vicrofer S.A.U. Santa Rosa 3676, Victoria, Province of Buenos Aires, Аргентина.

Референтный препарат (R):

Кафтрио® Ивакафтор/Тезакафтор/Элексакафтор 75/50/100 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Произведено компанией: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.

*Место проведения:* клиническая стадия, амбулаторные визиты и госпитализации: Биоаналитическое отделение Центра клинических исследований DominguezLab SRL, Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

*Этический комитет:* Независимый комитет по этике научных исследований Энтре-Риоса (CIEIER).

*Место проведения:*

- Клиническая стадия, амбулаторные визиты и госпитализации: Биоаналитическое подразделение Центра клинических исследований ДомингесЛаб С.Р.Л., Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

- Биоаналитический этап - доза Ивакафтора: Биоаналитическое подразделение Центра клинических исследований ДомингесЛаб С.Р.Л., Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

- Статистический этап: Статистический отдел Центра клинических исследований ДомингесЛаб С.Р.Л., Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

*Критерии включения в исследование:*

- Добровольцы, которые поняли и подписали IC для участия в исследовании.

- Здоровые добровольцы по данным собранного анамнеза, клинического осмотра, биохимических анализов и других дополнительных исследований, выполненных в соответствии с настоящим протоколом.

- Пол: оба пола.
- Возраст: от 18 до 55 лет.
- Индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup>.

*Критерии биоэквивалентности:*

Биоэквивалентность определялась с помощью логарифмического преобразования фармакокинетических параметров  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , и  $C_{max}$  для ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора для двух исследуемых препаратов. Анализировалось соотношение средних значений логарифмически преобразованных параметров ( $C_{maxE}/C_{maxR}$  и  $AUCE/AUCR$ ) и определялся доверительный интервал. Пределы биоэквивалентности (0,80-1,25) для  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , и  $C_{max}$  для ивакафтора, тезакафтора и элексакафтора были установлены с помощью теста Шуирманна. Были приняты те статистические процедуры, которые не превышали уровень значимости 5% и относились к числу тех, которые имели наименьший риск ошибочно отвергнуть эквивалентность между препаратами. С помощью ANOVA было определено влияние последовательности и индивидуумов на  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , и  $C_{max}$  для Ивакафтора, Тезакафтора и Элексакафтора для каждого препарата.

*Оценка безопасности:* оба препарата хорошо переносились, в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного побочного явления.

**Таблица 4. Средние результаты параметров ФК (SD), соотношение E/R и 90 % ДИ ивакафтора.**

Параметр	Единицы	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Соотношение E/R	90%ДИ
$C_{max}$	Нг/мл	434,7 (115,01)	428,56 (120,95)	102,26	9358-111,73
$AUC_{0-T}$	Нг/мл/ч	5262,41(2259,37)	5451,19(2242,16)	95,18	88,24-102,66

AUC 0-∞	Нг/мл/ч	5512,22 (2332,53)	5675,67 (2243,49)	95,18	88,24-102,66
Tmax	h	4,90 (1,81)	4,82 (1,35)	-	-
Ke	h <sup>-1</sup>	0,0663 (0,0142)	0,0643 (0,0113)	-	-
T 1/2	h	10,90 (2,23)	11,11 (1,99)	-	-

**Таблица 5. Средние результаты параметров ПК (SD), соотношение E/R и 90 % CI тезакафтора.**

Параметр	Единицы	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Соотношение е E/R	90%ДИ
Cmax	Нг/мл	2777,85 (57,49)	2819 (618,58)	98,66	90,87-107,11
AUC 0-T	Нг/мл/ч	40500,97- (9606,49)	42035,08 (9169,80)	95,77	91,84-99,86
AUC 0-∞	Нг/мл/ч	43652,43 (10573,26)	45286,43 (10441,23)	95,83	91,62-100,23
Tmax	h	3,70 (1,66)	3,56 (1,36)	-	-
Ke	h <sup>-1</sup>	0,0135 (0,0045)	0,0135 (0,0057)	-	-
T 1/2	h	55,43 (14,69)	59,54 (23,16)	-	-

**Таблица 6. Средние результаты параметров ПК (SD), соотношение E/R и 90 % CI элексакафтора.**

Параметр	Единицы	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Соотношение е E/R	90%ДИ
Cmax	Нг/мл	2036,10 (364,32)	2062,94 (475,34)	99,03	92,89-105,58
AUC 0-T	Нг/мл/ч	63803,91 (17895,17)	67634,31 (15926,66)	93,09	85,56-100,10
AUC 0-∞	Нг/мл/ч	64616,56 (17927,33)	68456,48 (16101,10)	93,08	86,57-100,08
Tmax	h	6,14 (4,05_)	5,90 (2,3)	-	-
Ke	h <sup>-1</sup>	0,0387 (0,0083)	0,0364	-	-
T 1/2	h	18,64 (3,71)	19,78 (3,84)	-	-

**Заключение:** на основании анализа результатов, полученных в данном исследовании биоэквивалентности, можно сделать вывод о том, что оба препарата являются биоэквивалентными в постпрандиальных условиях для 90% доверительного интервала по параметрам Cmax, AUC0-t и AUC0-∞ Ивакафтора, Тезакафтора и

Элексакафтора, поскольку эти значения находятся в пределах, установленных для биоэквивалентности (80 - 125%).

### ***Исследование по биоэквивалентности препарата Ивакафтор***

Исследование биоэквивалентности ивакафтора у здоровых добровольцев после однократного приема в постпрандиальных условиях дозы 150 мг, отпускаемой в виде 1 таблетки ивакафтора, покрытой пленочной оболочкой, исследуемого препарата Трилекса компании Tuteur S.A.C.I.F.I.A., по сравнению с 1 таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, референтного препарата Калидеко® компании Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, содержащего тот же активный ингредиент было проведено в сроки 12.27.2023-02.02.2024 гг. в Аргентине.

*Целью исследования*, явилось изучение биоэквивалентности двух таблеток, покрытых оболочкой, содержащих 150 мг ивакафтора, в условиях однократного, постпрандиального, перекрестного, двухпоследовательного, двухпериодного, парного и сбалансированного дизайна, путем сравнения между приемом 1 таблетки ивакафтора 150 мг, покрытой оболочкой, исследуемого препарата, Трилекса от Tuteur S.A.C.I.F.I.A., к 1 таблетке покрытой оболочкой ивакафтора 150 мг референтного препарата Калидеко® от Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.

*Дизайн исследования*: однократный прием 150 мг ивакафтора (1 таблетка, покрытая оболочкой) в постпрандиальных условиях у здоровых добровольцев обоих полов, перекрестный, парный и сбалансированный, проводился в двух последовательностях и двух периодах, с 7-дневным периодом отмывки.

На этапе набора было отобрано 46 добровольцев обоих полов, которые соответствовали всем критериям включения и не имели критериев исключения. В исследование было включено 28 добровольцев, закончили участие в исследовании 27 добровольцев, один доброволец выбыл по личным причинам.

*Исследуемый препарат (E)*:

Трилекса® Ивакафтор 150 мг таблетки покрытые оболочкой. Сертификат ANMAT №: 59.955. Произведено компанией: Vicrofer S.A.U. Santa Rosa 3676, Victoria, Province of Buenos Aires. Аргентина.

*Референтный препарат (R):*

Калидеко® Ивакафтор 150 мг таблетки, покрытые оболочкой. Произведено компанией: Вертекс Фармасьютикалс (Ирландия). Лимитед. Ирландия.

*Место проведения:*

● Клиническая стадия, амбулаторные визиты и госпитализации: Биоаналитическое подразделение Центра клинических исследований ДомингесЛаб С.Р.Л., Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

● Биоаналитический этап - доза Ивакафтора: Биоаналитическое подразделение Центра клинических исследований ДомингесЛаб С.Р.Л., Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

● Статистический этап: Статистический отдел Центра клинических исследований ДомингесЛаб С.Р.Л., Moussy 41, Парана, провинция Энтре-Риос, Аргентина.

*Этический комитет:* Независимый комитет по этике научных исследований Энтре-Риоса (CIEIER).

*Критерии включения в исследование:*

1. Добровольцы, которые поняли и подписали IC для участия в исследовании.
2. Здоровые добровольцы по данным собранного анамнеза, клинического осмотра, биохимических анализов и других дополнительных исследований, выполненных в соответствии с настоящим протоколом.
3. Пол: оба пола.
4. Возраст: от 18 до 55 лет.
5. Индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м<sup>2</sup>

*Критерии биоэквивалентности*

Биоэквивалентность определяли с помощью логарифмического преобразования фармакокинетических параметров AUC0-t, AUC0-и Cmax для ивакафтора для двух исследуемых препаратов. Анализировалось соотношение средних значений логарифмически преобразованных параметров (CmaxE/CmaxR и AUCE/AUCR) и определялся доверительный интервал. Пределы биоэквивалентности (0,80-1,25) для AUC0-t, AUC0- и Cmax для ивакафтора были установлены с помощью теста Шуирманна. Были приняты те статистические процедуры, которые не превышали уровень значимости 5% и относились к числу тех, которые имели наименьший риск ошибочно отвергнуть эквивалентность между препаратами. С помощью ANOVA было определено влияние последовательности и индивидуумов на AUC0-t, AUC0- , и Cmax для ивакафтора были проанализированы для каждого препарата.

#### *Оценка безопасности*

Оба препарата хорошо переносились, в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного побочного явления.

**Таблица 7. Усредненные ФК параметры (SD), соотношение E/R и 90 % ДИ.**

Параметр	Единицы	Исследуемый препарат	Референтный препарат	Соотношение е E/R	90%ДИ
<b>Cmax</b>	Нг/мл	905,22(259,28)	853,54 (267,12)	107,78	100,80-115,24
<b>AUC 0-T</b>	Нг/мл/ч	10417,77(3254,79)	9704,20 (2864,90)	107,62	101,35-114,28
<b>AUC 0-∞</b>	Нг/мл/ч	11203,32(3918,01)	10434,41(3451,99)	107,57	101,14-114,41
<b>Tmax</b>	h	5,00 (0,93)	4,83 (1,45)	-	-
<b>Ke</b>	h <sup>-1</sup>	0,0635 (0,0153)	0,0643 (0,0170)	-	-
<b>T 1/2</b>	h	11,61 (3,07)	11,59 (3,34)	-	-

**Заключение:** на основании анализа результатов, полученных в настоящем исследовании биоэквивалентности, сделан вывод о том, что препарат Ивакафтор 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой, компании Tuteur S.A .C.I.F.I.A. биоэквивалентен

референтному Ивакафтор 150 мг таблетки, покрытые оболочкой, производства компании Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited, в постпрандиальных условиях по параметрам C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> и для 90% доверительного интервала, поскольку эти значения находятся в пределах, установленных для биоэквивалентности (80,00 - 125,00 %).

#### ***IV. Оценка эффективности и безопасности препарата «Трилекса» по данным исследований реальной клинической практики***

*IV.1 Результаты Научно-Исследовательской Работы «Ведение пациентов, получающих патогенетическую терапию препаратом Трилекса® в условиях российской рутинной клинической практики» [19]*

В 2023 г. в рамках темы Научно-исследовательской работы (НИР) PRCS/1022-1, проведенной в ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства» Красовским С.Н. и соавт. Были получены данные о клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата Трилекса®. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (протокол заседания № 01-23 от 20.02.23).

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности генерического препарата ELX /TEZ / IVA + IVA у взрослых пациентов с МВ в реальной клинической практике.

В НИР были включены пациенты с МВ (n = 11).

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в НИР и сбор информации медицинского характера;
- возраст от 18 лет;
- документированный диагноз МВ и документальное подтверждение наличия в генотипе хотя бы одной мутации F508del или хотя бы одной из патогенных вариантов гена CFTR, который реагирует на лечение препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA.

В НИР были включены пациенты с диагнозом МВ, установленным в условиях рутинной клинической практики в соответствии с клиническими рекомендациями, у которых в генотипе выявлен вариант F508del или хотя бы одного из патогенных вариантов гена CFTR, который внесен в список вариантов, отвечающих на применение препарата, содержащего тройную фиксированную комбинацию ELX / TEZ /IVA + IVA. Всем пациентам таргетная терапия исследуемым генерическим лекарственным препаратом назначена по решению врачебной комиссии согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 880н (п. 2.4.2). Полностью завершили исследование пациенты (n = 8), выполнившие все 5 визитов в соответствии с протоколом, 3 пациента исключены из исследования на разных этапах по административным причинам (переход на терапию другим таргетным препаратом). При статистической обработке были учтены данные только для проведенных визитов.

Организация исследования подразумевала 5 плановых визитов: до старта терапии (визиты 0-1), через 1 месяц (визит 2), 3 месяца (визит 3) и 6 месяцев (визит 4) от ее начала, соответственно.

На момент включения в исследование пациентам была назначена таргетная терапия тройной фиксированной комбинацией в дозировке элексакафтор 100 мг + тезакафтор 50 мг+ ивакафтор 75 мг – по 2 таблетки утром и ивакафтор 150 мг по 1 таблетке вечером.

Среди 11 пациентов, включенных в исследование, 5 были с генотипом F508del/F508del и 4 пациента, гетерозиготных по F508del: F508del/D579Y, F508del/3849+10kbC>T, F508del/574delA, F508del/4025delG; 2 – с другими патогенными генетическими вариантами, не содержащими F508del: E92K/R1066C, 394delTT/W1282R, отвечающими на применение генерического препарата ELX / TEZ /IVA + IVA. Микробиологический профиль дыхательных путей у 6 пациентов с хронической инфекцией был представлен *Pseudomonas aeruginosa* (у 4 из них –совместно с *Staphylococcus aureus*, у 1 – *Achromobacter* spp.), у 3 пациентов доминировала *Burkholderia cepacia* complex; 2

пациентов были инфицированы *S. aureus*.

Возраст пациентов, включенных в НИР, составлял 18–46 лет (средний возраст – 27,6 ± 8,7 года; Ме возраста – 26,0 (15,0) лет). Рост пациентов составлял 159–178 см (в среднем 168 ± 7 см); средняя МТ – 52,1 ± 11,6 кг. МТ пациентов на момент включения в НИР различалась от 40 до 84 кг; индекс МТ (ИМТ) – от 15,6 до 26,5 кг / м<sup>2</sup> (в среднем – 18,3 ± 2,9 кг / м<sup>2</sup>; Ме – 17,8 (2,1) кг / м<sup>2</sup>). Значения потового теста до старта терапии колебались от 104 до 165 ммоль / л (в среднем – 122 ± 17 ммоль / л; Ме – 121 (13) ммоль/л).

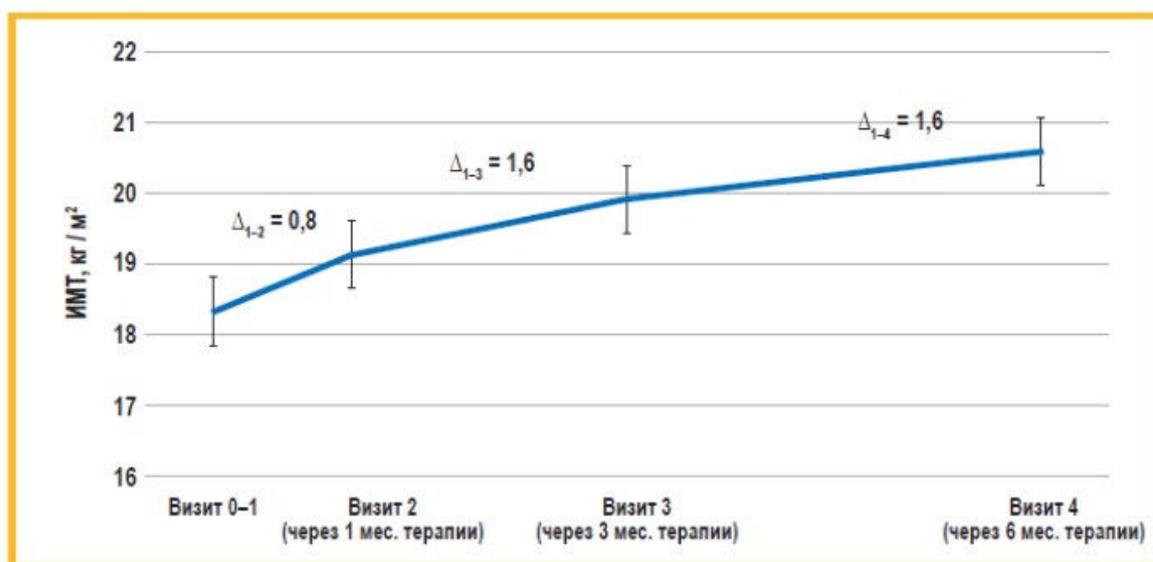
Объем откашливаемой мокроты до старта терапии различался довольно значительно – от 20 до 150 мл (Ме – 54,5 ± 44,1 мл). Уровень SpO<sub>2</sub> колебался от 90 до 96 % (Ме – 94,0 (1,0)). Оценка одышки по MRC также различалась и до старта лечения колебалась от 1 до 4 баллов. Показатели респираторной функции до начала лечения характеризовались снижением объемных и скоростных показателей. Минимальные показатели ОФВ<sub>1</sub> составили 23 %долж., максимальные – 83,0 %долж. (Ме – 46,2 ± 23,6 %долж.). Показатели ФЖЕЛ также различались от 35,8 до 100,0 % (в среднем – 72,4 (21,7) %долж.). Индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ, %) колебался, составив 26–72,7 % (в среднем – 53,2 ± 17,3 %; Ме – 56,0 (34,4) %). Количество курсов антибактериальной терапии в связи с развитием обострений у пациентов в течение 6 мес. до начала терапии составляло от 2 до 4 (Ме – 2,7 (2)).

На фоне проводимого лечения был отмечен прирост массы тела по сравнению с исходными показателями. На визите 2 средняя масса тела составляла 54,3 ± 12,5 кг, при этом прирост по сравнению с визитом 0–1 составил 2,2 ± 1,8 кг, соответствующие показатели ИМТ на визите 2 составляли 19,1 ± 3,2 кг / м<sup>2</sup>, Ме – 18,5 (1,5) кг / м<sup>2</sup>, а прирост по сравнению с визитом 0–1 – 4,3 ± 3,4 %исх., Ме – 2,2 (4,3) %, абсолютный прирост – 0,8 ± 0,6 кг / м<sup>2</sup>, Ме – 0,4 (0,7) кг / м<sup>2</sup>.

Увеличение массы тела по сравнению с исходными показателями на визите 3 достигло среднего значения 56,5 ± 13,9 кг, прирост по сравнению с визитом 0–1 составил 4,5 ± 3,5 кг.

Показатели ИМТ на визите 3 составляли  $19,9 \pm 3,6$  кг / м<sup>2</sup>, Me – 19,0 (1,2) кг / м<sup>2</sup>, его относительный прирост по сравнению с начальным визитом –  $8,4 \pm 5,7$  %исх., Me – 8,2 (7,1)%, абсолютный прирост –  $1,57 \pm 1,17$  кг / м<sup>2</sup>, Me – 1,4 (1,3) кг / м<sup>2</sup>. На визите 4 увеличение массы тела по сравнению с исходными данными составляло до  $56,7 \pm 14,0$  кг, прирост массы тела по сравнению с визитом 0–1 –  $4,6 \pm 3,8$  кг. Средний показатель ИМТ на визите 4 составлял  $20,0 \pm 3,7$  кг / м<sup>2</sup>, Me – 19,2 (1,1) кг / м<sup>2</sup>, относительный прирост по сравнению с визитом 0–1 составлял  $8,7 \pm 6,7$  %, Me – 7,1 (7,1) %, абсолютный прирост –  $1,6 \pm 1,3$  кг / м<sup>2</sup>, Me – 1,2 (0) кг / м<sup>2</sup> %исх. (рис 2).

**Рисунок 2. Динамика индекса массы тела на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор +ивакафтор:**



Динамика показателей потового теста представлена следующим образом:

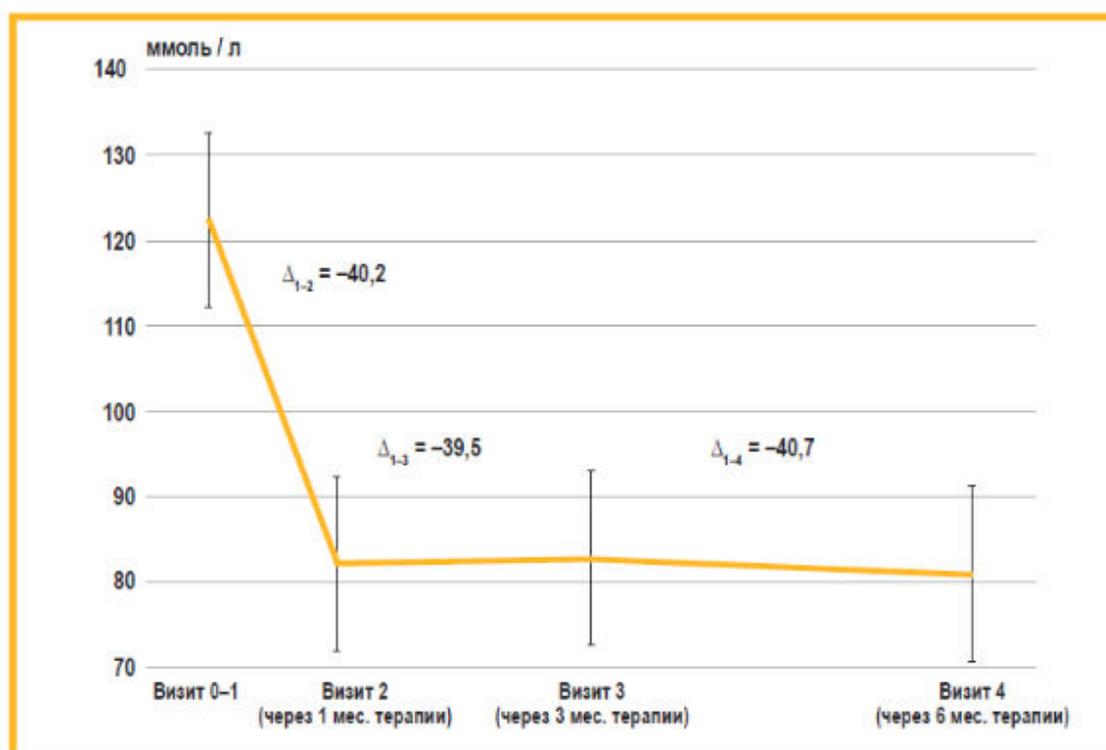
- средние показатели потового теста на визите 2 –  $82,2 \pm 19,1$  ммоль / л, Me – 80,0 (24,0) ммоль / л;
- абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 –  $40,2 \pm 21,5$  ммоль / л, Me – 41 (37) ммоль / л;
- относительное снижение –  $32,4 \pm 15,3$  %, Me – 36,0 (23,0) %.

Аналогичные показатели потового теста на визите 3 составляли  $82,9 \pm 17,7$  ммоль / л, Me – 85,0 (21) ммоль / л. Абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 составило 39,5

$\pm 22,9$  ммоль / л, Me – 41 (33) ммоль / л, а относительное снижение по сравнению с исходными данными до старта лечения в среднем –  $31,5 \pm 15,7$  %, Me – 32,5 (30,8) %.

Средние показатели потового теста на визите 4 составляли  $81,6 \pm 15,7$  ммоль / л, Me – 83 (20) ммоль / л, причем абсолютное снижение по сравнению с визитом 0–1 составило  $40,7 \pm 25,3$  ммоль / л, Me – 35(32) ммоль / л, в то время как относительное снижение составило  $32,1 \pm 15,3$  %, Me – 28,4 (23) %. (рис 3).

**Рисунок 3. Динамика показателя потового теста (ммоль / л) на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор**



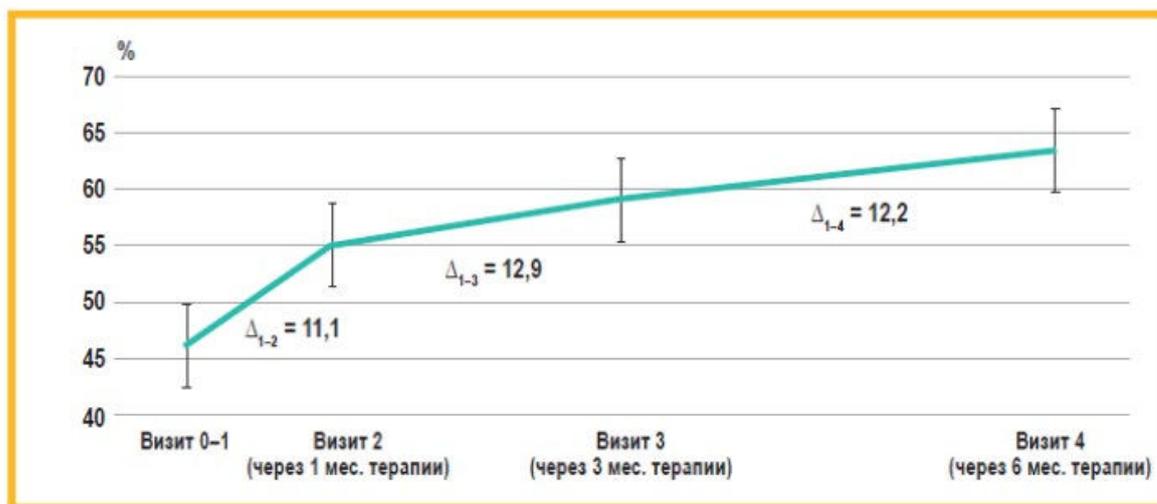
Динамика показателей спирометрии распределена следующим образом:

- средние значения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на визите 2 –  $57,4 \pm 24,9$  %долж., Me – 46,0 (49,9) %долж.;
- относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии –  $30,2 \pm 27,9$  %долж. (Me – 27,4 (17,0));
- абсолютное увеличение ОФВ1 на визите 2 по сравнению с визитом 0–1 –  $11,1 \pm 7,4$  %, Me – 8,4 (12,8) %.

Средние значения показателя ОФВ1 на визите 3 составляли  $59,2 \pm 24,3$  %долж., Ме – 24,3 (46,5) %долж., относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии –  $35,5 \pm 27,3$  %долж. (Ме – 46,7 (46,5) %долж.). Абсолютное увеличение ОФВ1 на визите 3 по сравнению с визитом 0–1 –  $12,9 \pm 8,1$  %, Ме – 11,2 (11,2) %.

Средние значения показателя ОФВ1 на визите 4 составляли  $58,5 \pm 23,3$  %долж., Ме – 47,4 (11,4) %долж., относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 до старта терапии –  $34,7 \pm 28,4$  %долж. (Ме – 31,5 (7,1) %долж.). Абсолютное увеличение ОФВ1 на визите 4 по сравнению с визитом 0–1 –  $12,2 \pm 7,6$  %, Ме – 11,6 (4,8) %.

**Рисунок 4. Динамика усредненного показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор**



Средние значения показателя ФЖЕЛ на визите 2 составляли  $88,2 \pm 20,4$  %долж., относительное увеличение ФЖЕЛ по сравнению с данными до старта терапии –  $15,8 \pm 10,2$  %.

На визитах 3 и 4 средние значения показателя ФЖЕЛ составляли  $89,6 \pm 17,8$  и  $88,7 \pm 15,9$  % соответственно, при этом относительное увеличение ФЖЕЛ на визите 3 относительно стартовых данных составило  $17,2 \pm 10,9$  %долж., а на визите 4 –  $16,3 \pm 10,0$  %.

Средние значения чувствительного показателя к наличию или отсутствию ухудшения проходимости дыхательных путей пациента – индекса Тиффно – на визите 2 составляли  $58,1 \pm 17,3$  %, относительное увеличение показателя по сравнению с данными визита 0–1 –  $3,9 \pm 10,4$  %.

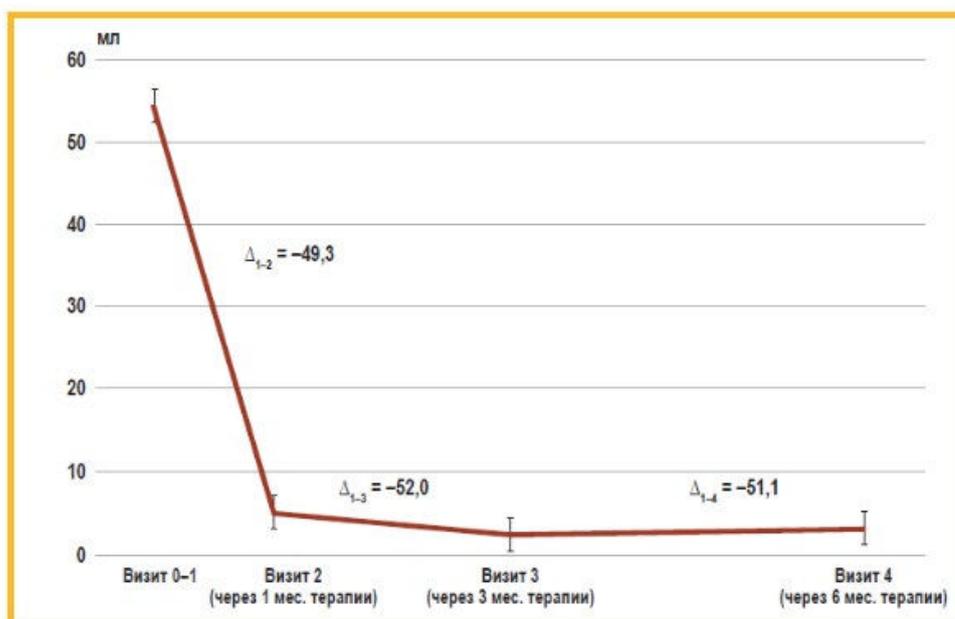
Средние значения индекса Тиффно на визите 3 составляли  $59,9 \pm 17,7$  %, относительное увеличение по сравнению с визитом 0–1 –  $7,5 \pm 10,9$  %.

На визите 4 средние значения индекса Тиффно составляли  $59,4 \pm 16,5$  %, а относительное увеличение показателя по сравнению с данными до начала терапии –  $7,4 \pm 12,5$ %. Положительная динамика показателей спирометрии сопровождалась и уменьшением количества отделяемой мокроты.

Наблюдался общий тренд к снижению и стабилизации объема мокроты в течение терапии, при этом наиболее значимая разница наблюдалась спустя 1 мес. после начала терапии. Так, средние значения показателя объема мокроты на визите 2 составляли  $5,2 \pm 5,3$  мл, Ме – 5,0 (10) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –  $85,2 \pm 18,8$  %, Ме – 93,3 (25), абсолютное снижение –  $49,3 \pm 44,6$  мл, Ме – 30,0 (40,5) мл. Средние значения показателя объема мокроты на визите 3 составляли  $2,5 \pm 2,5$  мл, Ме – 3,0 (10,0) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –  $93,5 \pm 8,4$  %, Ме – 96,7 (12,5) %, абсолютное снижение –  $52,0 \pm 43,9$  мл, Ме – 35,0 (30,0) мл.

Средние значения показателя объема мокроты на визите 4 составляли  $3,5 \pm 3,9$  мл, Ме – 3,0 (5) мл, относительное снижение количества мокроты по сравнению с данными визита 0–1 (до старта терапии) –  $90,2 \pm 12,7$  %, Ме – 96,7 (12,5) %, абсолютное снижение –  $51,1 \pm 44,7$  мл, Ме – 30,0 (30,7) мл. (рис. 5).

***Рисунок 5. Динамика усредненного показателя объема мокроты (мл) на фоне таргетной терапии генерическим препаратом элексакафтор /тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор***



Me SpO<sub>2</sub> на визитах 2, 3 и 4 составила 96 (2), 97 (2), 98 (2), а показатели одышки по шкале MRC – 0 (1), 0 (0), 0 (1) соответственно. Бронхолегочные обострения практически не наблюдались: Me частоты бронхолегочных обострений за весь период терапии составила 0 (1).

Как следует из представленных данных, на фоне таргетной терапии генерическим препаратом ELX /TEZ / IVA + IVA отмечалось значимое улучшение не только показателей спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, индекса Тиффно) и потового теста, но и оценки одышки по шкале MRC (в баллах), SpO<sub>2</sub> и количества отделяемой мокроты.

**Заключение:** при применении таргетной терапии с использованием фиксированной тройной комбинации потенциатора и корректоров CFTR – генерического препарата ELX / TEZ / IVA + IVA (Трилекса®) у пациентов с документированным МВ, подтвержденным результатами генетического анализа продемонстрированы выраженные положительные эффекты в отношении показателей дыхательной функции, потового теста, нутритивного статуса. Лекарственный препарат хорошо переносится, отмечается клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения ежедневной переносимости физической нагрузки, увеличения МТ.

Таким образом, по результатам НИР на небольшой выборке взрослых пациентов с МВ продемонстрированы клиничко-функциональная эффективность и безопасность в течение 6 мес. терапии генерическим препаратом ELX / TEZ / IVA + IVA (Трилекса®).

Необходимо отметить, что полученные в настоящем исследовании данные согласуются с таковыми, представленными в отечественном исследовании, по оценке эффективности и безопасности препарата Трикафта [19;20].

#### ***IV.1 Результаты промежуточного отчета по применению таргетной терапии препаратом Трилекса у взрослых пациентов в реальной клинической практики Казахстана (Приложение 1)***

Проанализирована эффективность 4-5 месячной терапии препаратом «Трилекса» у 8 пациентов с муковисцидозом в возрасте 18-36 лет. Старт терапии в марте 2023г. Установлено, что 100% пациентов прибавили в весе на 10 и более %, в среднем на 11,5 от исходного. Прирост периферической сатурации (процентного насыщения кислородом) у 100% пациентов составил 5-7% от исходного; у 62% пациентов наблюдалось уменьшение частоты инфекционных обострений; уменьшение выраженности симптомов (кашель, мокрота, одышка) – у 100% пациентов; у 42% пациентов наблюдалась нормализация хлоридов пота, снижение – у 42%. В отношении безопасности, на терапии препаратом «Трилекса» у 2-х пациентов наблюдались кожные проявления, которые были купированы через 3-5 дней и не потребовали отмены препарата. Отказов от терапии не было.

Таким образом, было установлено, что препарат «Трилекса» показал эффективность и безопасность у всех пациентов с МВ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1) Shteinberg, Michal, Iram J Haq, Deepika Polineni, и Jane C Davies. «Cystic Fibrosis». *The Lancet* 397, вып. 10290 (июнь 2021 г.): 2195–2211.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32542-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32542-3);
- 2) Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. /Под редакцией А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, Н.А. Ильенкова, В.В. Чикунов. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024, 68 с;
- 3) Turcios, Nelson L. «Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview». *Respiratory Care* 65, вып. 2 (февраль 2020 г.): 233–51.  
<https://doi.org/10.4187/respcare.06697>;
- 4) Zaher, Anas, Jude ElSaygh, Dalal ElSORI, Hassan ElSaygh, и Abdulsabar Sanni. «A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy». *Cureus*, 3 июль 2021 г.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.16144>;
- 5) Гембицкая, Т. Е., & Черменский, А. Г. (2011). Патофизиологические дефекты ионного транспорта эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом и пути их коррекции. *Практическая пульмонология*, (4), 35-39;
- 6) [https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history);
- 7) Veit, Gudion, Radu G. Avramescu, Annette N. Chiang, Scott A. Houck, Zhiwei Cai, Kathryn W. Peters, Jeong S. Hong, и др. «From CFTR Biology toward Combinatorial Pharmacotherapy: Expanded Classification of Cystic Fibrosis Mutations». Под редакцией David G. Drubin. *Molecular Biology of the Cell* 27, вып. 3 (февраль 2016 г.): 424–33.  
<https://doi.org/10.1091/mbc.e14-04-0935>;
- 8) <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>;
- 9) De Boeck, K., A. Zolin, H. Cuppens, H.V. Olesen, и L. Viviani. «The Relative

- Frequency of CFTR Mutation Classes in European Patients with Cystic Fibrosis». *Journal of Cystic Fibrosis* 13, вып. 4 (июль 2014 г.): 403–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.12.003>;
- 10) Chagay, N. B., G. Ya. Khayt, T. M. Vdovina, и А. А. Shaforost. «Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (Review)». *Problems of Endocrinology* 67, вып. 2 (18 май 2021 г.): 28–39. <https://doi.org/10.14341/probl12694>;
- 11) Kutsev, S. I., V. L. Izhevskaya, и Е. I. Kondratyeva. «Targeted therapy for cystic fibrosis». *PULMONOLOGIYA* 31, вып. 2 (11 апрель 2021 г.): 226–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>;
- 12) Справочник MSD. Beryl J. Rosenstein, Johns Hopkins University School of Medicine. Пересмотр: август 2021. Муковисцидоз (русс. яз.).
- 13) Middleton, Peter G., Marcus A. Mall, Pavel Dřevínek, Larry C. Lands, Edward F. McKone, Deepika Polineni, Bonnie W. Ramsey, и др. «Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele». *New England Journal of Medicine* 381, вып. 19 (7 ноябрь 2019 г.): 1809–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>.
- 14) Patel, Sheylan D., Taylor R. Bono, Steven M. Rowe, и George M. Solomon. «CFTR Targeted Therapies: Recent Advances in Cystic Fibrosis and Possibilities in Other Diseases of the Airways». *European Respiratory Review* 29, вып. 156 (30 июнь 2020 г.): 190068. <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2019>;
- 15) Amelina, Elena L., Stanislav A. Krasovskiy, Galina L. Shumkova, и Natal'ya A. Krylova. «Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype». *Russian Pulmonology* 29, вып. 2 (1 июль 2019 г.): 235–38. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>;
- 16) Bell, Scott C, Marcus A Mall, Hector Gutierrez, Milan Macek, Susan Madge, Jane C Davies, Pierre-Régis Burgel, и др. «The Future of Cystic Fibrosis Care: A Global Perspective». *The Lancet Respiratory Medicine* 8, вып. 1 (январь 2020 г.): 65–124.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6);

17) Lopez, Andrea, Conor Daly, Gabriela Vega-Hernandez, Gordon MacGregor, и Jaime L. Rubin. «Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Projected Survival and Long-Term Health Outcomes in People with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del». *Journal of Cystic Fibrosis* 22, вып. 4 (июль 2023 г.): 607–14. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.004>;

18) Taylor-Cousar, Jennifer L., Marcus A. Mall, Bonnie W. Ramsey, Edward F. McKone, Elizabeth Tullis, Gautham Marigowda, Charlotte M. McKee, и др. «Clinical Development of Triple-Combination CFTR Modulators for Cystic Fibrosis Patients with One or Two *F508del* Alleles». *ERJ Open Research* 5, вып. 2 (апрель 2019 г.): 00082–02019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00082-2019>;

19) Красовский С.А., Кагазежев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор+ ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791;

20) Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197;



«Қазақстан Республикасының  
Тыныс Алу Аппаратын  
Специалистерінің  
Қазақстан Ассоциациясы»

Қарашы Қызылорда  
01000, Мағжан Ғапарұлы  
Ахметов көшесі, 28А  
СІП 11044000096  
Тел: +7 707 522 96 79  
e-mail: assrmd@yandex.kz

«Association of Specialists of  
Respiratory Medicine of the  
Republic of Kazakhstan»

Қарашы Қызылорда  
01000, Мағжан Ғапарұлы  
Ахметов көшесі, 28А  
СІП 11044000096  
Тел: +7 707 522 96 79  
e-mail: assrmd@yandex.kz

«Association of Specialists of  
Respiratory Medicine of the  
Republic of Kazakhstan»

Қарашы Қызылорда  
01000, Мағжан Ғапарұлы  
Ахметов көшесі, 28А  
СІП 11044000096  
Тел: +7 707 522 96 79  
e-mail: assrmd@yandex.kz

№: N 20/01-21.04.2022

В Фонд «Қазақстан Халқына»  
от врача пульмонологии,  
Председателя АСРМ  
Мукитовой Н.Ю.

### ОТЧЕТ (пронеску точкой)

По применению таргетной терапии у пациентов с Муковисцидозом (взрослые)

Всего получают таргетную терапию 11 пациентов: «Трилекс» - 8, «Лумина» - 3 пациента.  
Возраст пациентов от 18 до 36 лет,  
Старт терапии апрель 2022г.

#### Результаты терапии (4-5 месяцев терапии):

##### Препарат «Трилекс» (8 пациентов):

- прибавка веса - 100% пациентов - на 10% и более, в среднем 11,3% от исходного;
- периферическая сатурация (процентное насыщение крови кислородом) - прорвет у 100% пациентов на 5-7% от исходного;
- уменьшение частоты инфекционных обострений - 52% пациентов;
- уменьшение выраженности симптомов (кашель, мокрота, одышка) - у 100% пациентов;
- увеличение физической активности - у 100% пациентов;
- хлориды ната: пармитазия - у 42% пациентов, синегемия - у 42% пациентов.
  - ✓ Побочные эффекты терапии - 2 пациента (25,0%) возникло проявление, купированы через 5-5 дней, не потребовалась отмена терапии
  - ✓ Ослабов от терапии - нет

##### Препарат «Лумина» (3 пациента):

- прибавка веса - 1 пациент (33%) - на 5% от исходного;
- периферическая сатурация - прорвет у 1 пациента (33%) на 3% от исходного;
- частота инфекционных обострений - не изменилась;
- выраженность симптомов (кашель, мокрота, одышка) - не изменилась;
- физическая активность - не изменилась;
- хлориды ната: без диспепсии у всех пациентов.
  - ✓ Побочные эффекты - 2 пациента (66,0%) возникло проявление, купированы через 3-4 дня, не потребовалась отмена терапии

#### Выводы:

- Препарат «Трилекс» показал эффективность и безопасность у всех пациентов
- Препарат «Лумина» не достаточно эффективен, но высока безопасность

000161

**Рекомендации:**

- приложить сериюку у всех пациентов, поступивших «Трилексис»
- у пациентов, получавших препарат «Лумина» произвести замоту по «Трилексис»

Получены отзывы от пациентов (прилагается)

Врач-пульмонолог,

Доктор медицинских наук, профессор

Мукитова Н.Ю.

