

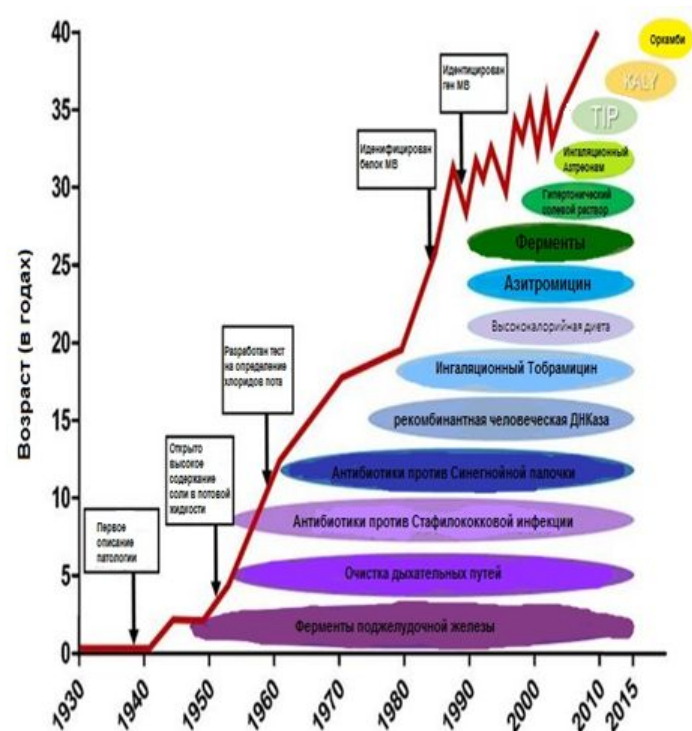
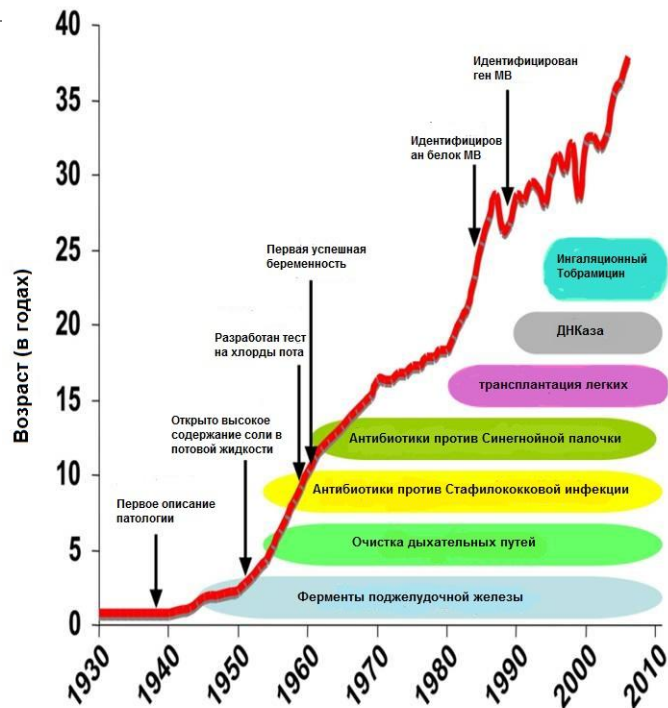
# Таргетная терапия при муковисцидозе

---

Кондратьева Е.И. - заведующая отделом муковисцидоза  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика  
Н.П. Бочкова»

15 октября 2021 года

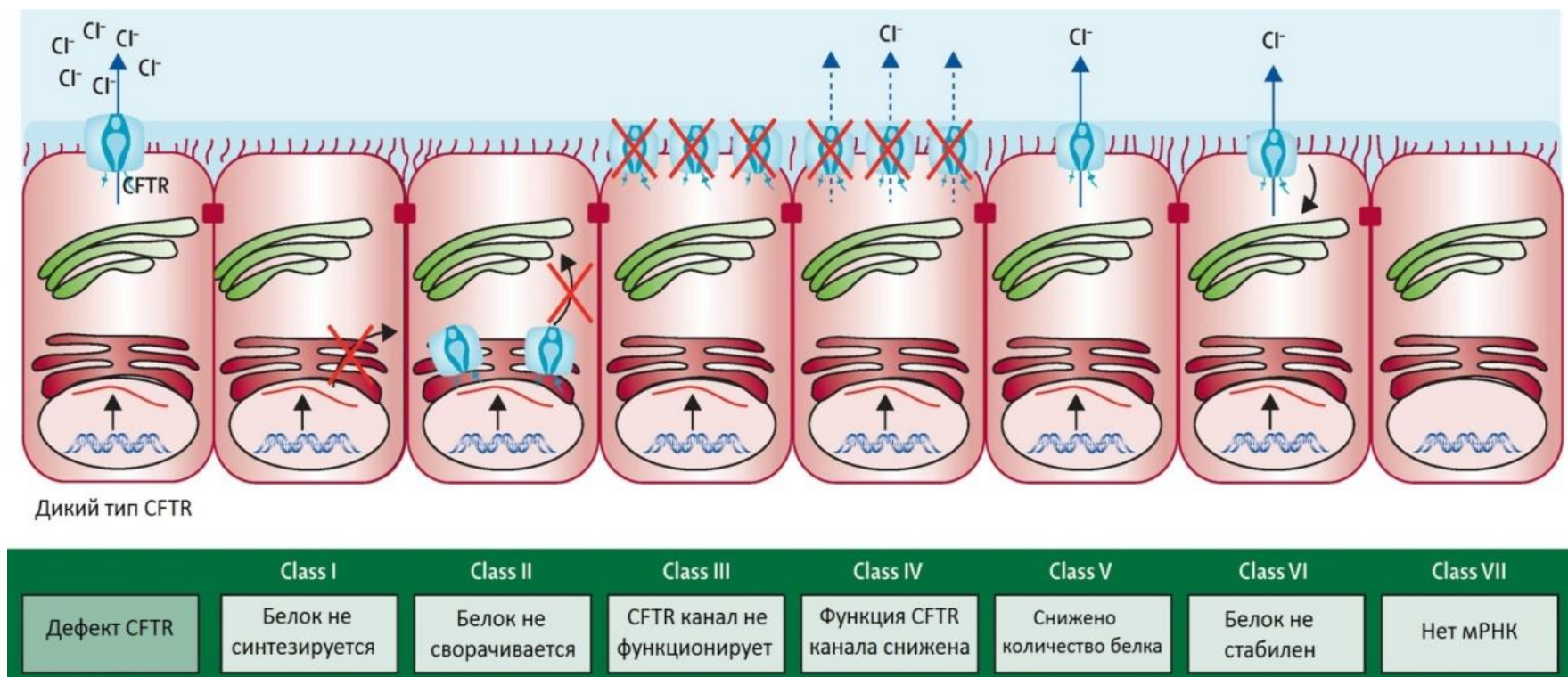
# Вклад изменений терапии в продолжительность жизни больных<sup>[1]</sup>



Литература

1.Lopes-Pacheco M CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. Frontiers in Pharmacology 2016; 7: 275, с изменениями

# Классы мутаций гена *CFTR* [1,2]



## Литература :

De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta

Paediatr. 2020; 109(5): 893– 899. DOI: [10.1111/apa.15155](https://doi.org/10.1111/apa.15155)

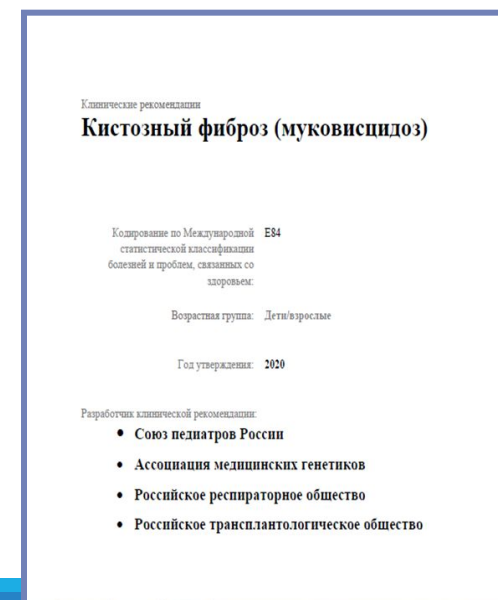
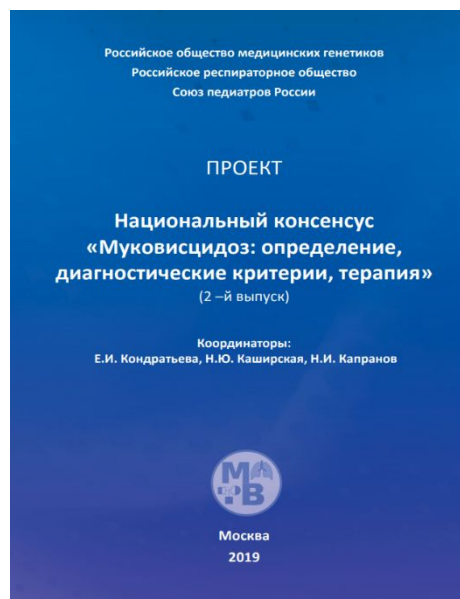
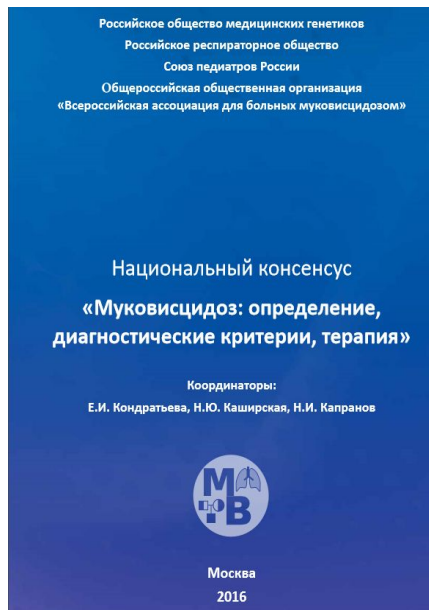
De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. Acta

Paediatr. 2020; 109(5): 893– 899. DOI: [10.1111/apa.15155](https://doi.org/10.1111/apa.15155).

Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. Front. Pharmacol.

2016; 7: 275. DOI: [10.3389/fphar.2016.00275](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275).

# Новые рекомендации по диагностике и терапии муковисцидоза



# Таргетная терапия ( консенсус- 2019 и клинические рекомендации 2021 )

Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами

1. Препараты для носителей генетического варианта I класса, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации
2. Препараты для носителей генетического варианта II класса и наиболее часто встречающейся мутации F508del.
3. Препараты для носителей «мягких» генетических вариантов.
4. Препараты, работающие при всех классах генетических вариантов (усилители).

Различают также препараты в зависимости от точки их приложения:

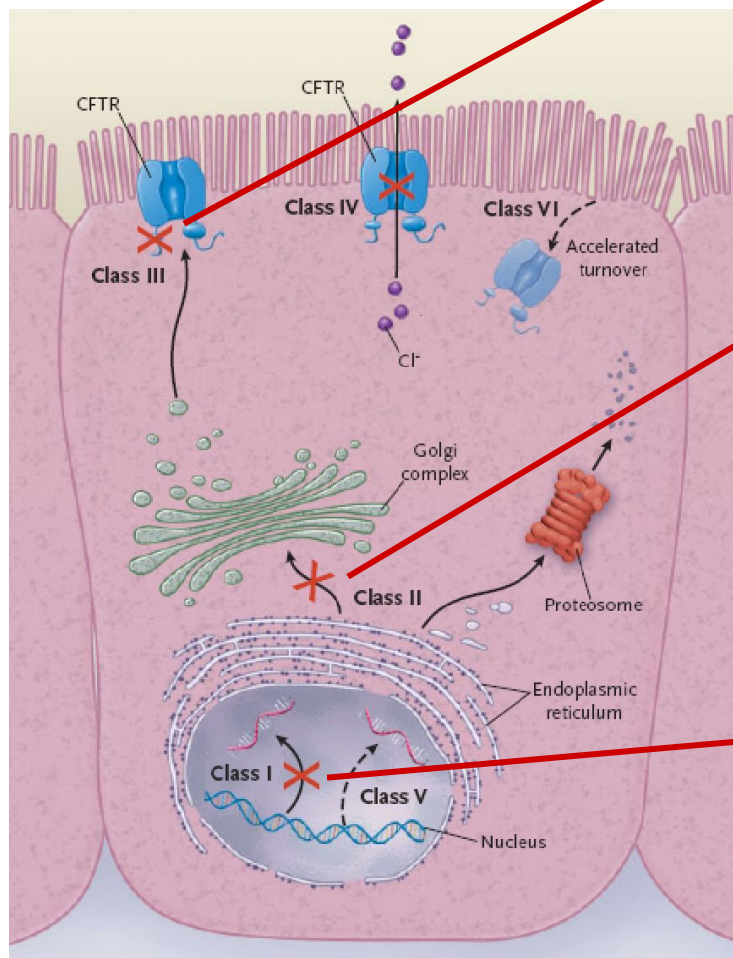
**потенциаторы CFTR** (восстанавливают функцию ионного канала),

**корректоры CFTR** (улучшают фолдинг), препараты со свойствами модуляторов и потенциаторов,

**усилители** (увеличивают количества белка CFTR),

**стабилизаторы** (улучшают стабильность CFTR и снижают деградацию).

# CFTR - модуляторы

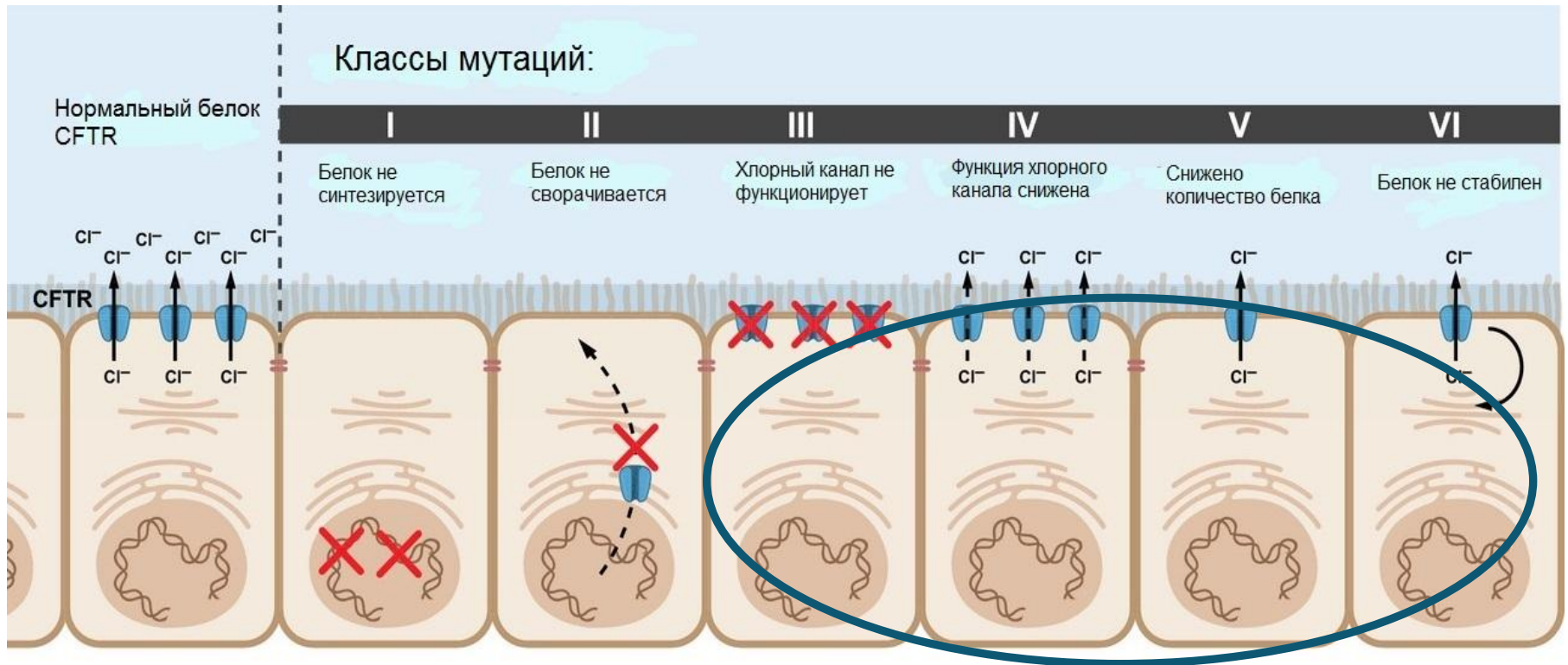


**Потенциаторы** – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов) - **Генистин; (VX-770)**.

**Корректоры** – лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса) - **4-фенилбутират/генистин; аналог силденафила-КМ11060; куркумин; VX-809**.

Вещества, способствующие «**прочитыванию**» **СТОП-КОДОНОВ** в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка, используются при лечении пациентов, имеющих нонсенс-мутации (мутации I класса). – **(PTC124)**.

# Модуляторы мутаций III и VI классов гена *CFTR* [1]



**Потенциаторы** – мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов) – **Генистин (VX-770)**.

# Потенциатор -ивакафтор - VX-770



✓ Первый препарат, получивший одобрение FDA (**январь 2012**). Показан больным муковисцидозом, старше 6 лет, имеющим мутацию G551D

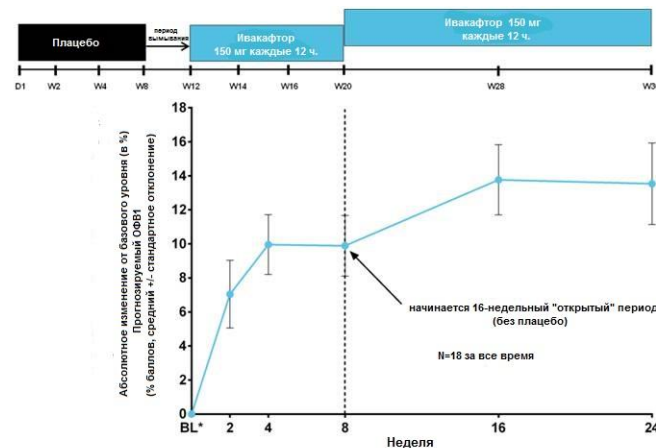
✓ **18 марта 2015** года одобрен FDA для лечения детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 2 до 5 лет, имеющих одну из **38 мутаций**: E56K, G178R, S549R, S977F, F1074L, 2789+5G→A, P67L, E193K, G551D, F1052V, D1152H, 3272-26A→G, R74W, L206W, G551S, K1060T, G1244E, 3849+10kbC→T, D110E, R347H, D579G, A1067T, S1251N, D110H, R352Q, 711+3A→G, G1069R, S1255P, R117C, A455E, E831X, R1070Q, D1270N, R117H, S549N, S945L, R1070W, G1349D

- ✓ Разработана специальная форма для детей в виде гранул (50мг и 75мг), которые могут смешиваться с мягкой пищей или жидкостями
- ✓ С мая 2019 используется для лечения пациентов в возрасте **от 4 месяцев** и старше, с одной из 10 мутаций в гене CFTR (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D или R117H).



# Эффект потенциатора CFTR ивакафтора у пациентов с другими генотипами, связанными с нарушением проводимости (не G551D)...

- **Часть 1:** 8 недель терапии Калидеко значительно улучшают функцию легких ( $FEV_1$ ), ИМТ, снижают хлориды пота, улучшают самочувствие по данным опросника пациентов
- **Часть 2:** Положительная динамика была отмечена и далее, в течение 24 недель по приросту функции легких ( $ОФВ_1$ ) до 13% (n=18)
- **Заключение:** у пациентов с не-G551D-CFTR gating-мутацией (G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, and G1349D), терапия Калидеко приводит к значительному и устойчивому улучшению  $ОФВ_1$
- Результаты безопасности и переносимости на протяжении 24 недель соотносятся с результатами Части 1



Наблюдаемые (необработанные) средние изменения от базового  $ОФВ_1$  отображаются в каждый момент времени.

# Патогенетическая терапия

## Мутации II класса

### МЕХАНИЗМ

Нарушение созревания и транспорта белка

**F508del**, N1303K, I507del, S549I, S549R, E56K, P67L, E92K, L206W, V232D, H1054D, G1061R, L1065P, Q1071P, L1077P, H139R, R258G, S945L

### ПЕРСПЕКТИВА ТЕРАПИИ

- **Корректоры** – позволяют мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на мембране

**VX-809 (лумакафтор)**

**VX-661 (тезакафтор)**

**VX-445 (елексафтор)**

помогает дефектным каналам F508del-CFTR встраиваться в мембрану

- **Корректоры + потенциаторы** (Оркамби, Симдеко (симкеви, Европа), Трикафта (кафтрио, август 2020, Европа))

# 3D-изображение белка

Последовательность CFTR:

Нуклеотид	ATC	ATC	CTT	GGT	GTT
Аминокислота	Ile	Ile	Phe	Gly	Val
	506		508		510

Удалены при  $\Delta F508$

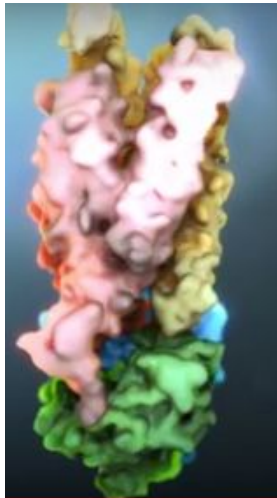
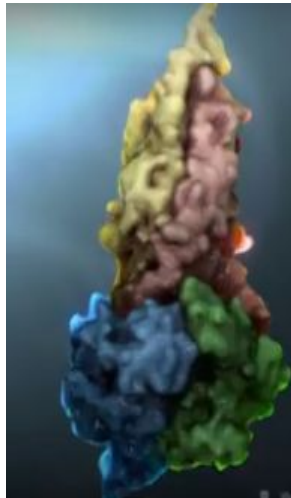
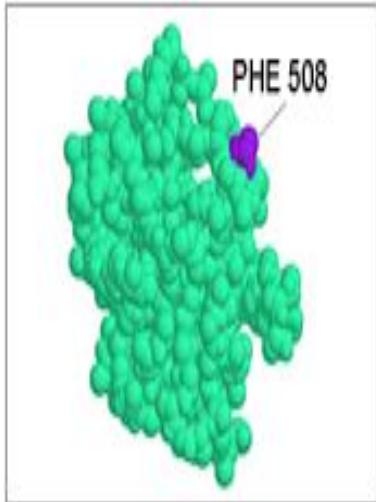
Последовательность CFTR при мутации  $\Delta F508$ :

Нуклеотид	ATC	ATT	GGT	GTT
Аминокислота	Ile	Ile	Gly	Val
	506			

- Частота мутации F508 del – около - 70 %
- В регистре РФ (2017) – 52,81%, [1]
- Гомозиготы F508 del – 29,6% [1]
- Люди, гомозиготные по мутации F508 del, как правило, имеют самые тяжелые симптомы муковисцидоза.
- Белок CFTR при наличии мутации F508del (выпадает фенилаланин) не достигает клеточной мембраны за счет нарушения фолдинга

Фолдинг белка (укладка белка (*fold*ing)) - процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную третичную структуру.

Нарушает баланс ионов натрия и хлора, необходимый для поддержания нормального тонкого состояния слизи, которая легко удаляется ресничками эпителия. Дисбаланс ионов натрия и хлорида создает толстый слой слизи, который нельзя удалить ресничками и он становится ловушкой для бактерий, что приводит к хроническим инфекциям.



## Литература

1. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капанова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 68 с.

# 2 модулятор (1 корректор)- лумакафтор

2 –й препарат таргетной терапии lumacaftor / ivacaftor

FDA впервые одобрило lumacaftor / ivacaftor в 2015 году для людей с МВ в возрасте 12 лет и старше, у которых есть **две копии мутации F508del**

В 2016 году с 6 лет

В 2019 с 2 лет

В декабре 2020 зарегистрирован в РФ.

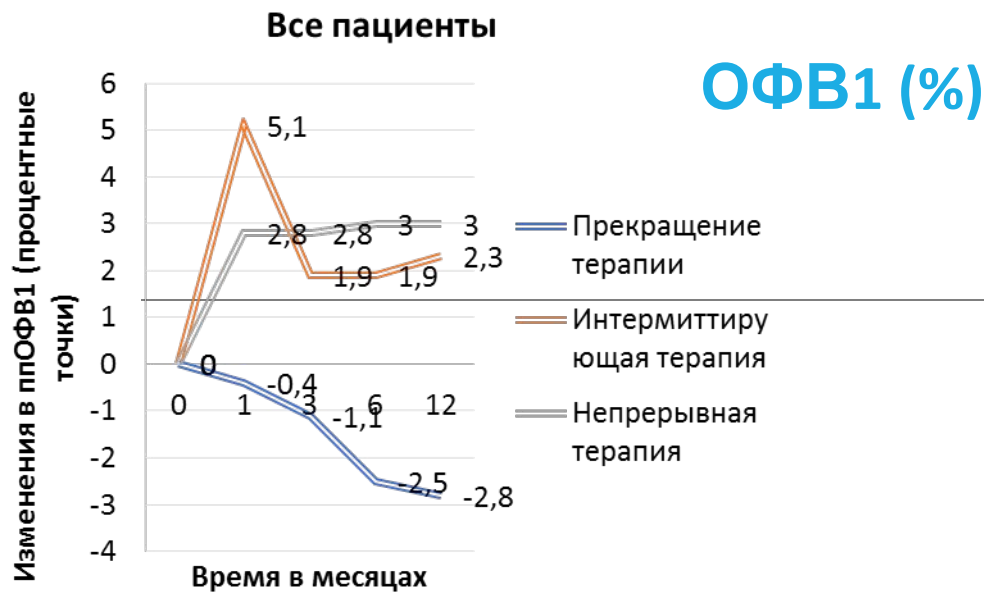
По данным регистра 2018 года:

1179 (30%), из них 998 (25,4 %) пациентов с 6 лет

181(4,6%) пациент с 2 до 6 лет с

генотипом F508del\F508del





- Улучшения в ОФВ1 (%) относительно исходных значений наблюдались во всей популяции уже через месяц после начала приема люмакафтора-ивакафтора и сохранялись на протяжении всех 12 месяцев.
- На 12 месяце абсолютное изменение в ОФВ1 (%) относительно исходных значений составило  $+2.7 \pm 8.86\%$  ( $n=821$  patients;  $P<0.001$ ); улучшение в ОФВ1 (%) наблюдалось у пациентов с непрерывной ( $+3.67 \pm 8.62\%$ ;  $n=631$  patients;  $P<0.001$ ) и интерmittирующей терапией ( $+2.36 \pm 8.47\%$ ;  $n=45$  patients;  $P=0.09$ ), тогда как у пациентов, прекративших терапию люмакафтором-ивакафтором, было отмечено снижение ОФВ1 (%) ( $-1.36 \pm 9.03\%$ ;  $n=145$  patients; Wilcoxon's paired test,  $P=0.07$ ).
- Данные эффекты имелись и у взрослых, и у подростков, хотя снижение ОФВ1 (%) у прекративших терапию пациентов наблюдалось по большей части у взрослых

# Создан 3 модулятор CFTR

Комбинация ивакафтора (VX-770) и нового препарата тезакофтора (VX-661) Препарат для больных в возрасте 6 лет и старше.

- **гомозиготы по F508del** мутации: улучшение  $ОФВ_1$  составило **4,0%** по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

- пациенты с **F508 мутацией и другой мутацией с остаточной функцией CFTR**: прирост  $ОФВ_1$  составил **6,8%** по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

**Ивакафтор (VX-770) + лумакафтор (VX-809)** - из-за НПР у пациентов применим менее чем для **60%** больных



# ПОКОЛЕНИЯ

## Трикафта: совместная работа трех КОМПОНЕНТОВ

(элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и  
ивакафтор)

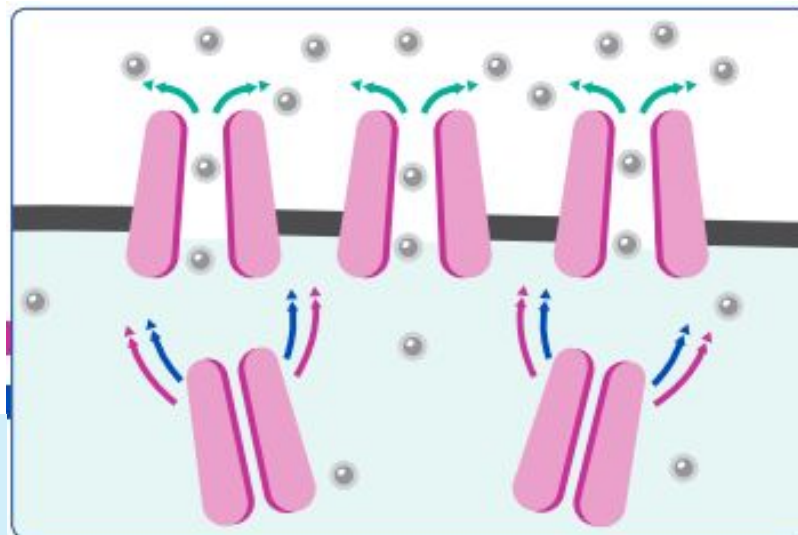


(elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor  
and ivacaftor)

100 mg/50 mg/75 mg and 150 mg tablets

### ELEXACAFTOR

помогает  
дефектным  
каналам  
F508del-CFTR  
встраиваться в  
мембрану



### TEZACAFTOR

помогает большему  
количеству белков  
достичь клеточной  
поверхности

### IVACAFTOR

помогает каналу  
CFTR дольше  
оставаться  
открытым на  
поверхности  
клетки

**TRIKAFTA**™ - это прорывное лечение для людей с муковисцидозом (МВ) в возрасте 6 лет и старше, по крайней мере, с одной мутацией F508del.

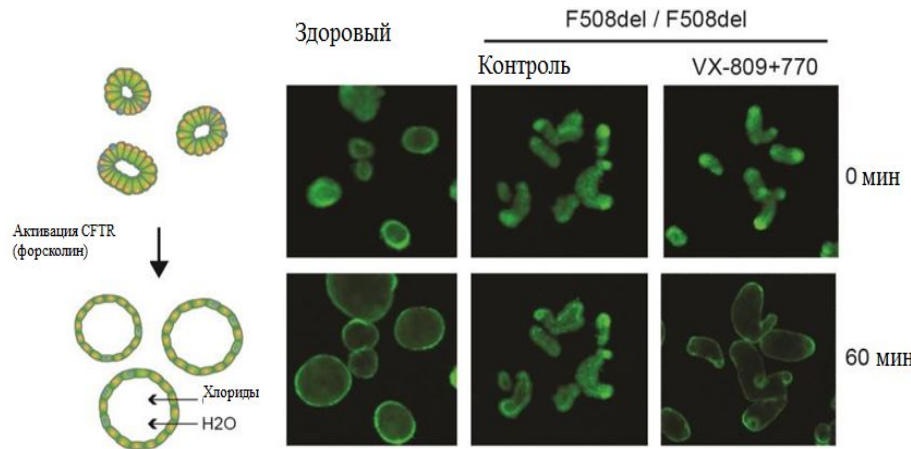
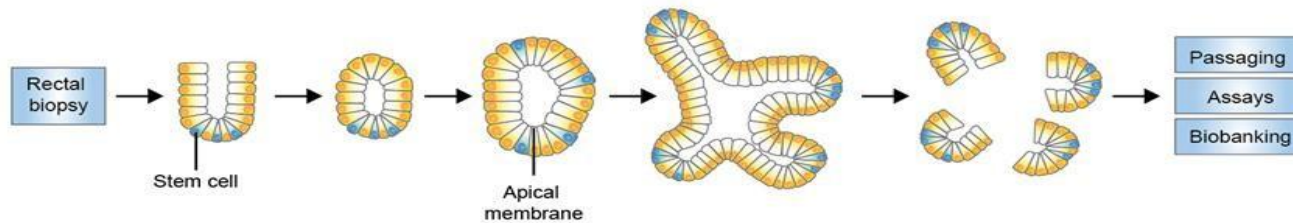
- F508del / F508del
- F508del / минимальной функциональной мутацией

Показатели		Тройное плацебо (N=203)	VX-445/TEZ/ IVA (N=200)	Разница в лечении
Абсолютное изменение ОФВ1 от базовой линии на 4-й неделе		-0.2	13.6	13.8 (p<0.0001)
Абсолютное изменение ОФВ1 от базовой линии на 24-й неделе		-0.4	13.9	14.3 (p<0.0001)
Число легочных обострений после 24 недель	Количество событий за 48 недель	113 (0.98)	41 (0.37)	0.37 (p<0.0001) -
Абсолютное изменение хлоридов пота от базовой линии на 24-й неделе		-0.4	-42.2	-41.8 (p<0.0001)
Абсолютное изменение ИМТ от исходного уровня на 24 неделе		0.09	1.13	1.04 (p<0.0001)



# Культуры органоидов при ректальной биопсии

лаборатория Генетики стволовых клеток ФГБНУ «МГНЦ» [1-5]



- Набухание, индуцированное Forsolin, может использоваться для оценки реакции на CFTR-модуляторы.
- Анализ Forsolin-индуцированного отека (FIS) в кишечных органоидах является недавно разработанным методом определения функционального анализа CFTR.

**В ФГБНУ «МГНЦ» поставлена данная методика и перед назначением терапии больные должны пройти тестирование на чувствительность к модуляторам CFTR. Биопсия и тест кишечных потенциалов проводится на базе отделения муковисцидоза «МОКЦД» (клиническая база научно-клинического отдела муковисцидоза)**

## Литература

1. Кондратьева ЕИ, Мельяновская ЮЛ, Шерман ВД, De Jonge HR, Ефремова АС, Бухарова ТБ и др. Функциональные методы диагностики нарушений гена *CFTR* и его продукта (литературный обзор) Вопросы практической педиатрии 2018; 13 (3)
2. Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med.* 2013;19(7):939-945.
3. Beekman JM. Individualized medicine using intestinal responses to CFTR potentiators and correctors. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(S44):S23-S34.
4. Dekkers JF, van der Ent CK, Beekman JM. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013;1(e27112)
5. Boj SF, Vonk AM, Statia M, et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J Vis Exp.* 2017;120.

# информационная технология при муковисцидозе (НИТ-СФ).

---

В результате работы программы уже были изменены инструкции к препаратам в 2021 году

При регистрации все модуляторы имели один или ограниченное число генетических вариантов в показаниях к назначению.

**В настоящее время Трикафта одобрена для 177 дополнительных мутаций (ранее – для людей с хотя бы одной мутацией *F508del*),**

**Симдеко одобрен для 154 мутаций;**

**Калидеко – для 97 мутаций.**

<https://news.vrtx.com/press-release/vertex-announces-fda-approvals-trikafta-elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>

# Патогенетические лекарственные препараты для МВ

Препарат ивакафтор + лумакафтор  
зарегистрирован в РФ 02.12.2020 г

МНН	Торговое наименование	Регистрация РФ	Регистрация ЕС/США	Наличие в ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР	Опыт использования в РФ, чел. (взрослые)	Опыт использования в РФ, чел. (дети)
Ивакафтор + лумакафтор	Оркамби®	ДА (2020 г.)	ДА (2015 г.)	ДА (2021г.)	ДА (2021 г.)	ДА	1	1
Элексакафтор/ ивакафтор/ тезакафтор	Трикафта	НЕТ	ДА (2019 г.)	НЕТ	НЕТ	НЕТ	2	1
Ивакафтор	Калидеко	НЕТ	ДА (2012 г.)	НЕТ	НЕТ	ДА	6	2
Ивакафтор + тезакафтор	Симдеко	НЕТ	ДА (2018 г.)	НЕТ	НЕТ	ДА	5	4

# Критерии назначения ЛП

## эксакафтор/ивакафтор/тезакафтор

Разработаны критериями сообществом по муковисцидозу в т.ч. на основе Инструкции по

МП

1. Заболевание установлено согласно критериям Клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа- взрослые и дети) в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР372/1 (<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/231>).
2. Наличие в генотипе пациента патогенных вариантов гена CFTR (компаунд-гетерозиготность F508del или одной из 178 вариантов с любым другим патогенным вариантом согласно инструкции <https://www.trikafta.com/who-trikafta-is-for#mutationslist>), выявленных в ходе молекулярно-генетического исследования.
3. Дети старше 12 лет

### Критерии включения

- Снижение функции внешнего дыхания (по ОФВ1 менее 80%) при наличии *Pseudomonas aeruginosa* или *Burkholderia cepacia complex* или *Achromobacter* spp. или *MRSA* по итогам микробиологического анализа на микрофлору дыхательного тракта за последний год или аспергиллёз рецидивирующий.
- Наличие легочного микобактериоза
- Наличие муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета



Согласно данным регистра детей с муковисцидозом, требующих незамедлительного назначения патогенетического лечения ЛП ивакафтор + лумакафтор

# Клиническая эффективность Элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор

НЕ зарегистрирован в Российской Федерации

Клиническое исследование	Уровень доказательности	Возраст	Количество пациентов	Результаты по эффективности
<b>Исследование 1</b> 24-недельное исследование 3 фазы	IV/B	6-11 лет	65	1) Повышение ОФВ <sub>1</sub> до 10.2 % 2) Снижение индекса очищения легких на 1.7 3) Снижение концентрации хлоридов пота на 60,9 ммоль/л
<b>Исследование 2</b> 24-недельное исследование 3 фазы	II/A	12+	403	1) Повышение ОФВ <sub>1</sub> до 13.8 % 2) Снижение количества лёгочных обострений на 63%; 3) Снижение количества обострений, требовавших в/в антибиотиков и госпитализаций на 71% и 78% соответственно 4) Повышение ИМТ на 1,04 кг/м <sup>2</sup> 5) Снижение хлоридов пота на 41.8 ммоль/л
<b>Исследование 3</b> 24-недельные исследования 3 фазы	II/A	12+	107	1) Повышение ОФВ <sub>1</sub> на 10 % 2) Снижение хлоридов пота на 45.1 ммоль/л 3) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQ-R (разница составила 17.4 балла)

## Сведения о безопасности предлагаемого ЛП (изучались в ходе клинических исследований):

- Профиль безопасности комбинации элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор значительно не отличался от группы плацебо;
- Комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор в целом была безопасна и хорошо переносилась в ходе исследования;
- В большинстве случаев НР были либо легкой (54,5%), либо средней (42,4%) степени тяжести и в целом соответствовали проявлениям муковисцидоза.

# Клинические критерии и длительность, позволяющие оценить эффективность проводимого лечения

Для пациентов, получающих терапию за счет средств Фонда



## Повышение ОФВ1

Сравнение с исходным значением



## Повышение ИМТ

Сравнение с исходным значением



## Потовая проба

Снижение показателей в сравнении с исходным значением



## Ежегодное число легочных обострений,

требующих внутривенной антибактериальной терапии и госпитализации (по сравнению с предшествующими периодами у данной группы пациентов)

- ❖ Длительность терапии, позволяющей оценить эффективность лечения: 1 год

# 1. Лекарственный препарат Ивакафтор + лумакафтор

Зарегистрирован в Российской Федерации



**Ивакафтор + лумакафтор**

Мультикомпонентное патентованное наименование



**Оркамб**

Торговое наименование



**Показан для лечения муковисцидоза у пациентов гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*, в возрасте 6 лет и старше в виде таблеток, с 2 до 6 лет – в виде гранул.**

Показание к применению



**Отсутствуют воспроизведенные препараты**

Отсутствует зарегистрированное патогенетическое лечение в РФ



**№ ЛП-006652 от 02.12.2020**

№ государственного регистрационного удостоверения в РФ

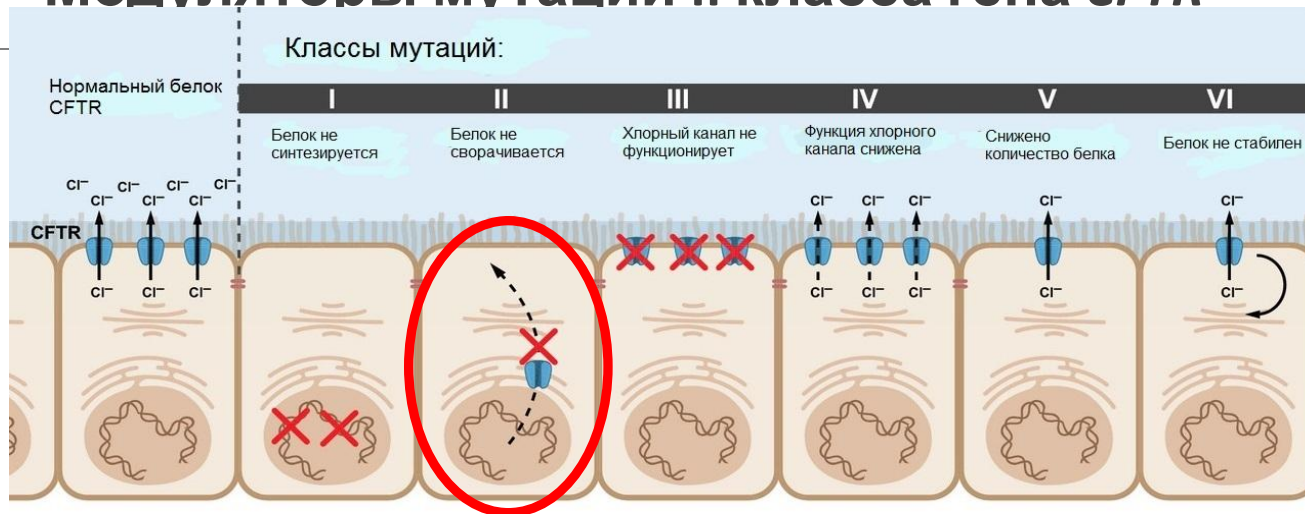


Режим терапии:

- Рекомендуется принимать по 2 таблетки утром и вечером (каждые 12 часов)

Эффективность  
длительная терапия

# Модуляторы мутаций II класса гена *CFTR* [1]



Корректоры :

[4-фенилбутират/генистин; аналог силденафила-КМ11060; куркумин; VX-809.](#)

- ✓ лекарственные средства, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса)

Литература

1. Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients Journal of Internal Medicine 2015; 277: 155–166, с изменениями.



**Доли гомозигот по F508 в федеральных  
округах РФ  
(% от количества пациентов в каждом ФО)**

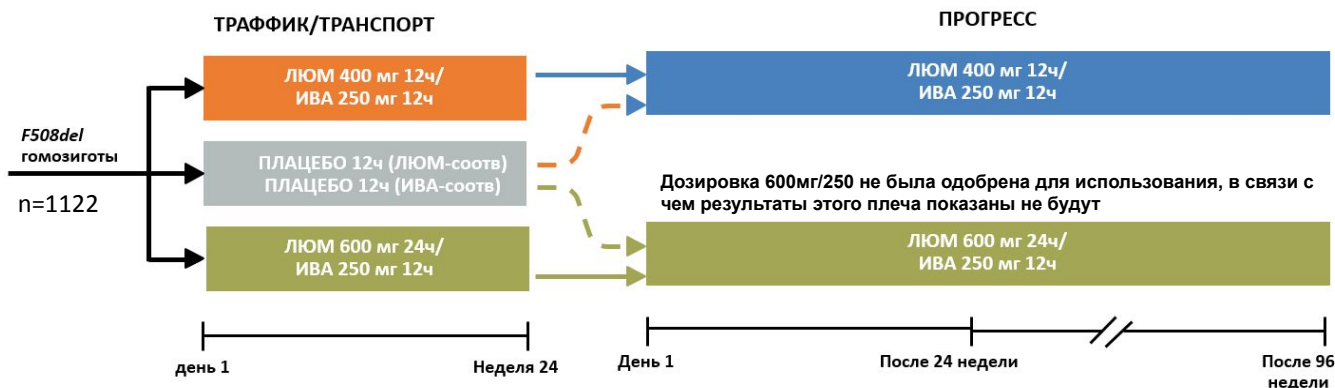


# Сведения о клинической эффективности

Масштабные клинические исследования  
препарата ивакафтор + лумакафтор

Клиническое исследование	Уровень доказательности	Возраст	Количество пациентов	Результаты по эффективности
<b>Исследование 109</b> 24-недельное исследование 3 фазы	II/A	6-11 лет	204	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Повышение ОФВ1 на 2.4%</li> <li>2) Снижение индекса очищения легких на 1.1</li> <li>3) Снижение концентрации хлоридов пота на 20,8 ммоль/л</li> </ol>
<b>Исследование 110</b> 96-недельное исследование 3В фазы	IV/B	6-11 лет	239	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Стабильное снижение индекса очищения легких на 0.85 единиц относительно исходного уровня</li> <li>2) Повышение ИМТ на 2,04 кг/м2</li> <li>3) Снижение хлоридов пота на 22.9 ммоль/л</li> <li>4) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQR</li> </ol>
<b>Исследования TRAFFIC/TRANSPORT</b> 24-недельные исследования 3 фазы	II/A	12+	1108	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Снижение количества лёгочных обострений на 39%;</b></li> <li>2) <b>Снижение количества обострений, требовавших в/в антибиотиков и госпитализаций на 56% и 61% соответственно</b></li> <li>3) Повышение ОФВ1 на 2.8%</li> <li>4) Повышение ОФВ1 на 10% и более у 24% пациентов</li> <li>5) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQR</li> </ol>
<b>Исследование PROGRESS</b> 96-недельное исследование 3В фазы	IV/B	12+	1029	42% замедление прогрессирования функции лёгких у пациентов, получающих терапию комбинацией ивакафтор + лумакафтор, по сравнению с контрольной группой на горизонте 2 лет наблюдения

# Исследования ТРАФФИК/ТРАНСПОРТ: дизайн



- Два этапа, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования в параллельных группах
- Пациенты, которые завершили ТРАФФИК/ТРАНСПОРТ, смогли войти в исследование ПРОГРЕСС
- Проводилось на 187 площадках в Северной Америке, Европе и Австралии

## Ключевые критерии включения

- Возраст  $\geq 12$  лет, подтвержденный диагноз МВ
- Гомозиготный по *F508del*-CFTR
- $ОФВ_1 \geq 40$  до  $\leq 90$  при скрининге

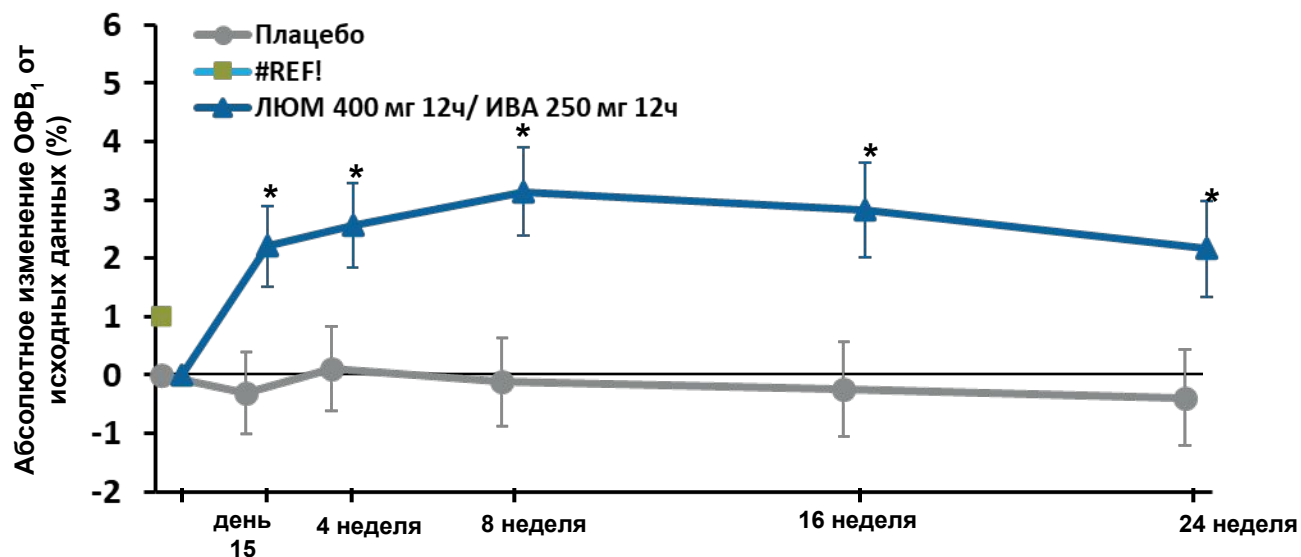
CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-трансмембранный регулятор проводимости  
Wainwright C, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.

Wainwright C, et al. Presented at NACFC, Atlanta, GA, USA, 9-11 October 2014.

\*Дозировка 600мг/250мг не была одобрена для использования, в связи с этим, результаты этого плеча показаны не будут

# Исследования ТРАФФИК/ТРАНСПОРТ: эффект ЛУМ/ИВА на ОФВ<sub>1</sub>

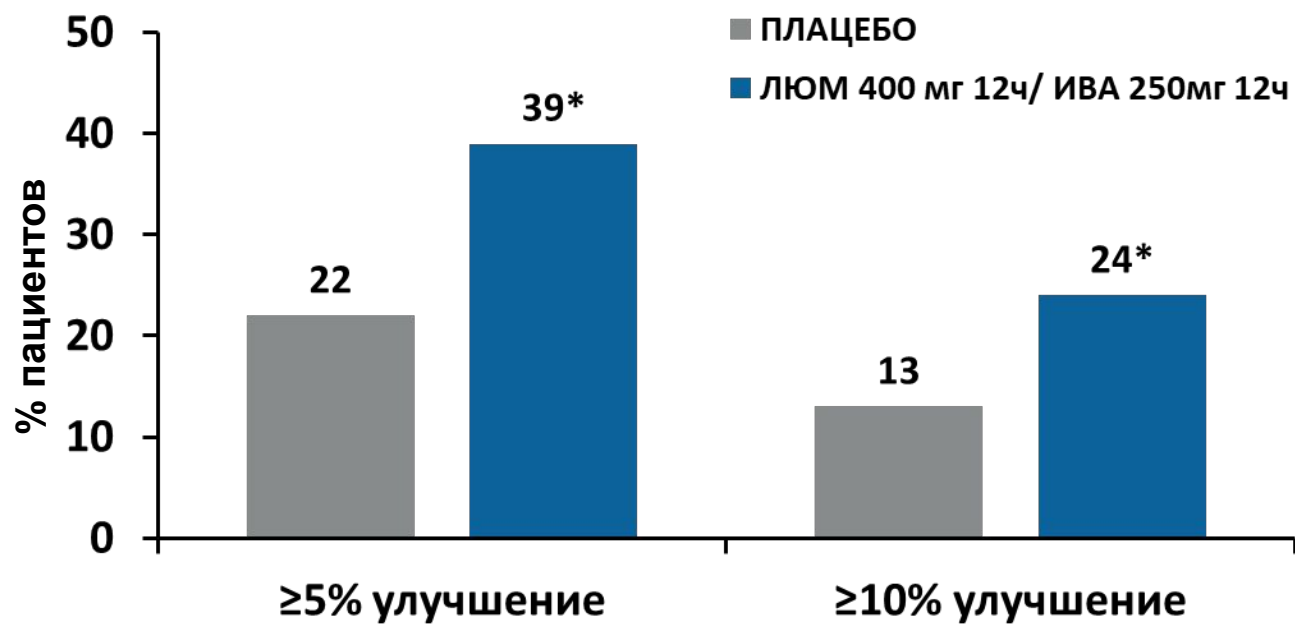
Абсолютное изменение от исходных данных ОФВ<sub>1</sub>



Абсолютное изменение от исходного уровня ОФВ <sub>1</sub> на 24 неделе	Лечение (P-value)	Относительное изменение ОФВ <sub>1</sub>
<b>ЛУМ 400 мг 12ч + ИВА 250 мг 12ч</b>	2.8 (P<0.001)	4.8 (P<0.001)

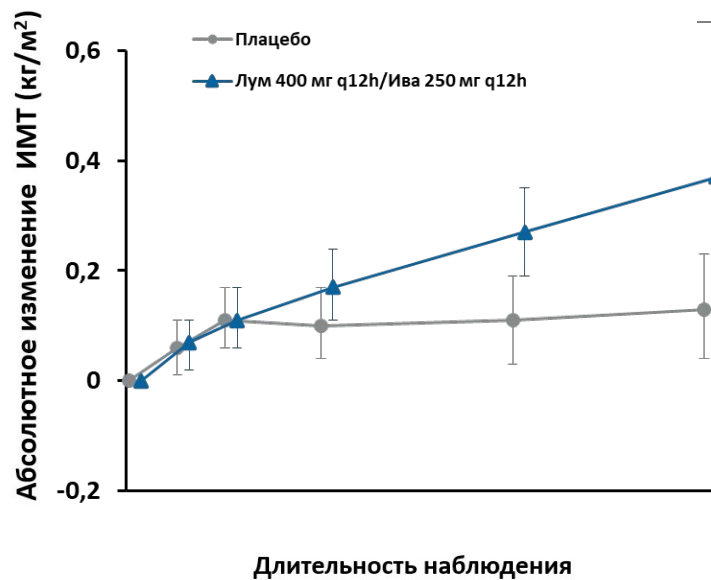
\*P<0.025  
Wainwright C et al. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.

# Исследования ТРАФФИК/ТРАНСПОРТ: доля пациентов, достигших относительного изменения $ОФВ_1 \geq 5\%$



\* $P < 0.001$   
Wainwright C et al. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.

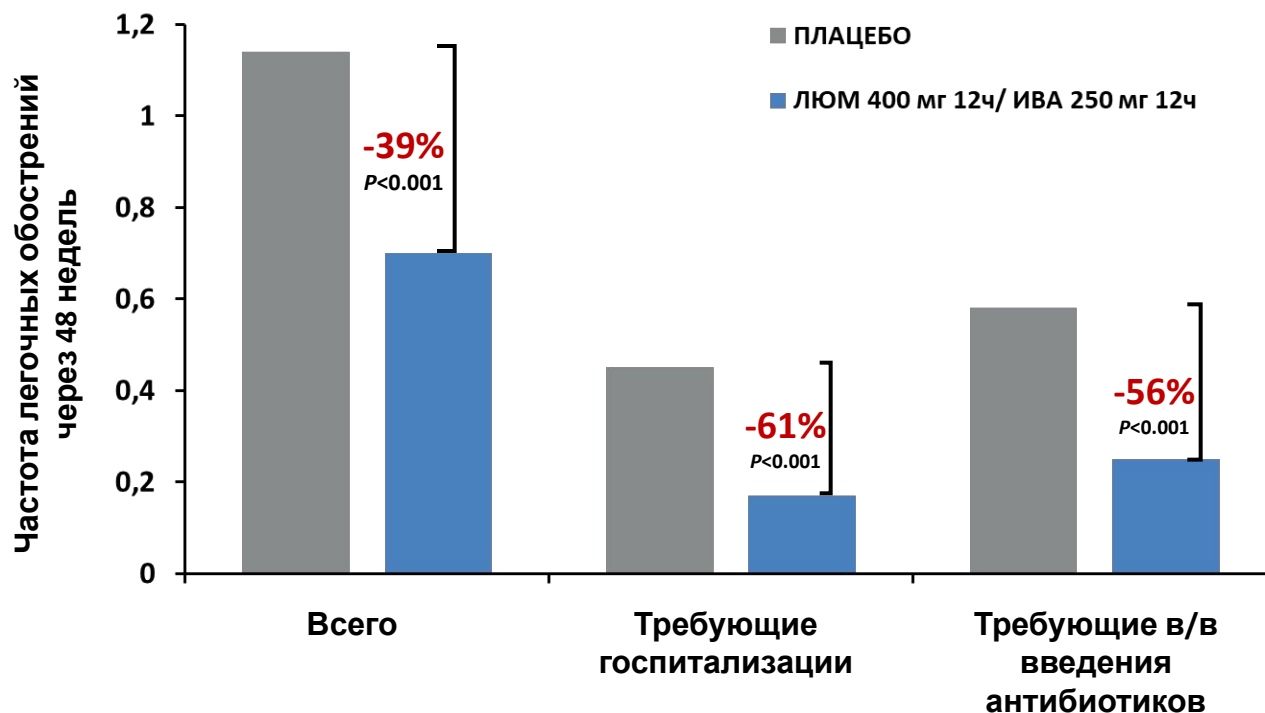
# Исследования ТРАФФИК/ТРАНСПОРТ: эффект ЛУМ/ИВА на ИМТ



Абсолютное изменение ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) от исходного уровня на 24 неделе	Лечение (P-value)
ЛЮМ 400 мг 12ч/ИВА 250 мг 12ч	0.24 (P<0.001)

\*P<0.025.  
Wainwright C et al. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.

# Исследования ТРАФФИК/ТРАНСПОРТ: эффект ЛУМ/ИВА на динамику легочных обострений, в том числе потребовавших госпитализации и внутривенного введения антибиотиков



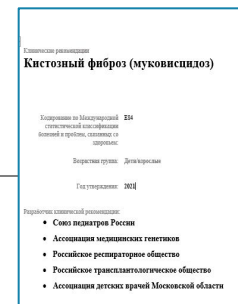
## 3.1 Консервативное лечение

### 3.1.1. Патогенетическая терапия CFTR модуляторами

**Рекомендуется применение комбинации ивакафтор+лумакафтор (лумакафтор (корректор белка CFTR) + ивакафтор (потенциатор белка CFTR)) у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, повышения лёгочной функции, снижения лёгочных обострений и замедления прогрессирования заболевания.**

[Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2019 Feb;36(2):451-461. doi: 10.1007/s12325-018-0860-4.; Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547]

(УУР – с, УДД – 5).



**Клинические  
рекомендации  
2021 г.**



# Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор+лумакафтор у пациентов в возрасте от 2-х лет и старше.

Возраст	Доза	Общая суточная доза
детский возраст 2-5 лет и масса тела менее 14 кг	одно саше ивакафтор 125 мг/ лумакафтор 100 мг каждые 12 часов	Ивакафтор 250 мг/ лумакафтор 200 мг
детский возраст 2-5 лет и масса тела 14 кг и более	одно саше ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг каждые 12 часов	Ивакафтор 376 мг/ лумакафтор 300 мг
детский возраст 6-11 лет	2 таблетки Ивакафтор 125мг/ Лумакафтор 100 мг каждые 12 ч	Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 400 мг
детский возраст с 12 лет и старше, а также взрослые пациенты	2 таблетки Ивакафтор 125 мг/ Лумакафтор 200 мг	Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 800 мг

Синонимическое название:  
**Кистозный фиброз (муковисцидоз)**

Исследования в Международной 114  
генетической генеалогии  
показали в профиле, связанных со  
заболеванием

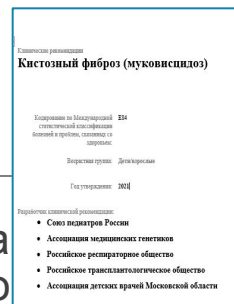
Возрастная группа: Дети/взрослые

Генетический код: 2011

Рекомендованы следующими организациями:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков
- Российское респираторное общество
- Российское трансплантологическое общество
- Ассоциация детских врачей Московской области

# Методы подбора патогенетической терапии (ивакафтор+лумакафтор)



## Комментарии:

При назначении препарата ивакафтор+лумакафтор рекомендуется иметь данные о гетерозиготном носительстве обоими родителями мутации F508del (согласно инструкции). При отсутствии такой информации рекомендуется провести молекулярно-генетическую диагностику с целью выяснения гетерозиготного носительства родителями варианта F508del. Если родители (или хотя бы один из родителей) по каким-либо причинам не доступны для проведения данного исследования, то рекомендуется пациенту дополнительно провести анализ с целью исключения наличия протяженной делеции в области мутации F508del, то есть для исключения гемизиготности по данной мутации.

Рекомендуется также исключить носительство варианта L467F гена CFTR (NM\_000492.3:c.1399C>T; NP\_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией F508del, доказано приводящего к резистентности к терапии

Baatallah N, Bitam S, Martin N, Servel N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. Hum Mutat. 2018 Apr;39(4):506-514. doi: 10.1002/humu.23389. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29271547.

Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, Zhang VW, Wang GL, Wang J, Wong LJ. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. Genet Med. 2012 Oct;14(10):877-82. doi: 10.1038/gim.2012.58. Epub 2012 May 17. PMID: 22595940,

Hantash FM, Rebuyon A, Peng M, Redman JB, Sun W, Strom CM. Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. J Mol Diagn 2009;11:253–256,

BBachitsky S, Strom C, Vorlinsky O, Amat T, Ivakhnenko V, Kukharenko V, Kuliev A, Vorlinsky Y. Allele dropout in polar bodies and

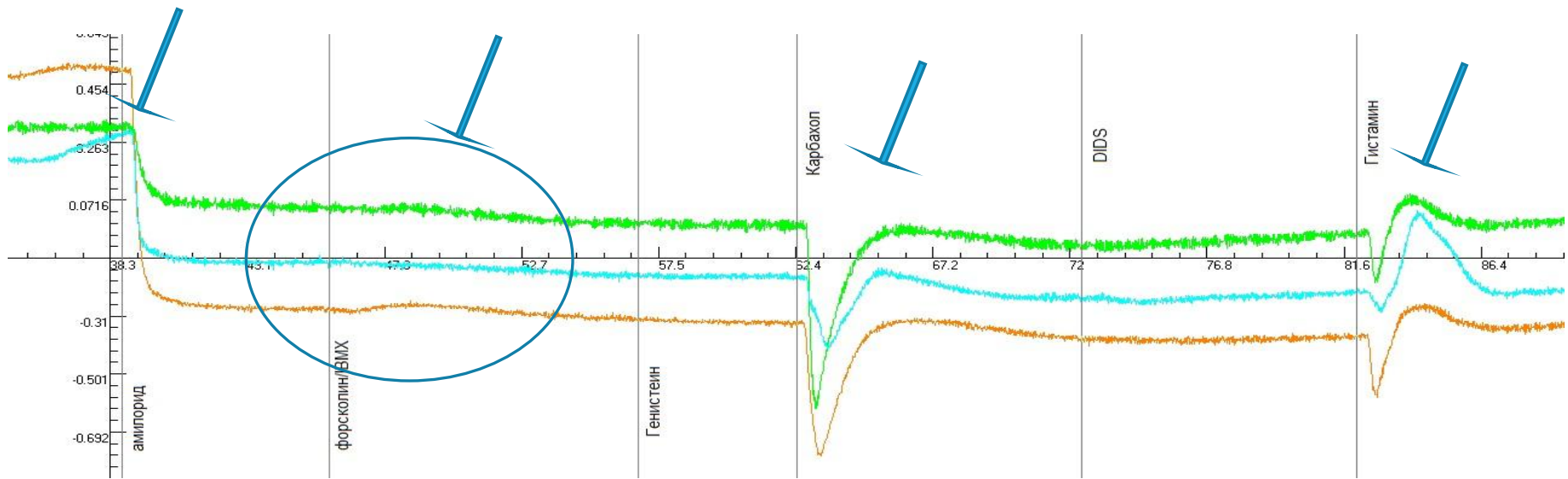
Частота встречаемости комплексного аллеля  
р.[Leu467Phe;Phe508del] среди пациентов с МВ,  
гомозиготных по мутации F508del

---

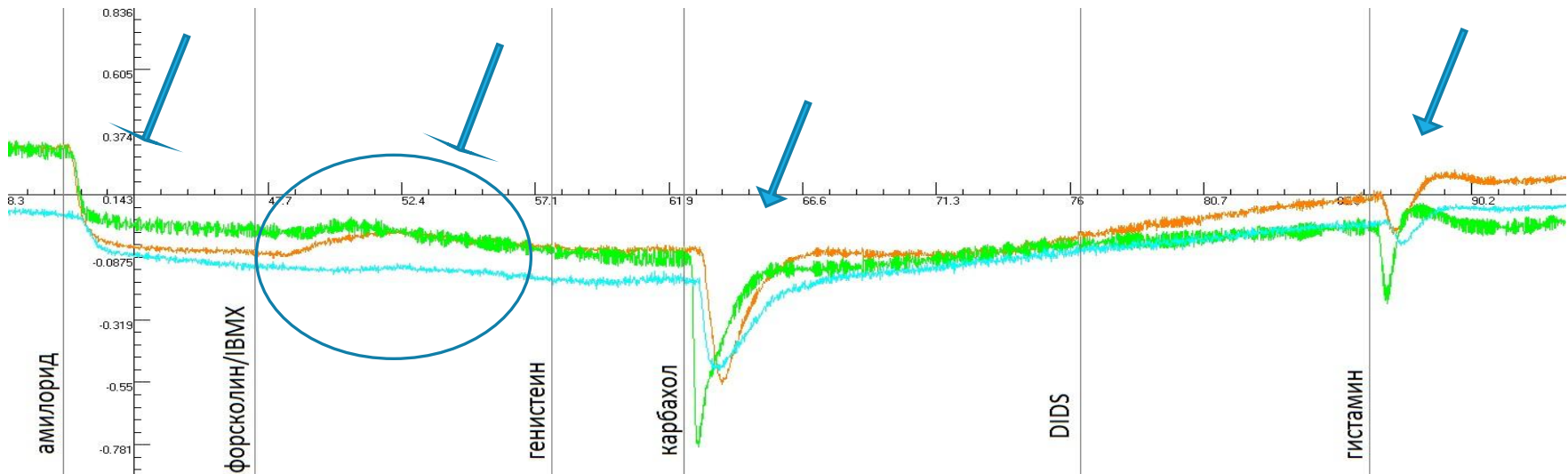
Проанализировано **228**  
гомозигот по F508del на 10 октября 2021

Выявлено **30** гетерозиготных носителей  
L467F

**(~ 10 %)**

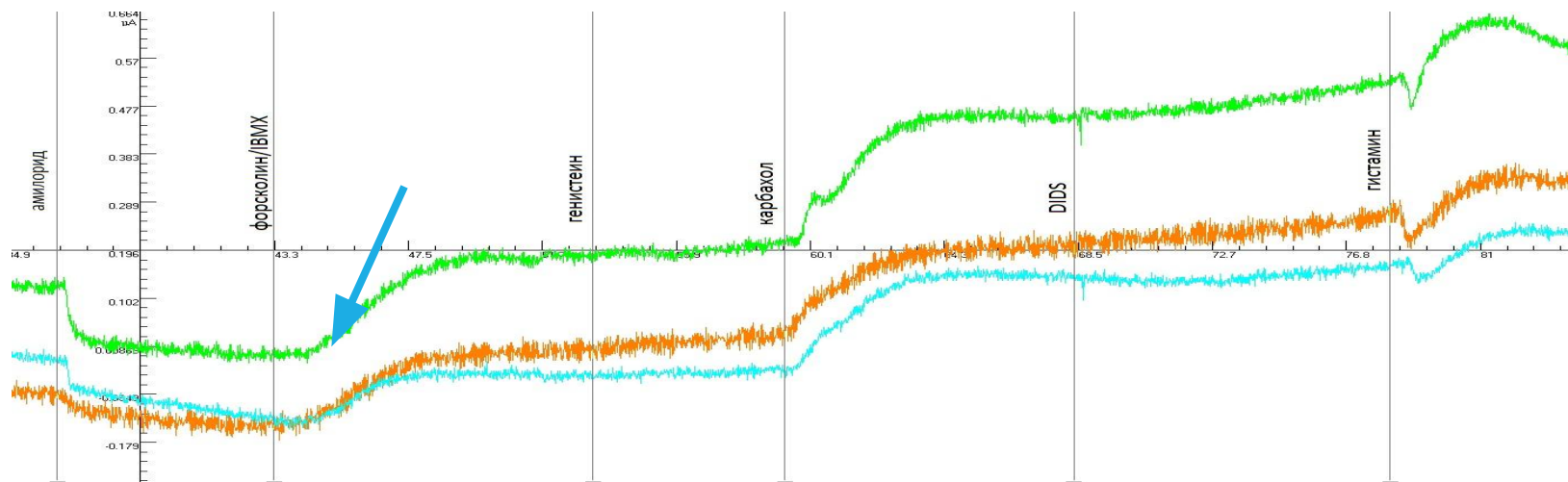


Пациент с генотипом F508del/F508del - L467F до терапии Симдеко



Пациент с генотипом F508del/F508del - L467F на терапии Симдеко

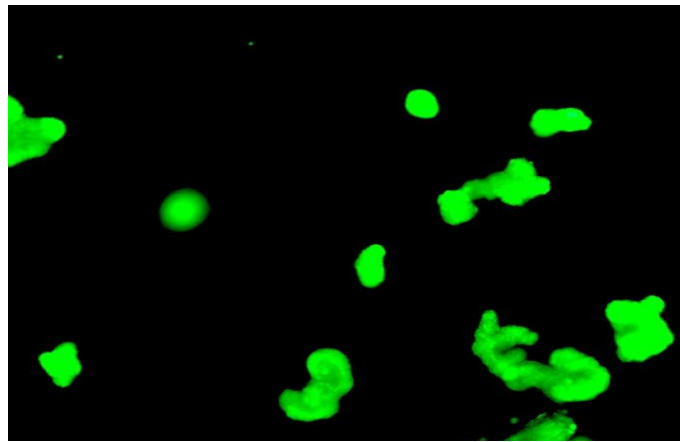
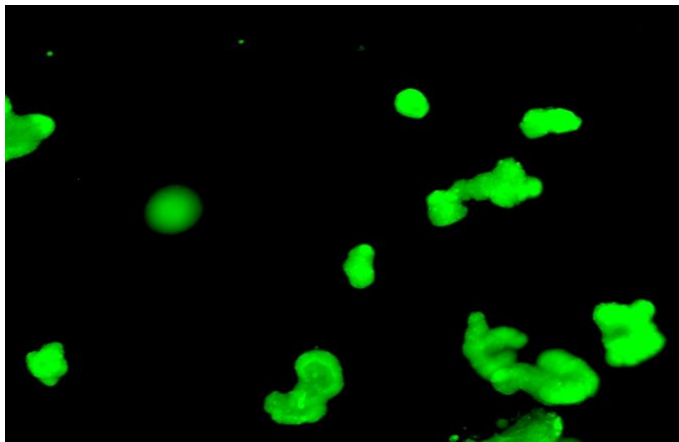
# Результаты метода определения разности кишечных потенциалов (после терапии Симдеко)



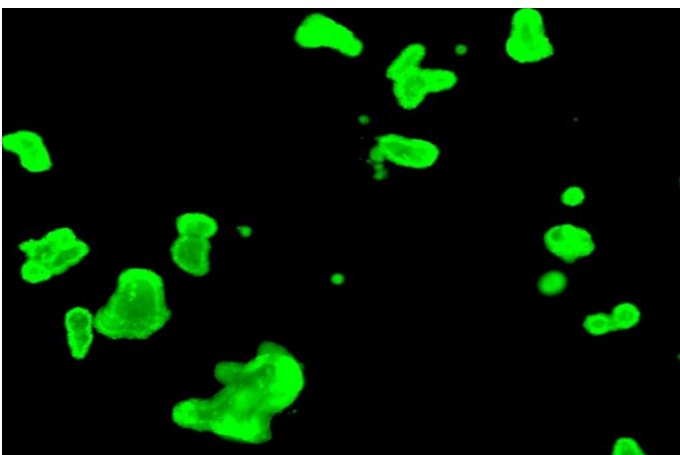
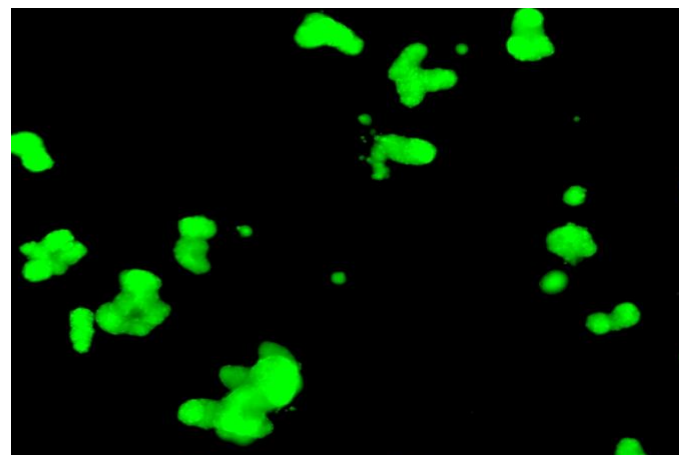
- при добавлении **амилорида** наблюдается снижение тока короткого замыкания ( $\Delta ISC$ ). Амилорид блокирует натриевые каналы (ENaC), которые экспрессируются на клетках эпителия в ответ на снижение ионов хлора в околоклеточном пространстве, тем самым вызывая снижение  $\Delta ISC$ ;
- при внесении в камеру с биопатом стимулятора **форсколин/IBMX** повышение  $\Delta ISC$ . Форсколин/IBMX – активирует цАМФ-зависимые хлорные каналы (CFTR);
- на введение **гистамина** ток короткого замыкания изменяется в отрицательную сторону, что отражает отток ионов калия из клеток больного МВ;
- ответа на генистеин и DIDS не зарегистрировано.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о повышении функции хлорных каналов эпителия пациента с генотипом F508del/F508del

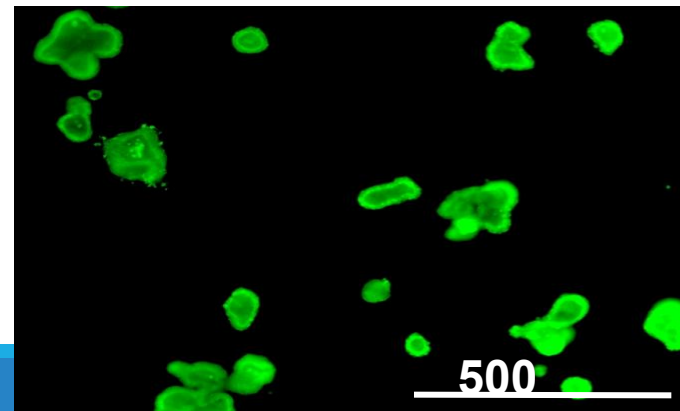
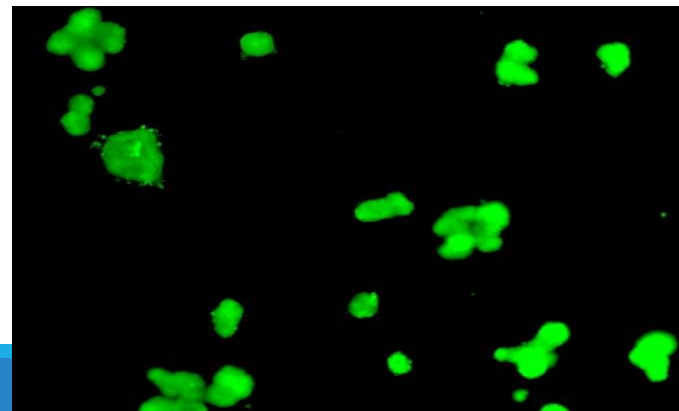
Fsk  
k



Fsk +  
VX-809  
+  
VX-770



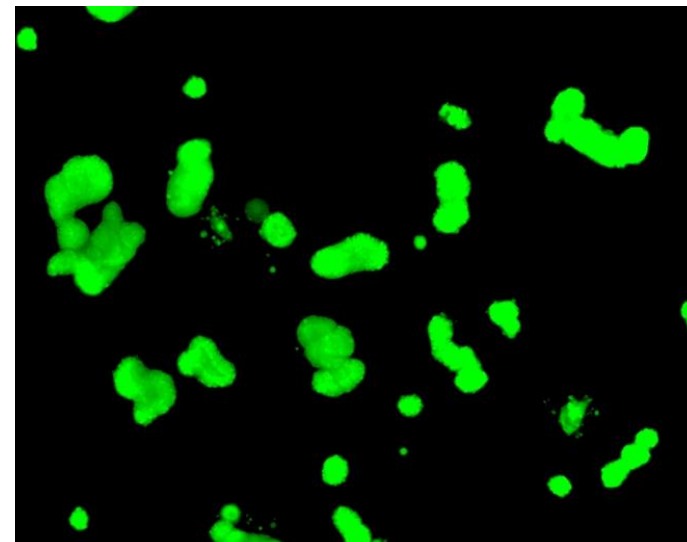
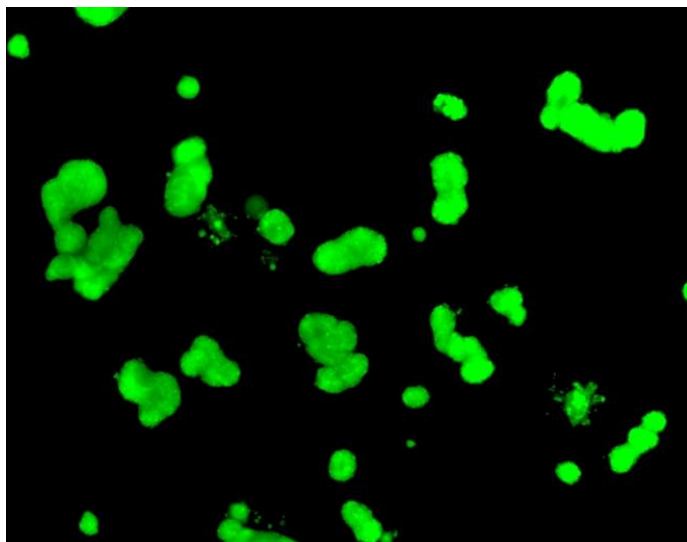
Fsk +  
VX-661  
+  
VX-770



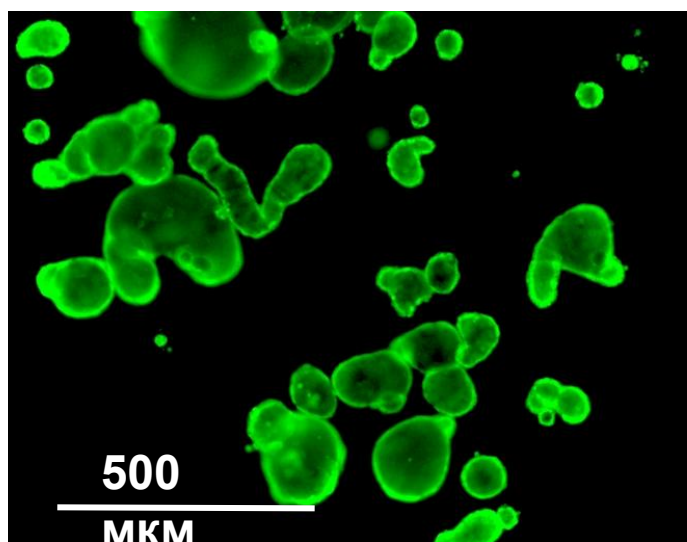
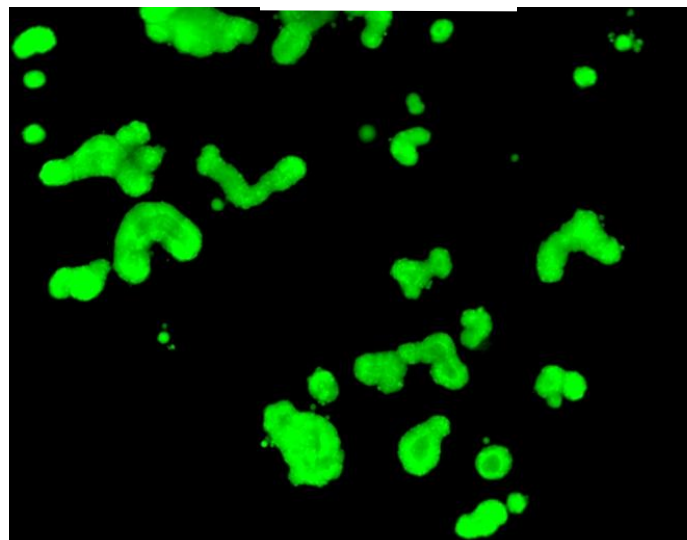
500

MKM

Fsk  
k



Fsk +  
VX-445  
+  
VX-661  
+  
VX-770



Данные лаборатории стволовых клеток ФГБНУ «МГНЦ»

Оценивали ответ кишечных органоидов, от пациентов с комплексным аллелем на введение корректора/потенциатора - VX-809 / VX-770.

Результаты показали, что р.[Leu467Phe; Phe508del] CFTR не реагировал на CFTR модуляторы

---

Таким образом, возникает предположение, что обе мутации имеют аддитивный эффект, приводящий к серьезным изменениям в сворачивании и взаимодействиях NBD1, которые больше нельзя исправить с помощью корректора VX-809.

Исследование показало, что некоторые пациенты, несущие комплексные аллели р.Phe508del, будут реагировать на лечение корректорами и/или потенциаторами (с использованием комбинации VX-809 / VX-770) иначе, чем пациенты, несущие только р.Phe508del.

Следует проверить, так ли это в случае других комбинированных методов лечения.

Результаты подчеркивают важность выявления сложных аллелей у пациентов с МВ и мутацией р.Phe508del в гомозиготном состоянии для прогнозирования ответа на лечение и подтверждения эффективности новыми комбинированными комплексными CFTR модуляторами.



**13 мая 2021**

**на заседании Экспертного совета** Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» принято решение






- **о включении заболевания муковисцидоза в тяжелой форме,** требующей таргетной терапии, в перечень заболеваний для оказания медицинской помощи и обеспечения детей лекарственными препаратами (в соответствии с критериями, разработанными экспертами)
- **о включении препаратов «Оркамби» и «Трикафта»** в утвержденный перечень лекарственных препаратов для оказания медицинской помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями.

**26 августа 2021 года**

**Расширение критериев для  
назначения препарата ивакафтор + лумакафтор  
для лечения детей с муковисцидозом  
(кистозный фиброз)**

# Лекарственный препарат Ивакафтор + лумакафтор (гранулы)

Зарегистрирован в Российской Федерации

- 
**Ивакафтор + лумакафтор, гранулы**  
 Международное непатентованное наименование, форма выпуска
- 
**Оркамб**  
 Торговое наименование
- 
**Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR***  
 Показания к применению
- 
**Отсутствуют воспроизведенные препараты**  
 Патентованное патогенетическое лечение в РФ
- 
**№ ЛП-007000 от 12.05.2021**  
 Номер регистрационного удостоверения в РФ



Режим терапии:

- Рекомендуется принимать по саше или таблетке утром и каждые

ежедневно  
 Цельность  
 ая тера

## Сведения о клинической эффективности

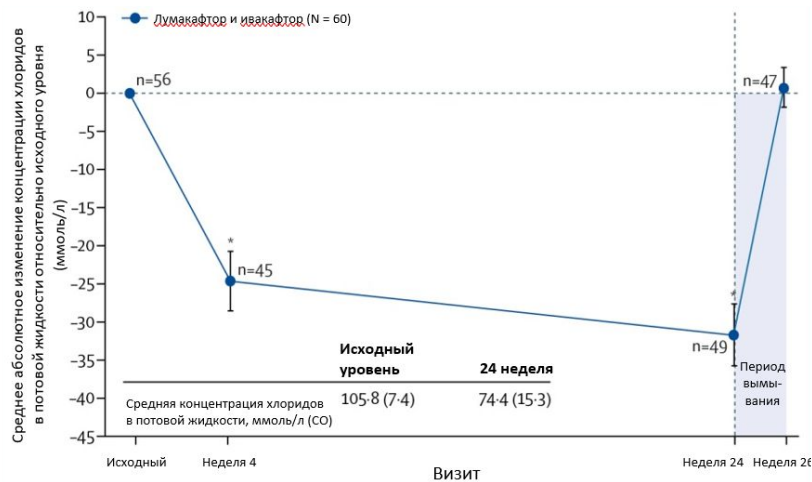
Масштабные клинические исследования  
препарата ивакафтор + лумакафтор

Клиническое исследование	Возраст	Количество пациентов	Результаты по эффективности
<b>Исследование 115</b> 24-недельное исследование 3 фазы	2-5 лет	60	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Увеличение всех показателей физического развития (ИМТ, рост, вес) на фоне терапии</li> <li>2) Улучшение показателя концентрации фекальной эластазы-1 на 52,6 мкг/г</li> <li>3) Снижение концентрации хлоридов пота на 31,7 ммоль/л</li> </ol>
<b>Исследование 109</b> 24-недельное исследование 3 фазы	6-11 лет	204	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Повышение ОФВ1 на 2.4%</li> <li>2) Снижение индекса очищения легких на 1.1</li> <li>3) Снижение концентрации хлоридов пота на 20,8 ммоль/л</li> </ol>
<b>Исследование 110</b> 96-недельное исследование 3В фазы	6-11 лет	239	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Стабильное снижение индекса очищения легких на 0.85 единиц относительно исходного уровня</li> <li>2) Повышение ИМТ на 2,04 кг/м<sup>2</sup></li> <li>3) Снижение хлоридов пота на 22.9 ммоль/л</li> <li>4) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQR</li> </ol>
<b>Исследования TRAFFIC/TRANSPORT</b> 24-недельные исследования 3 фазы	12+	1108	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Снижение количества лёгочных обострений на 39%;</li> <li>2) Снижение количества обострений, требовавших в/в антибиотиков и госпитализаций на 56% и 61% соответственно</li> <li>3) Повышение ОФВ1 на 2.8%</li> <li>4) Повышение ОФВ1 на 10% и более у 24% пациентов</li> <li>5) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQR</li> </ol>
<b>Исследование PROGRESS</b> 96-недельное исследование 3В фазы	12+	1029	42% замедление прогрессирования функции лёгких у пациентов, получающих терапию комбинацией ивакафтор + лумакафтор, по сравнению с контрольной группой на горизонте 2 лет наблюдения

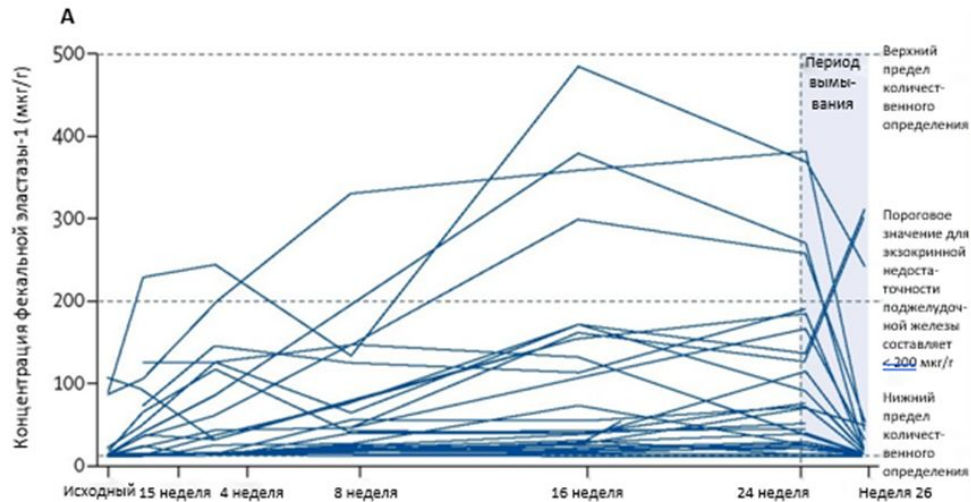
# Информация об эффективности ЛП ивакафтор + лумакафтор (гранулы)

Лабораторно-инструментальные и клинические данные

Изменение концентрации хлоридов пота по сравнению с исходным



Изменение концентрации фекальной эластазы-1 у каждого ребенка по имеющимся данным

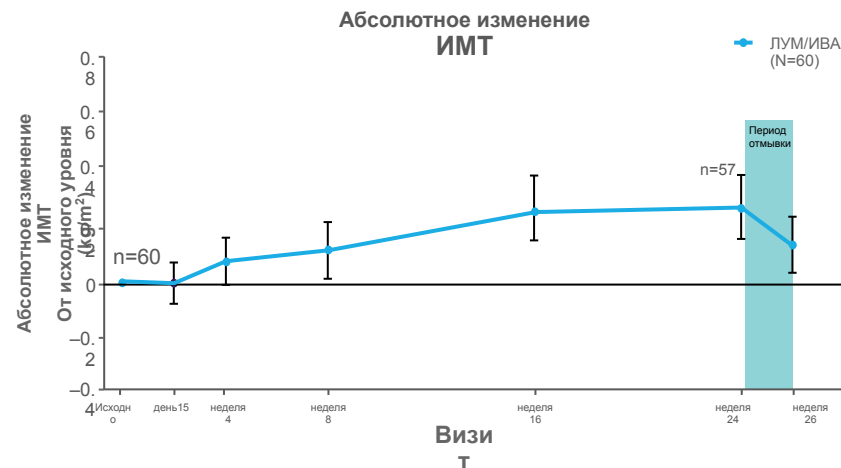


# Информация об эффективности ЛП ивакафтор + лумакафтор (гранулы)

Лабораторно-инструментальные и  
клинические данные

Улучшение всех показателей физического развития и нутритивного статуса на 24 неделе

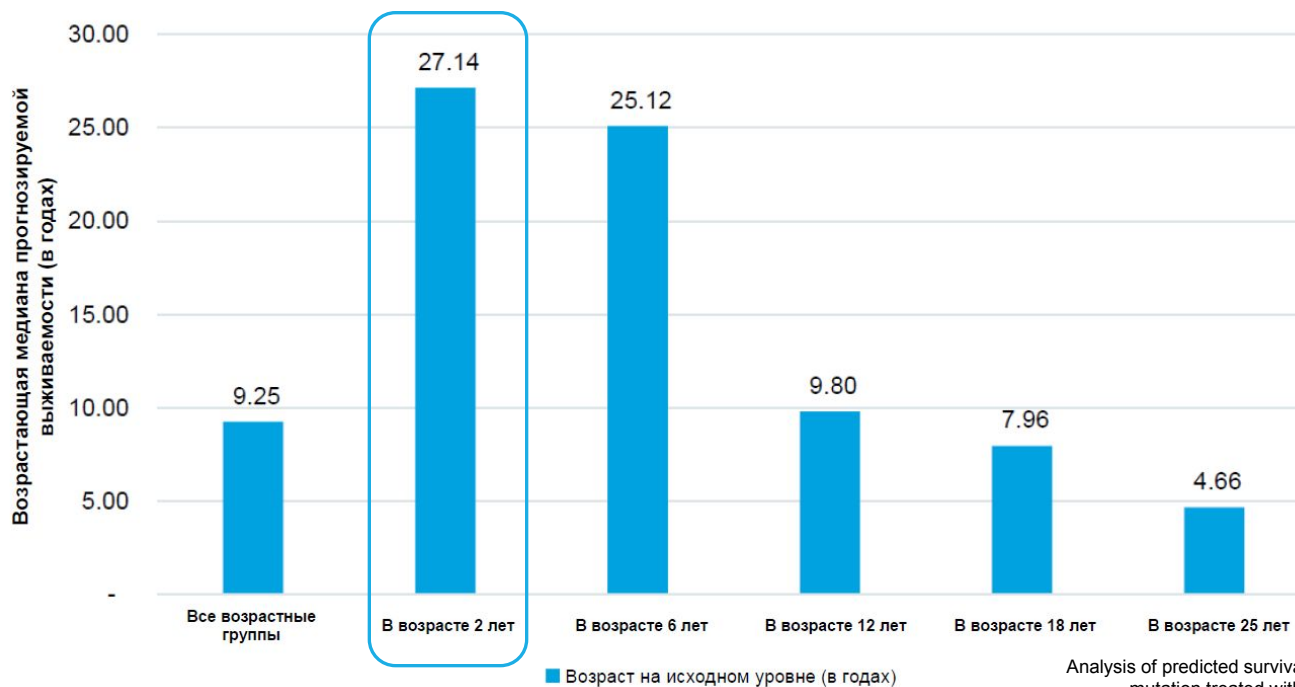
Конечная точка, комбинированные группы дозирования	Исходное значение, n=60	Значение на неделе 24, mean (SD) n=57	Абсолютное изменение (95% CI) n=57	Внутри группы p value†
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	15.98 (1.03)	16.26 (0.98)	↑ 0.27 (0.75) 0.07, 0.47	0.0091
Соотношение ИМТ-возраст	0.17 (0.80)	0.45 (0.76)	↑ 0.29 (0.57) (0.14, 0.45)	0.0003
Вес, кг	15.7 (2.8)	17.0 (3.0)	↑ 1.4 (0.9) 1.2, 1.7	<0.0001
Соотношение вес-возраст	-0.08 (0.80)	0.19 (0.78)	↑ 0.26 (0.44) (0.15, 0.38)	<0.0001
Рост, см	98.8 (8.6)	102.0 (7.9)	↑ 3.6 (1.2) 3.3, 3.9	<0.0001
Соотношение рост-возраст	-0.20 (0.93)	-0.10 (0.92)	↑ 0.09 (0.25) (0.02, 0.15)	0.0104



# Более раннее применение патогенетической терапии (ивакафтор + лумакафтор) демонстрирует лучшие долгосрочные результаты

Возрастающая медиана прогнозируемой выживаемости (в годах) у пациентов с МВ

в зависимости от возраста, в котором было начато



Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for F508del mutation treated with Orkambi® in the UK, IQVIA, 29.02.2021

## Сведения о безопасности ЛП ивакафтор + лумакафтор

Результаты по безопасности применения комбинации ивакафтор + лумакафтор по данным КИ в популяции пациентов в возрасте 2-5 лет

Наиболее частые НЯ, вызванные лечением (ВЛНЯ)* (встречающиеся у ≥10% детей)	ИВА/ЛУМ, n (%) (N=60)
Кашель	38 (63)
Рвота	17 (28)
Лихорадка	17 (28)
Ринорея	15 (25)
Заложенность носа	10 (17)
Инфекция верхних дыхательных путей	10 (17)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) <sup>†</sup>	8 (13)
Инфекции уха	7 (12)
Запор	7 (12)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) <sup>†</sup>	6 (10)
Диарея	6 (10)



Отчеты  
мониторинга  
безопасности по  
препарату

подтверждают  
указанные выводы

<sup>†</sup> Любые показатели, превышающие верхний порог нормы  
McNamara JJ, et al. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):325–335.

## Дети, находящиеся в жизнеугрожающем состоянии без патогенетического лечения

Вся популяция, которой необходимо и может быть назначено лечение



Дети, требующие лечения ивакафтор + лумакафтор 2-18 лет (гранулы и таблетки) (зарегистрированы в РФ)



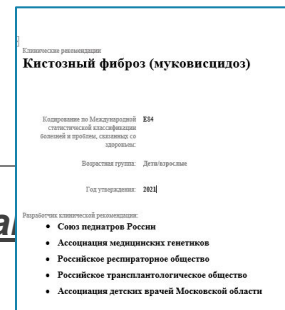
## Противопоказания

*Детский возраст до 2 лет для лекарственной формы в гранулах;*

*Детский возраст до 6 лет для лекарственной формы в таблетках.*

### Во время приема препарата **ивакафтор+лумакафтор** необходимо контролировать

- *Активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови*
- *Исследование уровня общего билирубина в крови,*
- *Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови перед началом лечения препаратом **ивакафтор+лумакафтор**, каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем один раз в год.*
- *При назначении **ивакафтор+лумакафтор** необходимо проводить исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты (Консультация врача-офтальмолога, Офтальмоскопия, Визометрия, Биомикроскопия глаза)*



[[Southern](#)[Southern K.W., [Patel](#)[Southern K.W., Patel S., [Sinha](#)[Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., [Nevitt](#)[Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 02 August 2018, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.>]

## Эффективность терапии :

- *следует оценивать через 6 месяцев по снижению числа обострений,*
- *потребности в АБТ,*
- *функциональным тестам (потовая проба, метод ОРКП – при отсутствии снижения показателей потовой пробы),*
- *показателям спирометрии,*
- *ИМТ*

**При отсутствии эффекта** через 6 месяцев терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор необходимо:

- **дополнительное обследование на носительство комплексного аллеля** - секвенирование всего гена *CFTR* для выявления носительства комплексных аллелей, которые могут обуславливать устойчивость к таргетной терапии (в тех случаях, когда секвенирование не было выполнено перед началом терапии). **При этом минимальным необходимым объемом исследования в данном случае будет анализ варианта L467F (NM\_000492.3:c.1399C>T; NP\_000483.3:p.(Leu467Phe)),** доказанно приводящего к резистентности к терапии любым доступным методом исследования.
- **проведение форсколинового теста на кишечных органоидах**

**Лечение пациентов следует прекратить** при повышении активности АЛТ или АСТ >5 верхних границ нормы (ВНГ) или при повышении активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с уровнем общего билирубина >2 ВГН, при выявлении катаракты.

**Следует помнить о возможных лекарственных взаимодействиях** (согласно инструкции к препарату), в т.ч., с противогрибковыми препаратами для системного применения- производными триазола, рифампицином\*\* и зверобоем продырявленным



11. Сведения об изменениях в состоянии здоровья и сведения об оказанной медицинской помощи, включая результаты лечения, актуализируются не реже чем через 6, 9 и 12 месяцев со дня первоначального размещения сведений о ребенке с орфанным заболеванием в информационном ресурсе. Далее до перенесения указанных сведений в архивную часть информационного ресурса в соответствии с пунктом 16 настоящих Правил указанные сведения актуализируются не реже одного раза в год.

## ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ПОСТАНОВЛЕНИЕ

от 8 апреля 2021 г. № 555

МОСКВА

**Об утверждении Правил ведения информационного ресурса, содержащего сведения о детях с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, включая информацию о закупке для таких детей лекарственных препаратов и медицинских изделий, в том числе не зарегистрированных в Российской Федерации, технических средств реабилитации, и сведения о результатах лечения таких детей**

# Подготовка к обеспечению пациентов препаратом Оркамби® (гранулы)



- **Сбор документов**
- Проверка истинного гомозиготного носительства мутации F508del
- При отсутствии – **забор крови и отправка в ДНК лабораторию МГНЦ**
- **1-2 месяца** с учетом эпидемиологической обстановки

- **ДНК-диагностика в МГНЦ**
- Доказательство гомозиготности пациента по мутации F508del и исключение комплексного аллеля
- **до 2 -3 -х месяцев** с учетом опыта по диагностике детей старше 6 лет

## ВК

- По месту жительства с привлечением специалистов по муковисцидозу
- **Федеральный консилиум не требуется**

- Отправка заявки в Фонд



- **Закупка препаратов.**
- **Таблетки – по мере оформления документов**
- **Гранулы – 1 квартал 2022**

Планируемый срок сбора данных – 2 месяца





For US residents only.

Vertex GPS™: Guidance & Patient Support

About ORKAMBI

Safety & Side Effects

Taking ORKAMBI

ORKAMBI Stories

Resources



Sydney, Age 4, F508del/F508del

Kristi, Sydney's mom

While Sydney works on flying high, ORKAMBI® works on treating the underlying cause

The sooner your child gets started, the sooner ORKAMBI can get to work.

People with CF pictured may or may not be taking ORKAMBI.

See study results in children age 2 through 5 years

Learn how to take ORKAMBI

See how ORKAMBI works

### Important Safety Information

Do not take ORKAMBI if you take certain medicines or herbal supplements, such as:

- antibiotics: rifampin (RIFAMATE®, RIFATER®) or rifabutin

### What is ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor)?

ORKAMBI is a prescription medicine used for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 2 years and older who have two copies of the F508del mutation (F508del/F508del) in their CFTR gene.

# Старт таргетной терапии

---

КСГ ds35.003 (дневной стационар) для пациентов с сохранной функцией внешнего дыхания и стабильным течением заболевания

КСГ ds35.009 (круглосуточный стационар) для пациентов с низкой функцией внешнего дыхания и нестабильным течением заболевания, частыми обострениями, требующими внутривенной антимикробной терапии

# Нахождения пациентов с МВ в стационаре (согласно клиническим рекомендациям и СанПиНам)

*Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара.*

---

*Госпитализация проводится по показаниям (Приложение Г10) в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией).*

Перед госпитализацией пациенты с муковисцидозом сдают микробиологический анализ мокроты (не позднее чем за 1 месяц).

**Пациенты размещаются в одноместные палаты (боксы) согласно микрофлоре дыхательного тракта.**

Госпитализация пациентов с *Burkholderia cepacia complex* осуществляется в лечебные учреждения имеющие специализированные боксы для данной инфекции.

**Пациенты, инфицированные *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезными микобактериями или устойчивыми к ванкомицину энтерококками, должны размещаться в отдельной палате боксе с душем и туалетом, желательно с отдельным входом.**

Госпитализация пациентов с резистентной флорой ведется в приемном отделении для инфекционных пациентов; пациенты проходят в палаты (боксы) через отдельный вход.



# Какие вопросы следует обсудить

- ✓ Показания
- ✓ Противопоказания
- ✓ Дозировка
- ✓ Режим приема
- ✓ Правила приема
- ✓ Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
- ✓ НПЯ
- ✓ Контроль эффективности

## 3.1.15 Патогенетическая терапия (ивакафтор+лумакафтор)

▪ **Рекомендуется** применение комбинации ивакафтор+лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR)) у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации *F508del* в гене CFTR с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, повышения лёгочной функции, снижения частоты лёгочных обострений и замедления прогрессирования заболевания. [117, 275,276].

(УУР – А, УДД – 1).

Клинические рекомендации

## Кистозный фиброз (муковисцидоз)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 2021

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков
- Российское респираторное общество
- Российское трансплантологическое общество
- Ассоциация детских врачей Московской области

## Показания

**Генотип – гомозигота по F508del**

**Доказанная гомозиготность**

**Отсутствие комплексного аллеля p.[Leu467Phe;Phe508del]**

**Возраст от 2 лет**

## Противопоказания

**препарат не назначается при приеме препаратов – мощных индукторов изофермента цитохрома P<sub>450</sub> 3A4 (CYP3A4)**

**Антибиотики:** рифампицин (RIFAMATE®, RIFATER®) или рифабутин (MYCOBUTIN®)

**Противосудорожные препараты:** фенобарбитал, карбамазепин (TEGRETOL®, CARBATROL® и EQUETRO®) или фенитоин (DILANTIN®, PHENYTEK®)

**Седативные и успокаивающие средства:** триазолам (HALCION®) или мидазолам (DORMICUM®, HYPNOVEL® и VERSED®)

**Иммунодепрессанты:** циклоспорин, эверолимус (ZORTRESS®), сиролимус (RAPAMUNE®) или такролимус (ASTAGRAF XL®, ENVARSUS XR®, PROGRAF® и PROTOPIC®)

**Зверобой** (Hypericum perforatum)

**Противогрибковые средства – позаконазол**

**В основном снижается экспозиция ивакафтора.**

**Применение комбинации ивакафтор + лумакафтор у пациентов с муковисцидозом, перенесших трансплантацию органов, не рекомендуется.**

# **Снижается эффективность препаратов при приеме Оркамби**

**Монтелукаст**

**Фексофенадин (блокатор H<sub>1</sub> гистаминовых рецепторов)**

**Эритромицин**

**Кларитромицин (можно снизить дозу в течение 1 недели приема кларитромицина или назначить азитромицин)**

**Флуконазол**

**Итраконазол, кетоконазол, вориконазол –**

**не требуется коррекции дозы, если пациент уже принимает оркамби.  
если пациент принимает противогрибковые препараты до начала терапии оркамби – доза оркамби снижается в первую неделю.**

**Эзомепразол, лансопразол или омепразол - могут потребоваться более высокие дозы ингибиторов протонной помпы.**

**Метилпреднизолон и преднизон. Для получения желаемого клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы указанных ГКС.**

**Ибупрофен. Для получения желаемого клинического эффекта может потребоваться более высокая доза ибупрофена.**

# Торговое наименование: Оркамби®.

Международное непатентованное или группировочное наименование:  
ивакафтор + лумакафтор

**Лекарственная форма:**  
таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Регистрационное удостоверение в РФ**  
ЛП-006652



For children age 6 through 11 years



For people age 12 years and older

**Лекарственная форма**  
Гранулы /саше

**Регистрационное удостоверение**  
ЛП-007000



## Рекомендуемая дозировка препарата ивакафтор+лумакафтор у пациентов в возрасте от 2-х лет и старше.

Возраст	Доза	Общая суточная доза
детский возраст 2-5 лет и масса тела менее 14 кг	одно саше Ивакафтор 125мг/ лумакафтор 100 мг каждые 12 часов	Ивакафтор 250 мг/ лумакафтор 200 мг
детский возраст 2-5 лет и масса тела 14 кг и более	одно саше ивакафтор 188 мг/ лумакафтор 150 мг каждые 12 часов	Ивакафтор 376 мг/ лумакафтор 300 мг
детский возраст 6-11 лет	2 таблетки Ивакафтор 125мг/ Лумакафтор 100 мг каждые 12 ч	Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 400 мг
детский возраст с 12 лет и старше, а также взрослые пациенты	2 таблетки Ивакафтор 125 мг/ Лумакафтор 200 мг	Ивакафтор 500 мг/ лумакафтор 800 мг

## **До первого приема препарата необходимо**

### **Для исключения противопоказаний**

- 1.Биохимический анализ крови – минимальные исследования АЛТ, АСТ, билирубин**
- 2.Осмотр офтальмолога**
- 3.АД ( для детей старше 12 лет)**
- 4.Применение медикаментов**

### **Для контроля эффективности**

- 1. ФВД ( для детей старше 6 лет)**
- 2. Вес, рост, ИМТ (перцентиль, z-score)**
- 3. Потовая проба**
- 4. Панкреатическая эластаза**
- 5. Желательно КТ ОНП и грудной клетки**

**Оценить количество респираторных эпизодов до начала лечения в течение 6-12 мес, количество дней внутривенной терапии.**

## **С осторожностью**

**При тяжелой почечной недостаточности или терминальной стадии заболевания почек;**

**При почечной недостаточности легкой и средней степени коррекции дозы не требуется; при тяжелой почечной недостаточности или терминальной стадии заболевания почек данную комбинацию рекомендуется применять с осторожностью.**

**При беременности, в период грудного вскармливания – нет данных о влиянии на плод и новорожденного.**

**Прогрессирующих заболеваниях печени;  
тяжелой печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью);**

**При печеночной недостаточности легкой степени коррекции дозы не требуется (класс А по классификации Чайлд-Пью); при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени рекомендуется снижение дозы лечащим врачом.**

# Режим приема

- **Каждые 12 часов  $\neq$  2 раза в день**
- **Необходимо употреблять жиросодержащую пищу непосредственно перед или сразу после приема препарата**
- **Еда должна содержать жир (экспозиция лумакафтора повышалась приблизительно в 2 раза при приеме с пищей с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом препарата натощак).**
- **Гранулы нужно смешать с 5 мл воды или жидкой пищей (йогурт, пудинг, сок).**
- **Следует избегать употребления грейпфрутового сока и любых продуктов, содержащих грейпфрут или севилские апельсины как ингибиторов CYP450 3A4**



**Увеличить содержание жира в пище для приема Оркамби –**  
оливковое масло, сливочное масло, орехи, авокадо, сыр, моцарелла, мороженое,  
сливки, 6% молоко, творог, пудинги, жирные йогурты, молочные коктейли и т.д.

## Recipe ideas

### Strawberry Banana Smoothie



Start cooking



### Hot Chocolate



Start cooking



### Mac and Cheese



Start cooking



## Everyday **CF**

Get more delicious recipes and food ideas.

Visit **CF Kitchen on Everyday-CF.com**.

Looking for something specific in the CF Kitchen?

Choose a mealtime below.

**BREAKFAST** ▶

**LUNCH** ▶

**DINNER** ▶



## Если пациент пропустил время приема Оркамби!

**Менее 6 часов** – следует принять препарат в обычной дозировке.

Следующая доза принимается в положенное время без изменения дозы.

**Более 6 часов** – прием этой дозы пропускается!

Следующая доза принимается в обычной дозе и обычном режиме.



АЙ-ЯЙ-ЯЙ!

# Возможные ожидаемые описанные побочные эффекты

**Одышка**

**Кашель**

**Бронхоспазм**

**Увеличение мокроты**

**заложенность носа,**

**Кровохаркание**

**Пневмоторакс**

**Желудочно-кишечные (диарея, боли в животе)**

**Миалгии**

**Лихорадка**

**Сыпь**

**Тахикардия**

**Повышение АД**

**Усталость**

**Головная боль**

**Метроррагия\меноррагия**

**Изменение биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин)**

Приблизительно 3/4 событий развивались в течение первой недели лечения, и разрешались у большинства пациентов без необходимости прерывания или прекращения лечения. В основном они были несерьезными и по степени тяжести – легкими или средней степени.

# Что делать при НПЯ

1. Наблюдение в условиях дневного стационара
2. Оценка тяжести
3. Обследование
4. Симптоматическая терапия
5. Коррекция дозировки
6. Коррекция режима приема
7. Отмена временная
8. Отмена
9. Фиксация НПЯ

# Контроль эффективности

1. Через 2 недели      оценка самочувствия, состояние, жалобы, вес, рост,      ИМТ, ФВД, АД, потовый тест, НПЯ
2. Через 28 дней      оценка самочувствия, состояние, жалобы, вес, рост, ИМТ,      ФВД, АД, потовый тест, НПЯ
3. Через 3 мес      оценка самочувствия, жалобы, вес, рост, ИМТ, б\х      ФВД, АД, потовый тест, НПЯ
4. Через 6 мес      оценка самочувствия, жалобы, вес, рост, ИМТ, б\х      ФВД, АД, НПЯ, потовый тест,  
**панкреатическая      эластаза, осмотр офтальмолога.**
5. Через 12 мес      оценка самочувствия, жалобы, вес, рост, ИМТ, б\х      ФВД, АД, НПЯ, потовый тест,  
**панкреатическая      эластаза, осмотр офтальмолога.**

Если через полгода нет эффекта по клинике и результатам потовой пробы, то пациент приглашается в МГНЦ для:

1. проведения теста кишечных потенциалов

2. по показаниям проведение теста кишечных органоидов для определения чувствительности к другим модуляторам

3. секвенирование гена *CFTR* для поиска других комплексных аллелей.

**Сейчас у нас больше вопросов, чем ответов.**

**Мы все в начале пути.**

**Нам в помощь мировой опыт, наша ответственность, ваше доверие и надежда на лучшее.**



**Клиническая база НКО муковисцидоза (Российского центра муковисцидоза) НИКИ детства МЗ Московской области :**

**ГБУЗ МО«ДКМЦМО», г. Мытищи, ул. Коминтерна 24а, стр.1),**

---

**регистратура: 8 -495-587 -33-66**

**Почта - 849558733@ mail.ru**

**Благодарность**

**в.н.с. Воронковой А.Ю.**

**за помощь в подготовке слайдов**



**Спасибо за внимание!**