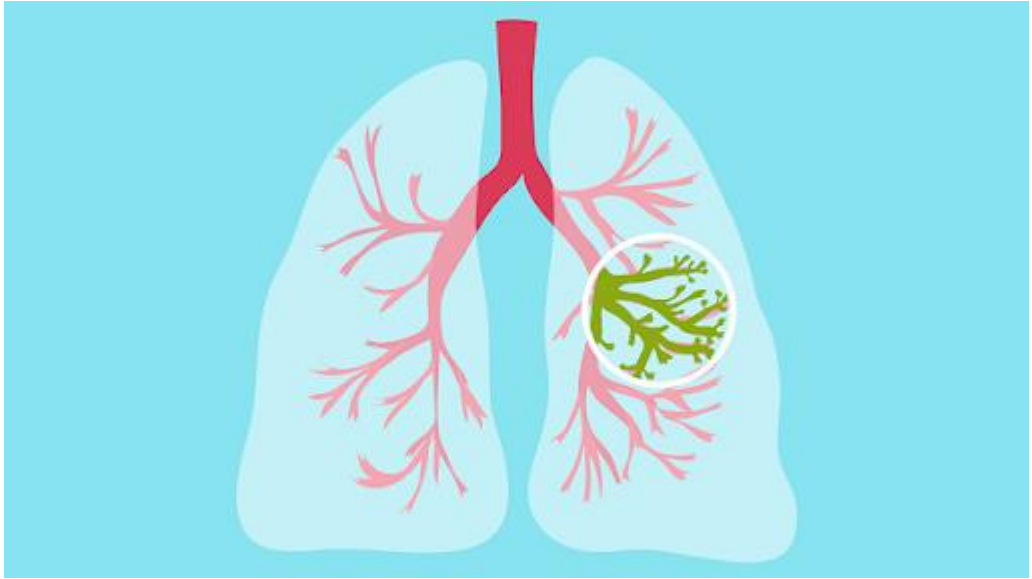


Муковисцидоз (Кистозный фиброз)

Кондратьева Елена Ивановна
Зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ "МГНЦ"
Заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы
Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ"
Руководитель центра муковисцидоза ГБУЗ МО«ДКМЦМО»
Профессор, д.м.н., врач-высшей категории

Москва 2021

Информация о предлагаемом к включению заболевании

Муковисцидоз – редкое аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание

Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (E84.8)

Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания

Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (E84.0)

Преимущественно легочная форма заболевания

Всего в РФ – 4 230 пациентов, из них 75% - дети

1-ые месяцы жизни

Манифестация заболевания

До 80% пациентов

Легочные проявления (до 12 мес.)

12,8

Средний возраст пациентов

22,5

Средний возраст смерти пациентов

+23,4 года

Моделирование средней выживаемости при использовании патогенетической терапии

1. Е.Л. Амелина и соавт Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. // Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» и Российское респираторное общество «МЕДПРАКТИКА-М», 2020, 68 с.
2. Rubin J. L. et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor //Therapeutic advances in respiratory disease. – 2019. – Т. 13. – С. 1753466618820186

Качество жизни больных без патогенетического лечения

Муковисцидоз снижает качество жизни как самих больных, так и лиц, осуществляющих уход

Многочисленные медицинские манипуляции значительно изменяют образ жизни и сказываются на учебе, работе и личной жизни пациентов

Основными факторами, определяющими качество жизни являются показатели функции легких, ИМТ, частота легочных обострений и госпитализаций

Для детей и подростков с муковисцидозом характерен более высокий уровень депрессии и тревоги

Во всех исследованиях показано значительное клинически и статистически значимое изменение оценки качества жизни по респираторному домену CFQR на патогенетической терапии

Основные причины смертности

95% Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности

75% Поражение легких

Методы диагностики данного заболевания

В том числе определяющие выбор терапии заболевания

Лабораторные и инструментальные методы диагностики:

- Определение иммунореактивного трипсина
- Потовая проба
- Молекулярно-генетическая диагностика (позволяет идентифицировать мутации гена *CFTR*, что необходимо для назначения таргетной терапии)
- Определение разности кишечных потенциалов

Дополнительные инструментальные методы диагностики:

- Рентгенография органов грудной клетки
- КТ органов грудной клетки
- КТ околоносовых пазух
- КТ / МРТ органов брюшной полости
- Непрямая эластометрия печени
- Спирометрия
- Пульсоксиметрия
- УЗИ органов брюшной полости
- Урологическое/ андрологическое обследование
- ЭХОКг
- Эндоскопия

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.)**	**НЕТ**	**ДА***	**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

**В связи с регистрацией Ивакафтор+лумакафтор внесены изменения в Национальные клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», дети/взрослые 2021 и отправлены в ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» МЗ РФ*

***Только объявлены аукционы на закупку лекарственного препарата*

1. Лекарственный препарат Ивакафтор + лумакафтор

Зарегистрирован в Российской Федерации

Ивакафтор + лумакафтор

Международное непатентованное наименование

Оркамби®

Торговое наименование

Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*

Показание к применению

Отсутствуют воспроизведенные препараты

Первое зарегистрированное патогенетическое лечение в РФ

№ ЛП-006652 от 02.12.2020

Номер регистрационного удостоверения в РФ

Режим терапии:

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

Продолжительность терапии:

- Пожизненная терапия

Сведения о клинической эффективности

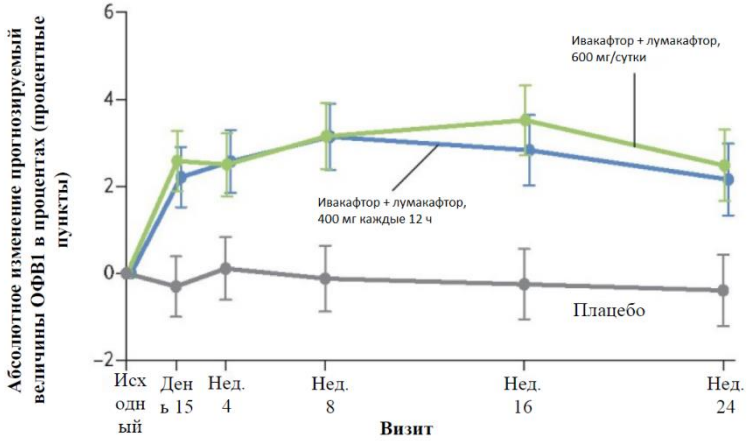
Масштабные клинические исследования препарата ивакафтор + лумакафтор

Клиническое исследование	Уровень доказательности	Возраст	Количество пациентов	Результаты по эффективности
Исследование 109 24-недельное исследование 3 фазы	II/A	6-11 лет	204	1) Повышение ОФВ1 на 2.4% 2) Снижение индекса очищения легких на 1.1 3) Снижение концентрации хлоридов пота на 20,8 ммоль/л
Исследование 110 96-недельное исследование 3В фазы	IV/B	6-11 лет	239	1) Стабильное снижение индекса очищения легких на 0.85 единиц относительно исходного уровня 2) Повышение ИМТ на 2,04 кг/м2 3) Снижение хлоридов пота на 22.9 ммоль/л 4) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQR
Исследования TRAFFIC/TRANSPORT 24-недельные исследования 3 фазы	II/A	12+	1108	**1) Снижение количества лёгочных обострений на 39%;** **2) Снижение количества обострений, требовавших в/в антибиотиков и госпитализаций на 56% и 61% соответственно** 3) Повышение ОФВ1 на 2.8% 4) Повышение ОФВ1 на 10% и более у 24% пациентов 5) Повышение качества жизни пациентов согласно опроснику CFQR
Исследование PROGRESS 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

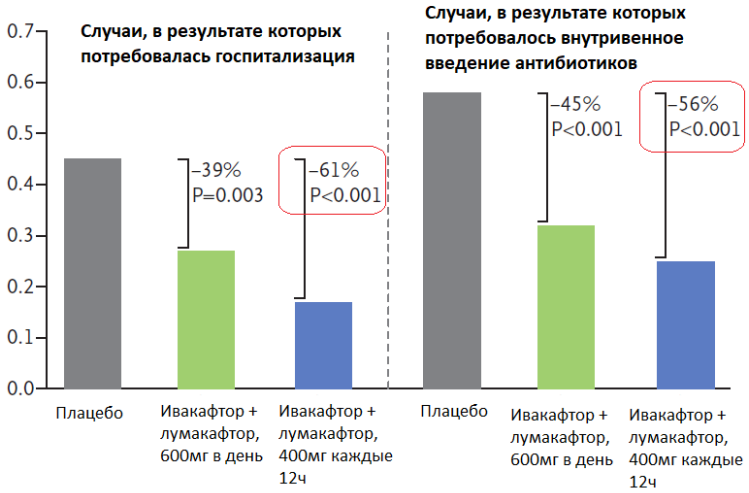
Информация об эффективности ЛП ивакафтор + лумакафтор

Клинические данные по легочной функции и анализ частоты возникновения явлений

Повышение ОФВ1



Частота возникновения явлений на одного пациента в течение 24-х недель



Сведения о безопасности предлагаемого ЛП

Безопасность изучалась по всех клинических исследованиях

Результаты по безопасности применения комбинации ивакафтор + лумакафтор по данным КИ

- Во всех клинических исследованиях комбинации ивакафтор + лумакафтор проводилась оценка безопасности
- Профиль безопасности комбинации ивакафтор + лумакафтор значительно не отличался от группы плацебо
- **Во всех исследованиях частота нежелательных явлений, требовавших отмены терапии оценивалась как низкая**
- Частота серьезных нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и ивакафтора + лумакафтора
- В рамках длительных наблюдений (96 недель) профиль безопасности препарата оставался стабильным и новых данных по безопасности не поступало

Отчеты мониторинга безопасности по препарату

Подтверждают указанные выводы

2. Лекарственный препарат Элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор

НЕ зарегистрирован в Российской Федерации

Элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор

Международное непатентованное наименование

Трикафта

Торговое наименование

Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 12 лет и старше, гомозиготных и гетерозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*
+ список 178 патогенных вариантов с минимальной функцией

Показание к применению

Отсутствуют воспроизведенные препараты

Не зарегистрирован в РФ

Номер регистрационного удостоверения отсутствует

Режим терапии:

- Рекомендуется принимать по 3 таблетки: 2 утром и одну вечером (каждые 12 часов), ежедневно;

Продолжительность терапии:

- Пожизненная терапия

Клиническая эффективность Элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор

НЕ зарегистрирован в Российской Федерации

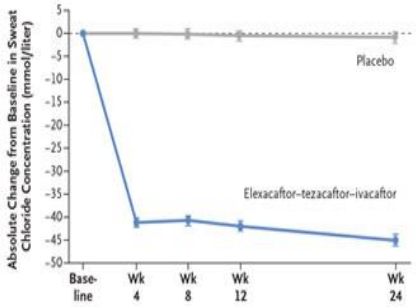
Клиническое исследование	Уровень доказательности	Возраст	Количество пациентов	Результаты по эффективности
Исследование 1 24-недельное исследование 3 фазы	II/A	12+	403	1) Повышение ОФВ1 до 13.8% 2) Снижение количества лёгочных обострений на 63%; 3) Снижение количества обострений, требовавших в/в антибиотиков и госпитализаций на 71% и 78% соответственно 4) Повышение ИМТ на 1,04 кг/м2 5) Снижение хлоридов пота на 41.8 ммоль/л
Исследование 2 24-недельные исследования 3 фазы	II/A	12+	107	1) Повышение ОФВ1 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)
Исследование 3 24-недельное исследование 3 фазы	IV/B	6-11 лет	65	1) Повышение ОФВ1 до 10.2% 2) Снижение индекса очищения легких на 1.7 3) Снижение концентрации хлоридов пота на 60,9 ммоль/л

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

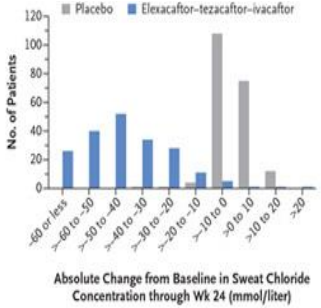
- Профиль безопасности комбинации элексакафтор/ тезакафтор/ ивакафтор значительно не отличался от группы плацебо;
- Комбинация элексакафтор/ тезакафтор/ивакафтор в целом была безопасна и хорошо переносилась в ходе исследования;
- В большинстве случаев НР были либо легкой (54,5%), либо средней (42,4%)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

Эффективность применения лекарственного препарата элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор (Трикафта)

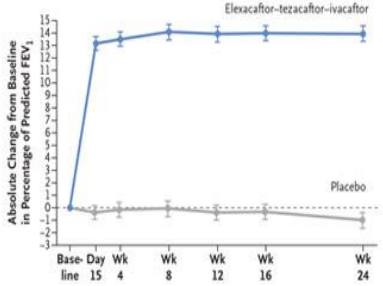
Снижение хлоридов в потовой жидкости



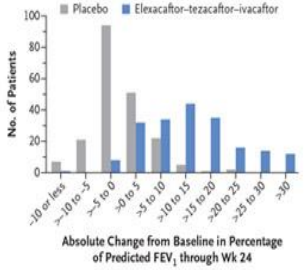
Индивидуальный ответ на терапию по снижению хлоридов в потовой жидкости



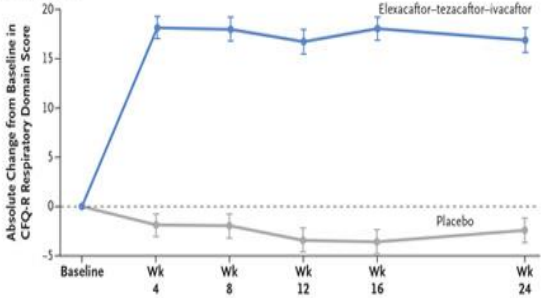
Повышение пдОФВ1 (%)



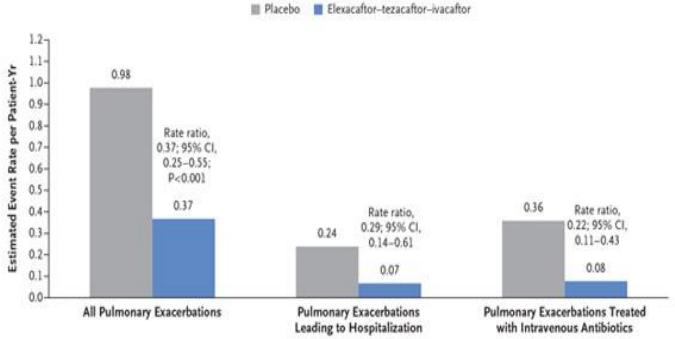
Индивидуальный ответ на терапию по изменению пдОФВ1



Повышение качества жизни



Снижение количества лёгочных обострений



Клинические критерии и длительность, позволяющие оценить эффективность проводимого лечения

Для пациентов к включению в перечень ЛП, получающих терапию за счет средств Фонда

Повышение ОФВ1

Сравнение с исходным значением

Повышение Индекса массы тела

Сравнение с исходным значением

Потовая проба

Снижение показателей в сравнении с исходным значением

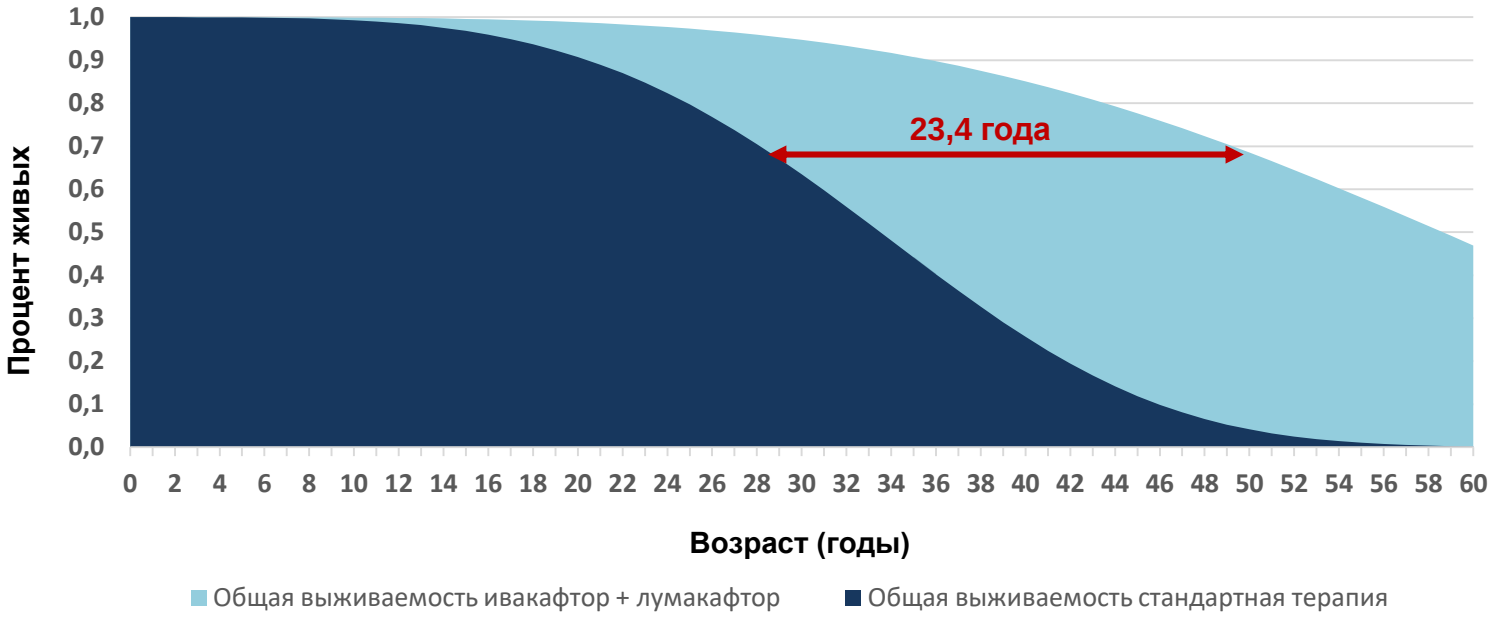
Ежегодное число легочных обострений,

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

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

Патогенетическая терапия на примере ивакафтор + лумакафтор позволяет увеличить продолжительность жизни на 23,4 года

Результаты исследования по моделированию Rubin, 2019



Почему важно обеспечить в первую очередь препаратом ивакафтор + лумакафтор (Оркамби®)?

- Более широкая возрастная популяция (возможно раннее начало терапии: с 6 лет)
- Стоимость лечения препаратом ивакафтор + лумакафтор в 2 раза ниже, чем элексакафтор/ ивакафтор/ тезакафтор
- Подтвержденный профиль эффективности и безопасности широким опытом применения во всем мире с 2015 года
- Возможность немедленной закупки: препарат зарегистрирован в РФ

Почему также важно обеспечить нуждающихся пациентов препаратом элексакафтор/ ивакафтор/ тезакафтор (Трикафта) ?

- Больший охват популяции пациентов до 90% всех мутаций гена *CFTR*
- Подтвержденный профиль эффективности выше для определенной группы пациентов в 3-4 раза по сравнению с ивакафтор + лумакафтор, ивакафтор + тезакафтор.
- Низкая частота НПР