

## ВОСПРОИЗВЕДЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ МОДУЛЯТОРОВ БЕЛКА CFTR — ИВАКАФТОРА И ЛУМАКАФТОРА. ЭТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

С. М. Носков<sup>1</sup>, К. С. Радаева<sup>2</sup> ✉, А. Н. Арефьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиническая больница № 3, Ярославль, Россия

<sup>2</sup> ЗАО «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия

Отсутствие эффективной и доступной терапии для редких заболеваний является важной этической проблемой. Одним из примеров является муковисцидоз (МВ) — хроническое, прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением функции всех экзокринных желез. Комбинация ивакафтора и лумакафтора (потенциатора и корректора CFTR) должна приводить к достаточному уровню белка на поверхности клетки и к увеличению его активности, тем самым корректируя нарушенную функцию. Разработка воспроизведенного препарата, содержащего в качестве активных фармацевтических субстанций ивакафтор и лумакафтор, позволит увеличить доступность данного препарата и улучшить выживаемость пациентов. Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов, содержащих ивакафтор и лумакафтор у здоровых добровольцев. Данное исследование проводилось как открытое, рандомизированное, перекрестное исследование биоэквивалентности с однократным приемом препарата после еды у здоровых добровольцев обоих полов. Вывод о биоэквивалентности был сделан, если при оценке 90% доверительных интервалов для первичных фармакокинетических параметров ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) они находились в принятых границах биоэквивалентности 80–125%. По результатам исследования было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных фармакокинетических параметров для ивакафтора и лумакафтора укладываются в допустимые пределы биоэквивалентности. Согласно применяемым критериям, препараты являются биоэквивалентными, что позволяет рекомендовать тестируемый препарат в МЗ РФ для получения регистрационного статуса.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, муковисцидоз, CFTR, фармакокинетика, этика

**Финансирование:** исследование финансировалось ООО «ГЕРОФАРМ».

**Вклад авторов:** А. Н. Арефьева, К. С. Радаева — концепция статьи; А. Н. Арефьева — концепция и дизайн исследования; К. С. Радаева — написание текста; А. Н. Арефьева, С. М. Носков — сбор и обработка материала; К. С. Радаева — обзор литературы; А. Н. Арефьева — анализ материала и его обработка; С. М. Носков, А. Н. Арефьева, К. С. Радаева — редактирование; С. М. Носков, А. Н. Арефьева, К. С. Радаева — утверждение окончательного варианта статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** условием для проведения клинического исследования являлись Разрешение МЗ РФ № 212 от 17.04.2023 и одобрение исследования Советом по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике № 325 от 17.01.2023). Все основные документы исследования (протокол GP30511-P4-01-01, брошюра исследователя, информационный листок здорового добровольца и форма информированного согласия, документы по страхованию жизни и здоровья добровольцев) были предоставлены и одобрены Независимым этическим комитетом (НЭК) исследовательского центра, согласно процедурам этого комитета. Исследователи взяли на себя обязанность неразглашения личных и медицинских данных субъектов. До начала любых процедур исследования была проведена процедура получения информированного согласия, которая соответствовала принципам Хельсинкской декларации, правилам ИЧН и национальным регуляторным стандартам. Каждый доброволец, включенный в исследование, был застрахован и обязательно получил оригинал полиса страхования.

✉ **Для корреспонденции:** Ксения Сергеевна Радаева  
ул. Связи, д. 34а, пос. Стрельна, г. Санкт-Петербург, 198515, Россия; Kseniia.Radaeva@geropharm.com

**Статья поступила:** 13.05.2024 **Статья принята к печати:** 11.06.2024 **Опубликована онлайн:** 30.06.2024

**DOI:** 10.24075/medet.2024.014

## A REPRODUCED COMBINATION OF IVACAFTOR AND LUMACAFTOR, CFTR PROTEIN MODULATORS. ETHICAL AND PHARMACOKINETIC ASPECTS

Noskov SM<sup>1</sup>, Radaeva KS<sup>2</sup> ✉, Arefeva AN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital No. 3, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup> Pharm Holding CJSC, St. Petersburg (Pharm Holding CJSC), Russia

The lack of effective and affordable therapies for rare diseases is an important ethical issue. One example is cystic fibrosis (CF), a chronic, progressive disease characterized by an impaired function of all exocrine glands. The combination of ivacaftor and lumacaftor (CFTR potentiator and corrector) should lead to a sufficient level of protein on the cell surface and to an increase in its activity, thereby correcting the impaired function. Development of a generic drug containing ivacaftor and lumacaftor as active pharmaceutical substances will increase the availability of this medication and improve patient survival. To study comparative pharmacokinetics and bioequivalence of drugs containing ivacaftor and lumacaftor in healthy volunteers. It was conducted as an open-label, randomized, crossover bioequivalence study involving a single intake of the drug during each period under fed condition in healthy male and female volunteers. The conclusion about bioequivalence was made if 90% confidence interval for primary pharmacokinetic parameters ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) fell within the accepted bioequivalence limits of 80–125%. According to the results of the study, it was shown that the values of 90% CI of the geometric mean of the main pharmacokinetic parameters for ivacaftor and lumacaftor fall within the acceptance limits for bioequivalence. According to the applied criteria, the drugs are bioequivalent, which makes it possible to recommend the investigational drug to the Ministry of Health of the Russian Federation for obtaining the registration status.

**Key words:** bioequivalence, cystic fibrosis, CFTR, pharmacokinetics, ethics

**Funding:** the study was funded by LLC "GEROPHARM".

**Author contribution:** Arefeva AN and Radaeva KS conceived of the presented article. Arefeva AN conceived and planned the trial. Radaeva KS wrote the manuscript with input from all authors. Arefeva AN and Noskov SM collected and processed data. Radaeva KS conducted a comprehensive review of the existing literature on the topic. Arefeva AN analysed data. All authors edited the paper and contributed to the final manuscript.

**Compliance with ethical standards:** the condition for conducting the clinical trial was authorization from the Ministry of Health of the Russian Federation No. 212 dated 04/17/2023 and approval of the study by Independent Ethics Committee (excerpt from the meeting protocol of the Ethics Committee No. 325 dated 01/17/2023). All the essential trial documents (protocol GP30511-P4-01-01, Investigator's Brochure, written information given to trial subjects and informed consent form, volunteer life and health insurance certificate) were provided and approved by the Independent Ethics Committee (IEC) of the research center according to the procedures of this committee. The researchers are obliged not to disclose personal and medical data of the subjects. Prior to the start of any trial procedures, an informed consent procedure was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, ICH recommendations and national regulatory standards. Each volunteer included in the study was insured and must have received an original insurance certificate.

✉ **Correspondence should be addressed:** Kseniia S Radaeva  
Svyasi Str., 34a, Strelna village, Saint-Petersburg, 198515, Russia; Kseniia.Radaeva@geropharm.com

**Received:** 13.05.2024 **Accepted:** 11.06.2024 **Published online:** 30.06.2024

**DOI:** 10.24075/medet.2024.014

Одной из важных этических дилемм является отсутствие эффективной и безопасной терапии орфанных заболеваний [1]. Редкие заболевания, хотя и встречаются по отдельности с достаточно низкой частотой, в совокупности затрагивают значительную часть населения. Из-за низкой распространенности пациенты с орфанными заболеваниями испытывают множество сложностей, связанных как с тяжестью заболевания, так и с отсутствием или низкой доступностью надлежащего лечения. В совокупности эти факторы ущемляют право таких пациентов на получение качественной медицинской помощи и тем самым усугубляют неравенство и уязвимость пораженных пациентов, что не приемлемо с точки зрения медицинской этики. Примером такого заболевания является муковисцидоз (МВ). МВ — хроническое, прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением транспорта и секреции ионов хлора, что приводит к изменению электролитного состава и дегидратации секрета желез внешней секреции. МВ характеризуется поражением всех экзокринных желез и других жизненно важных органов и систем. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) диагноз МВ ставится одному из 9000 новорожденных и по данным регистра в РФ насчитывается около 4000 пациентов с данной патологией [2].

Развитие заболевания связано с мутациями в гене белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR*), на данный момент идентифицировано более 2000 типов мутаций, наиболее распространенной из которых в РФ является делеция внутри рамки считывания, приводящая к потере фенилаланина в позиции 508 в белке *CFTR* — *F508del*. Данная мутация встречается в 52,79% случаев и, по некоторым данным, наличие хотя бы одной копии данной мутации зарегистрировано примерно у 90% пациентов с муковисцидозом [3]. Данная мутация относится к мутациям II типа и приводит к аномалиям процессинга белка, к нарушениям его локализации и транспорта к апикальной мембране клеток [3, 4].

Традиционные методы терапии МВ направлены в основном на симптоматическое лечение. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией ферментами и соблюдением специализированной высококалорийной диеты [5]. Для терапии бронхолегочного процесса используются антибактериальные, в том числе ингаляционные методы кинезитерапии для улучшения дренажа секрета в дистальных воздухоносных путях, муколитические препараты, ингаляционные бронходилататоры, в некоторых случаях — гормональная терапия глюкокортикостероидами. Открытие молекул, модулирующих деятельность *CFTR*, ознаменовало новую эру в лечении МВ, поскольку это первый вариант терапевтического воздействия на дефектный белок *CFTR*, а не лечение осложнений, вызванных отсутствием или снижением функции *CFTR* [6].

К средствам патогенетической терапии МВ относятся комбинации модуляторов *CFTR* — ивакафтор + лумакафтор. Ивакафтор — потенциатор *CFTR* — увеличивает активность белка, доставленного на поверхность клетки, что обеспечивает усиление транспорта ионов. Лумакафтор — корректор *CFTR* — облегчает клеточный процессинг и перемещение *CFTR*, увеличивая количество белка на поверхности клетки. Комбинация должна приводить к достаточному уровню белка на поверхности клетки и к увеличению их активности. Таким

образом, данные эффекты призваны корректировать нарушения, вызванные мутацией *F508del*. Считается, что если комбинация оказывает достаточно сильное влияние на *F508del*, то наличие хотя бы одной такой аллели будет достаточно для получения значительной клинической пользы [7].

Средства патогенетической терапии призваны закрыть неудовлетворенные потребности пациентов с муковисцидозом. Однако из-за чрезмерно высоких цен на новые препараты для лечения орфанных заболеваний, которые делают жизненно необходимые лекарства недоступными для пациентов, возникают этические проблемы [8]. Хотя высокие цены могут быть оправданы стоимостью разработки новых лекарственных препаратов (ЛП) и ограниченным размером рынка в случае редких заболеваний, данное обстоятельство связано со снижением приверженности к лечению и приводит к значительному неравенству в доступе к препаратам. Это нарушает фундаментальный принцип медицинской этики — обеспечение равноправия и справедливости в предоставлении медицинской помощи. Как и пациенты с более распространенными заболеваниями, пациенты с редкими патологиями выигрывают от снижения цен на ЛП, вследствие появления генериков. Воспроизведенные ЛП примерно на 80–85% дешевле инновационных, поэтому их правильное назначение клиническими специалистами может значительно снизить расходы на лечение нуждающихся пациентов [9]. Однако генерические препараты будут являться доступными только при условии выхода на рынок достаточного количества ЛП, что позволит обеспечить сильную ценовую конкуренцию. Согласно данным проведенных ранее исследований, вывод на рынок одного конкурента-генерика приводит к снижению цены на ЛП примерно на 10–15%. При этом, чтобы добиться снижения цены на 50 и более процентов, необходимо, чтобы на рынке было доступно 4 и более воспроизведенных препаратов [10]. Препараты для лечения орфанной патологии могут не иметь достаточной конкуренции с генериками, поскольку производители воспроизведенных ЛП чаще отдают большее предпочтение препаратам для лечения более распространенных заболеваний. В связи с этим разработка как можно большего количества генериков ЛП для лечения редких заболеваний вносит значимый вклад в решение этической проблемы ограниченного доступа пациентов к терапии.

Кроме того, для регистрации воспроизведенных ЛП отсутствует необходимость в проведении обширной программы доклинических и клинических исследований (КИ), аналогичных тем, что были проведены в отношении оригинального препарата. Данный подход является более этическим, так как снижает количество субъектов исследования и продолжительность их участия в КИ. Также сокращение количества проводимых КИ оправдано с точки зрения экономической эффективности и обеспечивает максимальное сокращение времени, необходимого для регистрации и вывода на рынок ЛП. Это позволяет обеспечивать и поддерживать быстрый доступ пациентов к эффективной и безопасной терапии, а также снижает риски, связанные с возможным прекращением поставки оригинального препарата в случае зарубежных производителей.

Тестируемый в данном исследовании ЛП GP30511 относится к воспроизведенным ЛП (генерикам), содержащим в качестве активных фармацевтических

субстанций ивакафтор и лумакафтор. На сегодняшний день среди пациентов и представителей медицинского сообщества существуют предубеждения о меньшей эффективности и безопасности генериковых препаратов по отношению к оригинальным, а компании-производители порой используют неэтичные способы продвижения оригинальных ЛП на рынке. Несмотря на это, воспроизведенные лекарственные средства могут помочь удовлетворить имеющиеся медицинские потребности, повысив доступность препаратов, что корректно с этической точки зрения [11, 12]. Расширение доступа к эффективным и безопасным ЛП, приведет к увеличению числа пациентов, получающих надлежащее лечение, более раннему началу терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, а также к более надежному обеспечению непрерывности лечения.

Целью данного исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов, содержащих ивакафтор и лумакафтор у здоровых добровольцев после приема пищи. Дополнительно в рамках исследования оценивали безопасность и переносимость исследуемых препаратов.

Клинические исследования необходимы для развития медицинских знаний и повышения качества лечения пациентов. Публикуя результаты клинических испытаний, исследователи вносят вклад в коллективное понимание методов лечения и результатов их применения. Такое распространение информации позволяет другим исследователям опираться на существующие знания и улучшать общие стандарты проведения исследований и оказания помощи пациентам. Публикация результатов клинических исследований — это этический императив, который поддерживает развитие медицинской науки, способствует прозрачности и ставит во главу угла безопасность и благополучие пациентов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемая популяция

Поскольку основной задачей данного исследования было изучение фармакокинетических параметров сравниваемых препаратов с целью доказательства их биоэквивалентности, для чистоты эксперимента и получения наиболее достоверных данных была выбрана гомогенная популяция здоровых добровольцев. Изучаемая популяция включала здоровых добровольцев мужского и женского пола 18–45 лет с индексом массы тела 18,5–29,9 кг/м<sup>2</sup>, согласных соблюдать адекватный метод контрацепции и ограничения, налагаемые протоколом исследования. Соответствие критериям было установлено на основании сбора медицинского анамнеза, физикального осмотра и инструментальных и лабораторных методов, которые включали: электрокардиографию, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи и серологические тесты на гепатит С (антитела) и гепатит В (поверхностный антиген и антитела), ВИЧ (антитела к ВИЧ-1/2) и сифилис (антитела к *Treponema pallidum*). Также всем субъектом были проведены тесты на беременность (для участниц), алкоголь, котинин, применение наркотиков и злоупотребление сильнодействующими лекарственными веществами. Во время пребывания в исследовательском центре добровольцы находились на однообразной диете, им не разрешалась напряженная деятельность, употребление

никотинсодержащих продуктов, лекарственных средств и биоактивных добавок, витаминов, продуктов и напитков, которые могут повлиять на метаболизм, было запрещено в течение всего периода исследования. Перед включением в исследование всем субъектам были разъяснены все ограничения, накладываемые исследованием, и их права, добровольцы были ознакомлены с информационным листком субъекта исследования и подписали форму информированного согласия.

### Исследуемые препараты

Тестируемый препарат GP30511, содержащий ивакафтор и лумакафтор в дозировке 125 и 200 мг соответственно, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, был произведен ООО «ГЕРОФАРМ», Россия. Референтным был препарат Оркамби® в той же дозировке, произведенный Вертекс Фармасьютикалс Лимитед, Ирландия. Исследуемые препараты были приняты субъектами в дозе 250+400 мг (по 2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой) перорально после приема стандартизированного высококалорийного завтрака, запивая 200 мл негазированной воды комнатной температуры. Прием препаратов в указанных дозах безопасен для субъектов, не превышает максимальную разовую и терапевтическую дозы и позволяет обеспечить необходимые для оценки фармакокинетических профилей концентрации ивакафтора и лумакафтора при минимальном риске для здоровых добровольцев. Это соотносится с данными литературы по уже проведенным исследованиям комбинации и не противоречит инструкции по медицинскому применению данного препарата [13].

### Дизайн исследования

Исследование биоэквивалентности было открытым, рандомизированным, 2-периодным перекрестным исследованием, где подразумевался однократный прием препарата в каждом периоде (тестируемый или референтный препарат). Исследование проводилось в одном исследовательском центре (КБ № 3, г. Ярославль). После госпитализации субъектов до первого приема препарата была произведена рандомизация с помощью электронной системы IWRS. Субъекты были рандомизированы в две группы: 1 группа (TR) — во время первого периода исследования получали тестируемый препарат, во время второго — препарат сравнения; 2 группа (RT) — во время первого периода получали препарат сравнения, во время второго — тестируемый.

Все процедуры госпитализации были идентичными во всех периодах исследования. Госпитализация субъектов проходила примерно за 12 ч до каждого приема препаратов и продолжалась примерно 36 ч. После госпитализации исследователями был произведен сбор жалоб, субъекты были опрошены на предмет соблюдения ограничений исследования, был осуществлен физикальный осмотр и оценка жизненно важных показателей (ЖВП), были проведены тесты на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе с помощью алкометра, наркотических веществ и котинина в моче с помощью тест-полосок, добровольцам женского пола проводили также тест на беременность. В день госпитализации субъектам был предоставлен стандартный ужин по графику питания стационара, после которого прием пищи был ограничен. В день приема препарата добровольцам был предоставлен высококалорийный завтрак, который они должны были

полностью съесть, следующий прием пищи был не ранее чем через 6 ч. До забора крови в точке –10 мин были оценены ЖВП и установлен внутривенный периферический катетер в локтевую вену для забора образцов крови вплоть до 12 ч после приема препарата включительно, в последующих временных точках забор крови осуществляли путем прямой венопункции. После забора крови в точке 24 ч от приема препарата госпитализация субъекта завершалась, впоследствии субъекты были приглашены на амбулаторные визиты через 48 и 72 ч после приема исследуемого препарата. На амбулаторном визите через 72 ч после приема препарата в первом периоде у субъектов был произведен забор крови для проведения биохимического анализа крови. Во втором периоде исследования на амбулаторном визите через 72 ч после приема препарата осуществлялся забор крови на клинический и биохимический анализ крови и забор образца мочи для проведения общего анализа мочи. На протяжении всего исследования проводились оценка параметров безопасности и регистрация нежелательных явлений.

Отмывочный период в данном исследовании составил 14 дней, на протяжении которого субъекты продолжали соблюдать все ограничения исследования. Общая продолжительность данного исследования для каждого добровольца составляла не более 36 дней.

#### Конечные точки исследования

В соответствии с целью исследования была проведена оценка фармакокинетических параметров. В качестве первичных конечных точек фармакокинетики были выбраны суммарная площадь под кривой «концентрация действующих веществ-время» от нуля до отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией действующих веществ ЛС во временной точке  $t$  ( $AUC_{0-t}$ ) и максимальная концентрации действующих веществ в крови субъектов за период наблюдения ( $C_{max}$ ). На основании полученных данных проводилась оценка биоэквивалентности.

#### Оценка фармакокинетических параметров

Для оценки фармакокинетических параметров в ходе исследования в каждом периоде у субъектов был произведен забор проб крови в 21 точке: до приема препарата (–10 мин) и через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 час, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 минут, 5 ч, 5 ч 30 минут, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после приема исследуемых препаратов.

Определение концентраций действующих веществ исследуемых препаратов в плазме крови участников исследования было выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) по разработанной и валидированной методике. Валидация была выполнена в соответствии с OECD, принципами Надлежащей Лабораторной Практики (GLP), национальными и международными стандартами. Валидация была проведена по основным характеристикам методики: степень извлечения соединений из плазмы, эффект матрицы, нижний предел количественного определения (НПКО), калибровочные кривые, прецизионность и точность, селективность, стабильность соединений и перенос пробы.

#### Оценка безопасности

Оценка параметров безопасности была произведена с момента первого приема исследуемого препарата и до завершения участия в исследовании. Оценку проводили по возникновению и динамике развития нежелательных явлений, регистрируемых на основании жалоб субъектов, по данным физикального осмотра, витальных показателей (АД, ЧСС, ЧДД и температура тела) и лабораторно-инструментальных методов (клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи и электрокардиографии).

#### Статистический анализ

После завершения исследования была проведена оценка фармакокинетических параметров. Препараты считались биоэквивалентными, если 90% ДИ средних геометрических  $AUC$  и  $C_{max}$  для обоих действующих веществ лежали в границах 80–125%.

Анализ данных был произведен при помощи языка статистического программирования R версии 4.2.2. Статистический анализ был проведен для основных ФК параметров в предположении об их логнормальном распределении. После логарифмического преобразования был проведен дисперсионный анализ (ANOVA) для параметров  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  действующих веществ исследуемых препаратов. Для первичных и вторичных параметров фармакокинетики, а также для параметров безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики. Для оценки сопоставимости была проанализирована PP-популяция, в которую вошли все добровольцы, которые завершили два периода исследования в соответствии с протоколом. Оценка безопасности проводилась на SAF-популяции, которая включала всех добровольцев, получивших хотя бы одну дозу препарата.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

##### Демографические данные

В исследование были включены и рандомизированы в общей сложности 60 субъектов — TR ( $n = 30$ ) и RT ( $n = 30$ ), все участники завершили исследование в соответствии с протоколом и вошли в PP-популяцию. Ни один субъект не выбыл из клинической части исследования. Серьезных отклонений от протокола исследования не было (рис. 1). Исходные характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

##### Фармакокинетика

Анализ данных фармакокинетики был проведен на PP-популяции. Полученные данные фармакокинетических параметров для исследуемых препаратов представлены в таблице 2. Существенных различий между тестируемым и референтным препаратами не обнаружено. Графическое представление данных концентраций ивакафтора и лумакафтора демонстрирует совпадающие формы усредненных фармакокинетических профилей тестируемого препарата и препарата сравнения (рис. 2, 3).

Результаты оценки отношения геометрических средних параметров фармакокинетики  $AUC_{0-t}$ ,  $C_{max}$  велпатасвира и софосбувира исследуемых препаратов и 90% ДИ для этих отношений представлены в таблицах 3 и 4, все параметры укладывались в заданные границы биоэквивалентности.

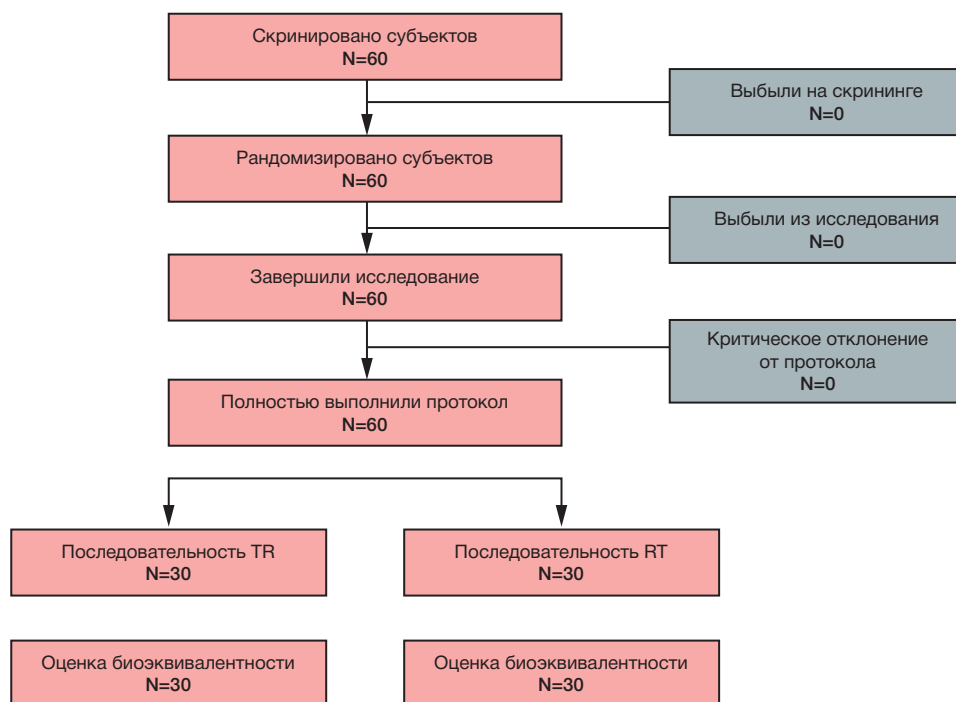


Рис. 1. Блок-схема распределения субъектов в клиническом исследовании

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования

Параметр		N=60
		Субъект (% от N)/среднее ± SD
Возраст, лет		34.7±6.6
Пол	Мужской	28 (46.7)
	Женский	32 (53.3)
Раса (европеоидная)		60 (100)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		24.0±1.8
Вес, кг		70.4±8.6
Рост, см		170.8±6.0
Курение		
– да		– 0
– нет		– 60 (100)
– курил ранее		– 0
Алкоголь		
– да		– 8 (13.3)
– нет		– 52 (86.7)
– употреблял ранее		– 0

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, SD — standart deviation, стандартное отклонение, N — количество рандомизированных субъектов.

Таблица 2. Полученные значения фармакокинетических параметров после приема исследуемого и референтного препарата (N = 60)

Параметр	Ивакафтор			Параметр	Лумакафтор		
	Исследуемый препарат (среднее ± SD)	Референтный препарат (среднее ± SD)	Отношение геометрических средних (90% ДИ)		Исследуемый препарат (среднее ± SD)	Референтный препарат (среднее ± SD)	Отношение геометрических средних (90% ДИ)
AUC <sub>0-T</sub> (нг/мл)/ч	15415 ± 4359	15631 ± 4932	1.00	AUC <sub>0-T</sub> (мкг/мл)/ч	392 ± 105	389 ± 99	1.00
C <sub>max</sub> нг/мл	1575 ± 384	1609 ± 402	0.98	C <sub>max</sub> мкг/мл	22 ± 3.5	22 ± 3.1	1.00
AUC <sub>0-∞</sub> (нг/мл)/ч	15602 ± 4386	15819 ± 4962	1.00	AUC <sub>0-∞</sub> (мкг/мл)/ч	472 ± 168	463 ± 153	1.01
t <sub>max</sub> , ч	3.1 ± 0.9	3.1 ± 0.8	1.01	t <sub>max</sub> , ч	3.1 ± 1.0	3.1 ± 0.9	1.00
t <sub>1/2</sub> , ч	8.3 ± 2.0	8.1 ± 2.0	1.02	t <sub>1/2</sub> , ч	27.6 ± 9.7	27.3 ± 8.6	1.00

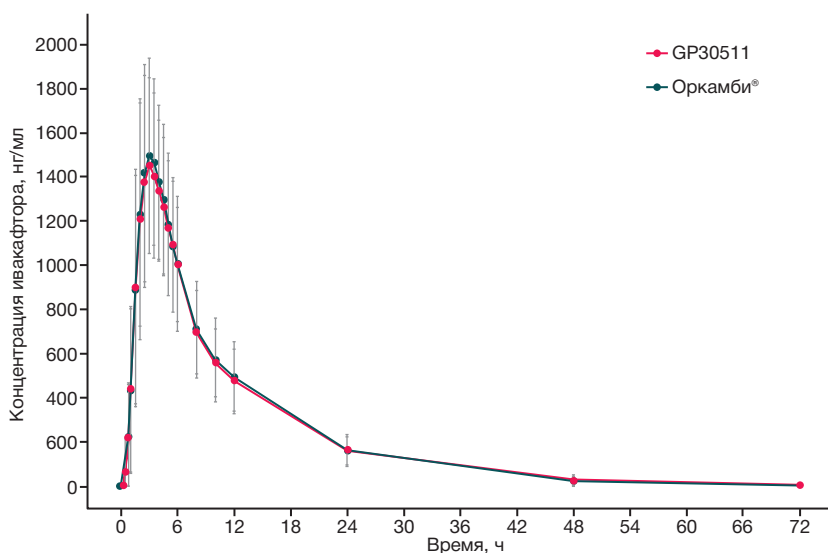


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили ивакафтора в линейных координатах (среднее  $\pm$  SD, N = 60)

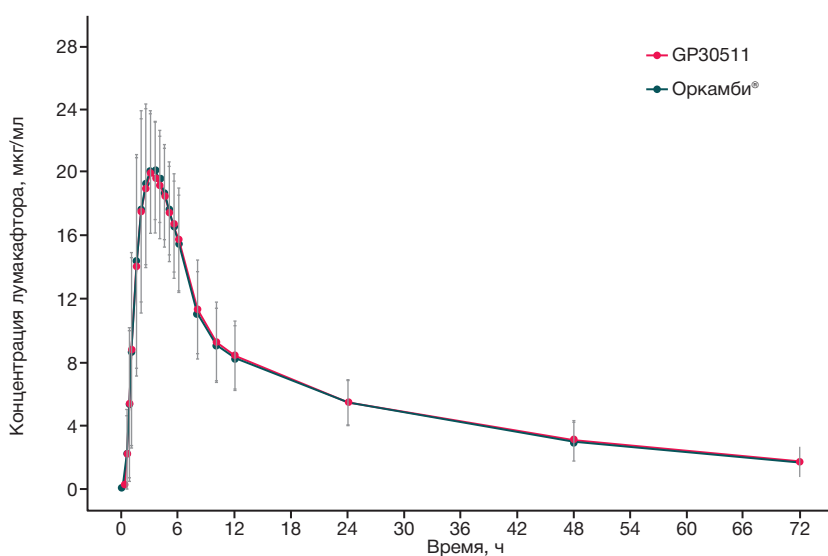


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические профили лумакафтора в линейных координатах (среднее  $\pm$  SD, N = 60)

Таблица 3. Значения рассчитанных доверительных интервалов для первичных конечных точек фармакокинетики ивакафтора (N = 60)

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90% доверительный интервал		Допустимые значения для 90% ДИ	CV
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUC <sub>0-t</sub>	1.00	95.92%	103.32%	80% — 125%	12.22%
C <sub>max</sub>	0.98	94.71%	101.65%	80% — 125%	11.61%

Таблица 4. Значение рассчитанных доверительных интервалов для первичных конечных точек фармакокинетики лумакафтора (N = 60)

Параметр	Отношение геометрических средних T/R	90% доверительный интервал		Допустимые значения для 90% ДИ	CV
		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUC <sub>0-t</sub>	1.00	97.67%	103.08%	80% — 125%	8.84%
C <sub>max</sub>	1.00	97.89%	102.35%	80% — 125%	7.31%

## Безопасность

За время проведения настоящего клинического исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лумакафтор и ивакафтор являются пероральными биодоступными модуляторами CFTR, а их комбинация — первым препаратом, сочетающим в себе корректор CFTR

и потенциатор. Комбинация лумакафтор-ивакафтор была разработана для лечения пациентов с муковисцидозом (МВ), гомозиготных по мутации f508del-CFTR [14]. Лумакафтор-ивакафтор назначается перорально и показал эффективность в улучшении функции легких и снижении количества легочных обострений у пациентов с МВ, исследования продемонстрировали, что комбинированная терапия дает больший клинический эффект по сравнению с каждым из препаратов в отдельности [15–17]. Помимо этого, комбинация препаратов может улучшить состояние фиброза печени у детей и подростков с МВ, что говорит о потенциальных преимуществах в лечении МВ-ассоциированных заболеваний печени [18].

По результатам данного исследования были доказаны сопоставимая фармакокинетика и безопасность тестируемого и исследуемого препарата. Открытый характер исследования для добровольцев и врача-исследователя был выбран исходя из того, что первичные фармакокинетические точки являются достаточно стабильными и устойчивыми к субъективности участников исследования. С целью доказательства биоэквивалентности исследуемых препаратов и для получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев, так как такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить внутрииндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности. Данное исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, призванными обеспечить безопасность включенных добровольцев и не допустить какого-либо ограничения прав субъектов исследования. Для этого исследование было проведено в перекрестном дизайне с включением минимально необходимого для демонстрации сопоставимости препаратов количества субъектов, исходя из опубликованных литературных

данных [19]. Также была выбрана минимально достаточная для достоверной оценки ФК профилей доза препарата, которая была допустима с точки зрения безопасности и не привела к развитию нежелательных явлений в исследовании.

В исследованиях были рандомизированы и завершили свое участие по протоколу 60 здоровых добровольцев мужского и женского пола, анализ фармакокинетических показателей был проведен на РР-популяции, в которую вошли все рандомизированные субъекты. Результаты показали, что доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений параметров фармакокинетики  $AUC_{0-t}$  и  $C_{max}$  ивакафтора и лумакафтора на РР-популяции лежат в установленных допустимых пределах биоэквивалентности. Таким образом, данное исследование позволило в короткие сроки и с соблюдением всех требований для обеспечения безопасности субъектов КИ доказать биоэквивалентность исследуемых препаратов для последующей регистрации GP30511.

## Выводы

Таким образом, по результатам настоящего исследования препаратов GP30511 (ООО «ГЕРОФАРМ») и Оркамби® (Вертекс Фармасьютикалс Лимитед, Ирландия) можно заключить, что препараты являются биоэквивалентными и обладают сходными профилями безопасности. Выход на рынок генерического препарата позволит увеличить доступность комбинации ивакафтора и лумакафтора для многих нуждающихся пациентов с муковисцидозом, что, в свою очередь, позволит более эффективно справляться с заболеванием и улучшить выживаемость пациентов. Внедрение GP30511 является важным шагом к обеспечению равного доступа пациентов к современному лечению.

## Литература

- Kacetl J, Marešová P, Maskuriy R, Selamat A. Ethical Questions Linked to Rare Diseases and Orphan Drugs — A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020; 13: 2125–2148.
- Красовский С. А., Старинова М. А., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Назаренко Л. П. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. СПб.: Благотворительный фонд «Острова». 2023; 81 с.
- Чагай Н. Б. и др. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67(2): 28–39.
- Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 2022; 13(7): e16144.
- Куцев С. И., Ижевская В. Л., Кондратьева Е. И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31(2): 226–236.
- Красовский С. А., Кагазеев Р. У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов. *Пульмонология*. 2023; 33(6): 781–791.
- Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F508del CFTR mutation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(10): 1055–1072.
- Sarpatwari A, Kesselheim AS. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. *N Engl J Med*. 2019; 381(2): 106–108.
- Food and Drug Administration. Generic Drugs: Questions & Answers. FDA 2019. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers> (accessed: 10.06.2024).
- Dave CV, Kesselheim AS, Fox ER, Qiu P, Hartzema A. High Generic Drug Prices and Market Competition: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017; 167(3): 145–151.
- Зиганшина Л. Е., Ниязов Р. Р. Неэтичное продвижение лекарств фармацевтической индустрией основной барьер к их рациональному использованию. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94 (2): 240–244.
- Бондаренко В. А., Солянская Ю. В., Воронов А. А. Маркетинговое исследование поведения потребителей при выборе нового безрецептурного лекарственного препарата в аптеке. *Практический маркетинг*. 2024; (3): 4–8.
- Yerino GA, Feleder EC, Halabe EK, Giacovich S, Tombari D, Mondelo N, Díaz L, Sakson M, Roldán EJ. Comparative Bioavailability of a New Fixed Dose Combination Tablet Containing Lumacaftor. Ivacaftor in Healthy Subjects: A Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study. *Advancements in Bioequivalence & Bioavailability*. 2019; 1(25).
- Cholon DM, Esther CR Jr, Gentsch M. Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016; 1(3): 235–243.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 220–231.
- Brewington JJ, McPhail GL, Clancy JP. Lumacaftor alone and combined with ivacaftor: preclinical and clinical trial experience of F508del CFTR correction. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(1): 5–17.

17. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(2): 107–118.
18. Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. *Hepatol Commun.* 2023; 7(2): e0010.
19. Yerino GA, Feleder EC, Halabe EK, Giarcovich S, Tombari D, Mondelo N, Díaz L, Sakson M, Roldán EJ. Comparative Bioavailability of a New Fixed Dose Combination Tablet Containing Lumacaftor/ Ivacaftor in Healthy Subjects: A Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study. *Advancements in Bioequivalence & Bioavailability.* 2019; 1(25). Available from: <https://crimsonpublishers.com/abb/fulltext/ABB.000550.php> (accessed: 10.06.2024)

## References

1. Kacetl J, Marešová P, Maskuriy R, Selamat A. Ethical Questions Linked to Rare Diseases and Orphan Drugs — A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020; 13: 2125–2148.
2. Krasovsky SA, Starinova MA, Voronkova AYu, Amelina EL, Kashirskaya NYu, Kondratieva EI, Nazarenko LP. Registratsiya patsientov s mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii. 2021 god. SPb.: Blagotvritel'nyy fond «Ostrova». 2023; 81s. Russian.
3. Chagay NB, et al. Mukovistsidoz kak poliendokrinnoe zabolevanie (obzor literatury). *Problemy endokrinologii.* 2021; 67(2): 28–39. Russian.
4. Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus.* 2022; 13(7): e16144.
5. Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondrateva EI. Targetnaya terapiya pri mukovistsidoze. Pul'monologiya. 2021; 31(2): 226–236. Russian.
6. Krasovskiy SA, Kagazezhev RU. Opyt primeneniya genericheskogo preparata eleksakaftor / tezakaftor / ivakaftor + ivakaftor u patsientov. Pul'monologiya. 2023; 33(6): 781–791. Russian.
7. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F508del CFTR mutation. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017; 10(10): 1055–1072.
8. Sarpatwari A, Kesselheim AS. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. *N Engl J Med.* 2019; 381(2): 106–108.
9. Food and Drug Administration [Internet]. *Generic Drugs: Questions & Answers. FDA 2019.* Available from: <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers> (accessed: 10.06.2024)
10. Dave CV, Kesselheim AS, Fox ER, Qiu P, Hartzema A. High Generic Drug Prices and Market Competition: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017; 167(3): 145–151.
11. Ziganshina LE, Niyazov R. R. Neetichnoe prodvizhenie lekarstv farmatsevticheskoy industriyey osnovnoy bar'er k ikh ratsional'nomu ispol'zovaniyu. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 94 (2): 240–244. Russian.
12. Bondarenko VA, Solyanskaya YuV, Voronov AA. Marketingovoe issledovanie povedeniya potrebitel'ey pri vybore novogo bezretsepturnogo lekarstvennogo preparata v apteke. *Prakticheskiy marketing.* 2024; (3): 4–8. Russian.
13. Yerino GA, Feleder EC, Halabe EK, Giarcovich S, Tombari D, Mondelo N, Díaz L, Sakson M, Roldán EJ. Comparative Bioavailability of a New Fixed Dose Combination Tablet Containing Lumacaftor/ Ivacaftor in Healthy Subjects: A Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study. *Advancements in Bioequivalence & Bioavailability*, volume 1, issue 25, 2019.
14. Cholon DM, Esther CR Jr, Gentsch M. Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2016; 1(3): 235–243.
15. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3): 220–231.
16. Brewington JJ, McPhail GL, Clancy JP. Lumacaftor alone and combined with ivacaftor: preclinical and clinical trial experience of F508del CFTR correction. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(1): 5–17.
17. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(2): 107–118.
18. Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. *Hepatol Commun.* 2023; 7(2): e0010.
19. Yerino GA, Feleder EC, Halabe EK, Giarcovich S, Tombari D, Mondelo N, Díaz L, Sakson M, Roldán EJ. Comparative Bioavailability of a New Fixed Dose Combination Tablet Containing Lumacaftor/ Ivacaftor in Healthy Subjects: A Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study. *Advancements in Bioequivalence & Bioavailability.* 2019; 1(25). Available from: <https://crimsonpublishers.com/abb/fulltext/ABB.000550.php> (accessed: 10.06.2024)