

# Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза

Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>3</sup>, С.И.Куцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Резюме

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дисфункцией белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR), которое может манифестировать с рождения и прогрессировать на протяжении всей жизни человека. МВ приводит к мультисистемному поражению, при котором значительно сокращается продолжительность жизни. **Целью** обзора являлось проведение анализа применения CFTR-модулятора элексакафтор (ELX) / тезакафтор (TEZ) / ивакафтор (IVA) для обоснования применения модулятора нового поколения ванзакафтор (VNZ) / TEZ / дейтивакафтор (D-IVA) и оценки его эффективности. **Результаты.** По результатам анализа 35 научных публикаций о таргетной терапии МВ и по данным исследований III фазы применения комбинации VNZ / TEZ / D-IVA описаны эффективность и безопасность таргетной терапии МВ. **Заключение.** Отмечено, что VNZ / TEZ / D-IVA — это следующее поколение CFTR-модуляторов, обладающее повышенными возможностями для дальнейшего улучшения клинических результатов и еще большего увеличения долгосрочных результатов за счет восстановления нормальной функции CFTR-канала у большего числа пациентов с МВ, предлагающее большие удобства для больных и лиц, осуществляющих уход.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR-модулятор, ванзакафтор, варианты, нежелательные реакции.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2025

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176

# New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis

Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>3</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Kominterna 124A, build. 1, Moscow Region, Mytishchi, 141009, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder caused by dysfunction of the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) protein that can manifest at birth and progresses throughout life. CF results in multisystem disease with significantly reduced life expectancy. **The aim** of the review was to analyze the use of the CFTR modulator elxacaftor (ELX) / tezacaftor (TEZ) / ivacaftor (IVA) to justify the use of the new-generation modulator vanzacaftor (VNZ) / TEZ / deitvacaftor (D-IVA) and evaluate its efficacy. **Results.** We analyzed 35 scientific publications on CF and its targeted therapy and described the efficacy and safety of the VNZ/TEZ/D-IVA combination in patients with CF ( $n = 1,049$ ) according to the phase III studies. **Conclusion.** VNZ/TEZ/D-IVA is a next generation CFTR modulator with increased potential to further improve clinical outcomes and further enhance long-term outcomes by restoring normal CFTR function in a larger number of CF patients. Additionally, VNZ/TEZ/D-IVA may improve treatment convenience for patients and caregivers.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR-modulator, vanzacaftor, variants, adverse reactions.

**Conflict of interests.** There is no conflict of interest.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

© Kondratyeva E.I. et al., 2025

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kutsev S.I. New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 167–176 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176

Муковисцидоз (МВ) – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дисфункцией белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR), которое может манифестировать с рождения и прогрессирует на протяжении всей жизни человека, приводя к мультисистемному поражению, значительно сокращая продолжительность жизни [1]. МВ страдают > 92 000 человек в мире, при этом ожидается, что в российский регистр пациентов с МВ в 2023 г. войдут 4 058 пациентов [2, 3].

Дисфункция белка CFTR возникает из-за мутаций в гене *CFTR*, который кодирует хлорный CFTR-канал, регулирующий поток хлоридов и других ионов через эпителий различных тканей, включая респираторный тракт, поджелудочную железу и другие органы желудочно-кишечного тракта, а также потовые железы. До введения таргетной терапии у пациентов с МВ отмечено увеличение медианы (*Me*) выживаемости – с 4–5 лет в 1954 г. до 40 лет в 2010–2014 гг., а в регистрах 2019 г. стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии этот показатель составил 44–53 года [4, 5].

Основной причиной заболеваемости и смертности больных МВ является прогрессирующее снижение легочной функции [6]. Клиническими проявлениями патологии легких являются бронхит, прогрессирующая обструкция дыхательных путей и бронхоэктазы с периодами усиления респираторных симптомов на фоне обострений, связанных с увеличением бактериальной нагрузки в дыхательных путях.

Целью обзора являлось проведение анализа применения CFTR-модулятора элексафтор (ELX) / тезакафтор (TEZ) / ивакафтор (IVA) для обоснования применения модулятора нового поколения ванзакафтор (VNZ) / TEZ / дейтивакафтор (D-IVA) и оценки его эффективности.

При использовании CFTR-модуляторов изменился подход к терапии МВ за счет восстановления функ-

ции CFTR. В настоящее время CFTR-модуляторы являются стандартом лечения пациентов с МВ [7]. Из 5 комбинаций CFTR-модуляторов, зарегистрированных в мире для коррекции последствий дефекта гена *CFTR*, в России в настоящее время зарегистрированы 2 препарата (табл. 1) [8, 9].

Клинические проявления МВ и бремя повседневного ухода приводят к ухудшению качества жизни, связанного с психическим и физическим здоровьем (*Health-Related Quality of Life – HRQoL*), пациентов с МВ, а также их семей и лиц, осуществляющих уход [10]. По результатам рандомизированных и постмаркетинговых клинических исследований продемонстрированы преимущества тройной терапии ELX / TEZ / IVA перед другими видами таргетной терапии для носителей варианта F508del [11–15]. По данным Кохрановского обзора исследований применения корректоров в комбинации с потенциаторами или при монотерапии пациентов-носителей вариантов гена *CFTR* II класса (чаще всего F508del) показано, что доказательств получения клинически значимых эффектов от монотерапии корректорами при генотипе F508del/F508del недостаточно, а двойная терапия лумакафтор (LUM) / IVA, TEZ / IVA может рассматриваться в качестве стандартной только в исключительных обстоятельствах (тройная терапия не переносится пациентом или не подходит по возрасту). Применение обоих указанных препаратов двойной терапии приводит к незначительному улучшению качества жизни и дыхательной функции [16].

### Комбинация элексафтор / тезакафтор / ивакафтор

Продemonстрированы беспрецедентные преимущества одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

**Таблица 1**  
**Патогенетические лекарственные препараты для терапии муковисцидоза**

**Table 1**  
**Pathogenetic drugs for the therapy of cystic fibrosis**

| МНН               | Возраст назначения | Торговое наименование | Регистрация               |                 | Наличие в ЖНВЛП | Наличие в КР                             |            |
|-------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------|------------|
|                   |                    |                       | Российская Федерация      | Евросоюз / США  |                 | отечественных                            | зарубежных |
| IVA / LUM         | С 1 года           | Оркамби               | Да (с 2020 г.)<br>С 2 лет | Да (с 2015 г.)  | Да              | Да*                                      | Да         |
| ELX / IVA / TEZ   | С 2 лет            | Трикафта<br>Трилекса  | Да (2023 г.)<br>С 6 лет   | Да (с 2019 г.)  | Нет             | Включен в КР 2025 г.<br>(на утверждении) | Да         |
| VNZ / TEZ / D-IVA | –                  | Алифтрек              | Нет                       | 2024<br>С 6 лет | Нет             | Нет                                      | Да         |
| IVA               | С 1 мес.           | Калидеко              | Нет                       | Да (с 2012 г.)  | Нет             | Нет                                      | Да         |
| IVA / TEZ         | С 6 лет            | Симдеко               | Нет                       | Да (с 2018 г.)  | Нет             | Нет                                      | Да         |

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; IVA – ивакафтор; LUM – лумакафтор; ELX – элексафтор; VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; КР – клинические рекомендации; \* – клинические рекомендации (Кистозный фиброз (муковисцидоз), 24.09.21); Инструкция по медицинскому применению (ивакафтор / лумакафтор) ЛП-006652 от 02.12.20; Инструкция по медицинскому применению (ивакафтор / лумакафтор) ЛП-007000 от 12.05.21; Инструкция по медицинскому применению (ивакафтор + элексафтор + тезакафтор / ивакафтор) ЛП-002512 от 13.06.23.

Note: Clinical Guidelines (Cystic fibrosis, 24.09.21); Instructions for medical use (ivacaftor/lumacaftor) LP-006652 dated December 02, 2020; Instructions for medical use (ivacaftor/lumacaftor) LP-007000 dated May 12, 2021; Instructions for medical use (ivacaftor + elexacaftor + tezacaftor/ivacaftor) LP-002512 dated June 13, 2023.

средств (*Food and Drug Administration* — FDA, 2019) CFTR-модулятора ELX / TEZ / IVA в клинических испытаниях у пациентов с МВ разного возраста (включая детей старше 2 лет) и генотипов [8, 17–19]. В декабре 2024 г. FDA расширило список патогенных вариантов, чувствительных к терапии ELX / TEZ / IVA, за счет дополнительных 94 мутаций<sup>1</sup>.

По данным исследований, выполненных в реальной клинической практике, подтверждены положительные результаты применения ELX / TEZ / IVA у пациентов с МВ и преимущества для системы здравоохранения в целом. Благодаря высокой эффективности при использовании ELX / TEZ / IVA, по прогнозам, изменится траектория заболевания и увеличится выживаемость пациентов с МВ более чем на 30 лет. Наибольшие преимущества получают больные МВ, начавшие лечение CFTR-модулятором в раннем возрасте, до развития выраженных повреждений органов-мишеней. *Me* прогнозируемой выживаемости для пациентов с МВ, гомозиготных по F508del, получавших лечение ELX / TEZ / IVA, составит 71,6 года. Это на 23,2 года больше по сравнению с таковой при применении комбинации TEZ / IVA, на 26,2 года больше по сравнению с LUM / IVA и на 33,5 года больше по сравнению с базисной терапией МВ. При лечении ELX / TEZ / IVA снижается количество легочных обострений и случаев трансплантаций легких [20, 21].

В связи с высокой клинической эффективностью ELX / TEZ / IVA такой важный параметр улучшения функции легких, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), может потерять свою ценность при дальнейших клинических испытаниях, для этого необходимы более чувствительные маркеры оценки дальнейшего восстановления функции CFTR в условиях клинических испытаний новых CFTR-модуляторов.

Показатель потовой пробы является прямым отражением функции CFTR, хорошо зарекомендовавшим себя методом диагностики МВ и прогностическим фактором тяжести заболевания [9, 22–25]. Показатели потового теста всегда имели решающее значение для оценки влияния CFTR-модуляторов и использовались в качестве конечной точки в большинстве испытаний III фазы [17–19, 24–27]. Известно, что у пациентов с исходно более высокой функцией CFTR отмечаются более низкие концентрации хлоридов пота (< 60 ммоль / л), большая выживаемость, лучшие функция легких и нутритивный статус [28].

По результатам объединенного анализа данных пациентов с МВ в возрасте ≥ 12 лет, участвовавших в исследованиях CFTR-модуляторов, показано, что опосредованное модулятором улучшение функции хлорного канала, измеряемое более низкими показателями потовой пробы, связано с улучшением клинических исходов. Наиболее благоприятные исходы наблюдались у людей с МВ, достигших концентраций хлоридов пота < 60 ммоль / л [17–19, 26]. Краткосрочные преимущества наблюдались при определе-

нии функции легких (ОФВ<sub>1</sub>), оценке качества жизни CFQ-R [29], индекса массы тела (ИМТ), респираторных симптомов, долгосрочные — при определении годового темпа изменения ОФВ<sub>1</sub> и числа обострений.

При разработке новых CFTR-модуляторов существуют 3 следующих направления:

- **Создание препаратов для повышения эффективности в отношении снижения показателей потового теста.** Самым эффективным препаратом до 2025 г. считался ELX / TEZ / IVA, который не восстанавливает функцию CFTR до нормального уровня, характеризуемого концентрацией хлоридов пота < 30 ммоль / л у всех пациентов. В исследованиях III фазы показано, что после 4-недельного приема ELX / TEZ / IVA только 20,5 % пациентов с МВ в возрасте ≥ 12 лет и 39,0 % — в возрасте 6–11 лет достигли уровня хлоридов пота < 30 ммоль / л. Аналогично, у 22,0 % участников в возрасте ≥ 12 лет, получавших ELX / TEZ / IVA в течение 52 нед., достигнут уровень хлоридов пота < 30 ммоль / л [26, 30]. Нормализация потового теста у российских пациентов в возрасте 6–18 лет, в основном являющихся гетерозиготами по F508del и получавших тройную терапию в течение 12 мес., наблюдалась в 28,5 % случаев (проводимость пота < 50 ммоль / л NaCl) [31].
- **Оптимизация схем приема препарата и снижение потребности в дополнительной терапии.** На фоне таргетной терапии пациенты с МВ продолжают испытывать клинические проявления заболевания, включая легочные обострения, желудочно-кишечные симптомы, сахарный диабет, связанный с МВ, экзокринную недостаточность поджелудочной железы, нуждаются в госпитализации, получают дорогостоящую базисную терапию, по-прежнему сталкиваются с высокими затратами времени на лечение. Доступные в настоящее время CFTR-модуляторы требуют ежедневного двукратного приема с жиросодержащей пищей. Однократный прием препарата обеспечивает большую гибкость и удобство для пациентов с МВ и их родственников, а раннее начало приема высокоэффективных CFTR-модуляторов может потенциально снизить потребность или отсрочить время начала терапии некоторыми видами препаратов.
- **Создание CFTR-модуляторов для новых групп пациентов, генотипы которых не входят в инструкции к существующим препаратам.** Пациенты с МВ, носители специфических, редких мутаций CFTR, не подходящие для терапии одобренными CFTR-модуляторами из-за недоказанной клинической эффективности или прекратившие терапию (около 6 000 больных МВ в США и Европе) по причине отсутствия эффективности, ожидают новых препаратов [32–34]. Такими пациентами, например, являются носители комплексных аллелей, особенно с генотипом F508del; L467F/1 класс.

<sup>1</sup> <https://www.cff.org/sites/default/files/2022-02/Trikafra-Approved-Mutations.pdf>

## Ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор – новое поколение CFTR-модуляторов

В декабре 2024 г. FDA одобрен новый таргетный препарат VNZ / TEZ / D-IVA для пациентов в возрасте  $\geq 6$  лет с хотя бы 1 вариантом F508del в генотипе или пациентов, имеющих хотя бы 1 из вариантов, чувствительных к ELX / TEZ / IVA (включая дополнительно 94 варианта), или 1 из 31 патогенных вариантов, чувствительных только к VNZ / TEZ / D-IVA<sup>2</sup>.

VNZ / TEZ / D-IVA – CFTR-модулятор, эффективность которого изучалась в исследованиях III фазы ( $n = 1\,049$ )<sup>3,4</sup> [26, 30]. Препарат является комбинацией 2 классов модуляторов с комплементарными механизмами действия. VNZ и TEZ – это корректоры, которые связываются с различными участками белка CFTR и оказывают аддитивное действие, облегчая клеточную обработку и транспортировку отдельных мутантных форм CFTR (включая F508del-CFTR) для увеличения количества белка

CFTR, доставляемого на поверхность клетки. D-IVA потенцирует открытие (или гейтирование) канала CFTR на поверхности клетки. Препарат назначается 1 раз в день.

Программа клинического исследования VNZ / TEZ / D-IVA у пациентов старше 6 лет состояла из 11 исследований I фазы, 2 исследований II фазы, 3 основных исследований III фазы (пациенты 6–11 лет и старше 12 лет). Результаты 2 исследований с участием пациентов с МВ в возрасте старше 12 лет и 1 исследования в когорте от 6 до 11 лет представлены в данном обзоре (табл. 2). Исследование в разных возрастных группах продолжается.

Клинические исследования I фазы проведены для определения фармакокинетики и безопасности VNZ / TEZ / D-IVA у здоровых субъектов, пациентов с печеночной недостаточностью и лиц с МВ. Результаты, полученные в исследованиях II фазы, способствовали выбору дозы и началу исследований III фазы (см. табл. 2). Исследования III фазы проведены для

Таблица 2

Характеристика исследований II–III фазы комбинации ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор [26, 30]

Table 2

Phase II–III studies of vanzacaftor/tezacaftor/deyivacaftor [26, 30]

| Исследование                                                                      | Тип исследования и дизайн                                                                                                                                                             | Популяция, количество пациентов                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Исследования II фазы                                                              |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |
| VX18-121-101 (завершено)                                                          | Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование для оценки безопасности и эффективности VNZ (5, 10, 20 мг в день) в комбинации с TEZ 100 мг в день и D-IVA 150 мг в день | Пациенты с МВ $\geq 18$ лет:<br>• Часть 1: 58 F/MF<br>• Часть 2: 29 F/F                                                           |
| VX18-561-101 (завершено)                                                          | Рандомизированное двойное слепое IVA-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности D-IVA (25, 50, 150 и 250 мг в день)                                          | 75 пациентов с МВ $\geq 18$ лет с мутациями нарушения проводимости (gating) – CFTR                                                |
| Исследования III фазы                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |
| SKYLINE-102 / VX20-121-102 (завершено)                                            | Рандомизированное двойное слепое ELX / TEZ / IVA-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (52 нед. терапии)                              | 405 пациентов с МВ $\geq 12$ лет с F/MF генотипами                                                                                |
| SKYLINE-103 / VX20-121-103 (завершено)                                            | Рандомизированное двойное слепое ELX / TEZ / IVA-контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (52 нед. терапии)                              | 574 пациента с МВ $\geq 12$ лет с F/F, F/G, F/Rf и TCR/non-F генотипами                                                           |
| SKYLINE-104 / VX20-121-104 (проводится)                                           | Открытое исследование безопасности и эффективности для оценки долгосрочной безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (96 нед. терапии)                                                           | Предполагается включение 850 пациентов с МВ $\geq 12$ лет с F-мутациями, участвовавшие в исследованиях SKYLINE-102 или -103       |
| RIDGELINE-105 / VX20-121-105 (когорты A1/B1 – завершено, когорты A2 – проводится) | Открытое исследование фармакокинетики, безопасности, переносимости и эффективности VNZ / TEZ / D-IVA:                                                                                 | Пациенты с МВ с хотя бы 1 мутацией TCR, 1–11 лет:                                                                                 |
|                                                                                   | Часть А: 22 дня<br>Часть В: 24 нед.                                                                                                                                                   | • Когорта А1: 17 пациентов 6–11 лет<br>• Когорта В1: 78 пациентов 6–11 лет                                                        |
| VX20-121-106 (проводится)                                                         | Открытое исследование безопасности и эффективности для оценки долгосрочной безопасности VNZ / TEZ / D-IVA (96 нед. терапии)                                                           | Пациенты с МВ хотя бы с одной мутацией TCR, участвовавшие в исследовании RIDGELINE-105:<br>• Когорта 1: 76 пациентов $\geq 6$ лет |

Примечание: VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; МВ – муковисцидоз; F – F508del мутация; G – мутация, связанная с нарушением проводимости 3-го класса; MF – мутация с минимальной функцией; RF – мутация с остаточной функцией; TCR – мутация чувствительная к тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Note: F – a F508del mutation; G – a mutation associated with a class 3 conduction disorder; MF – a minimal function mutation; RF – a residual function mutation; TCR – a mutation sensitive to triple combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

<sup>2</sup> <https://www.cff.org/news/2024-12/fda-approves-new-cfir-modulator>

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080>

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149>



оценки безопасности и эффективности комбинации VNZ / TEZ / D-IVA у пациентов с МВ разного возраста и генотипа.

Программа III фазы включала в себя 2 рандомизированных двойных слепых контролируемых 52-недельных исследования у пациентов в возрасте старше 12 лет, у которых в генотипе есть хотя бы 1 мутация F508del или мутация TCR (определяемая как ELX / TEZ / IVA-чувствительная) (SKYLINE-102 и -103), а также 24-недельное открытое исследование, по данным которого оценивалась фармакокинетика, безопасность, переносимость и эффективность VNZ / TEZ / D-IVA у детей с МВ в возрасте 6–11 лет (RIDGELINE-105).

В исследованиях SKYLINE-102 и -103 (см. табл. 2) были достигнуты все первичные и ключевые вторичные конечные точки, что свидетельствует о том, что VNZ / TEZ / D-IVA не уступает по эффективности ELX / TEZ / IVA по влиянию на функцию легких (ОФВ<sub>1</sub>) и превосходит ELX / TEZ / IVA по восстановлению функции CFTR-канала (снижение уровня хлоридов пота). Способность VNZ / TEZ / D-IVA достигать меньшей эффективности по сравнению с ELX / TEZ / IVA в отношении ОФВ<sub>1</sub> является важным результатом, учитывая очень высокий стандарт, установленный при терапии ELX / TEZ / IVA [26].

В отношении основных вторичных конечных точек показано, что VNZ / TEZ / D-IVA превосходит ELX / TEZ / IVA в нормализации функции ионного CFTR-канала, что приводит к снижению уровня хлоридов пота. При этом у большего числа участников достигнуты уровни ниже диагностического порога (< 60 ммоль / л) и нормальные (< 30 ммоль / л).

В соответствии с более значительным улучшением функции хлорного CFTR-канала также наблюдались преимущества по другим клинически значимым конечным точкам эффективности (годовая частота обострений на фоне лечения ELX / TEZ / IVA – 0,42, VNZ / TEZ / D-IVA – 0,32, абсолютные изменения качества жизни по данным пересмотренного вопросника по муковисцидозу (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised – CFQ-R RD*) относительно исходного уровня составили –1,6 (1,0) для ELX / TEZ / IVA и 0,8 (1,0) – для VNZ / TEZ / D-IVA), изменение ИМТ через 52 нед. – 0,08 и 0,30 кг / м<sup>2</sup> соответственно<sup>5</sup>. Стойкость достигнутого эффекта продемонстрирована через 52 нед. лечения VNZ / TEZ / D-IVA (см. рисунок) [26].

По результатам апостериорного анализа с использованием данных SKYLINE-102 и -103 выявлены лучшие показатели качества жизни при терапии VNZ / TEZ / D-IVA на основе оценки вопросника по МВ (CFQ-R-8D) ( $p = 0,00240$  – в SKYLINE-102;

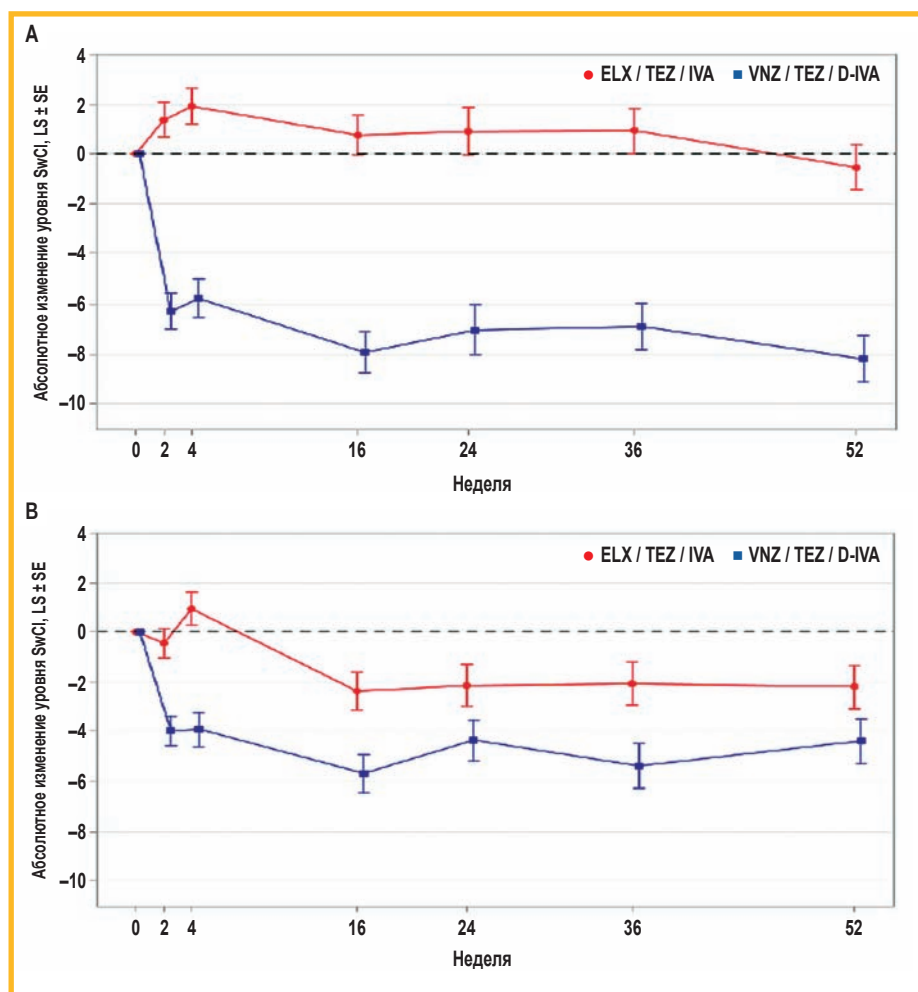


Рисунок. Абсолютное изменение среднего значения от исходного значения показателей потового теста в течение 52 нед.:

A – исследование SKYLINE-102;

B – исследование SKYLINE-103

Примечание: VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; SwCl – изменение уровня хлоридов пота.

Figure. Absolute change in mean sweat test score from baseline over 52 weeks: A – SKYLINE-102 Study; B – SKYLINE-103 Study

Note: SwCl, change in sweat chloride level.

<sup>5</sup> <https://www.alyfirekhcp.com/trials-1-2>

$p = 0,0055$  — в объединенном анализе SKYLINE-102 и -103). Таким образом, восстановление функции CFTR с помощью VNZ / TEZ / D-IVA может не только снизить частоту обострений и связанных с ним затрат на терапию, но и повысить качество жизни пациентов с МВ.

### Применение комбинации ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор у пациентов с муковисцидозом в возрасте 6–11 лет (RIDGELINE-105)

RIDGELINE-105 — это однокрупное многоцентровое открытое исследование III фазы, по результатам которого оценивались фармакокинетика, безопасность, переносимость и эффективность VNZ / TEZ / D-IVA у детей 1–11 лет с МВ по крайней мере с 1 мутацией в гене *CFTR* (включая F508del), реагирующей на тройную комбинацию, в 3 отдельных возрастных группах (6–11, 2–5 и 1–2 лет). В настоящее время получены и опубликованы результаты в 1-й группы детей — 6–11 лет [30].

При использовании препарата VNZ / TEZ / D-IVA нормальная функция легких, достигнутая при терапии ELX / TEZ / IVA, сохранялась после лечения в течение 24 нед. При лечении VNZ / TEZ / D-IVA улучшилась функция CFTR-канала (измеряемая по уровням потового теста) по сравнению с исходным уровнем ELX / TEZ / IVA, что согласуется с результатами исследований SKYLINE-102 и -103. Примечательно, что после лечения VNZ / TEZ / D-IVA уровень хлоридов пота у 95 % участников составлял  $< 60$  ммоль / л, а у 53 % —  $< 30$  ммоль / л.

При лечении VNZ / TEZ / D-IVA в течение 24 нед. у участников с установленной эффективностью терапии ELX / TEZ / IVA выявлена низкая частота респираторных обострений с годовым коэффициентом 0,15 и улучшение показателя по CFQ-R RD по сравнению с исходным лечением ELX / TEZ / IVA. После терапии VNZ / TEZ / D-IVA абсолютное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем оценки CFQ-R RD до 24-й недели составило +3,9 балла (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,5, 6,3) по сравнению с исходным показателем 84,8 балла (SD — 16,1) при приеме ELX / TEZ / IVA.

Абсолютное среднее изменение Z-показателя ИМТ на 24-й неделе составило  $-0,05$  (95%-ный ДИ —  $-0,12$ ,  $0,02$ ) по сравнению с исходным показателем  $0,07$  (SD —  $0,87$ ).

По результатам RIDGELINE-105 продемонстрирована польза раннего начала терапии высокоэффективным модулятором CFTR для предотвращения развития необратимых проявлений заболевания. Исследование продолжается в группах детей до 6 лет.

### Результаты по безопасности

По объединенным данным исследований SKYLINE-102 и -103 о безопасности VNZ / TEZ / D-IVA у пациентов с МВ ( $n = 480$ ), полученным за 52 нед., продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость терапии (табл. 4) [26]. Нежелательные реакции

**Таблица 3**  
**RIDGELINE-105 — Доля участников с концентрацией хлоридов пота  $< 60$  и  $< 30$  ммоль / л; %**

**Table 3**  
**RIDGELINE-105 — Proportion of participants with sweat chlorides less than 60 and less than 30 mmol/L; %**

| Показатель                                  | VNZ / TEZ / D-IVA ( $n = 78$ ) |
|---------------------------------------------|--------------------------------|
| Концентрация хлоридов пота $< 60$ ммоль / л |                                |
| Исходная доля пациентов                     | 84                             |
| Доля пациентов к 24-й неделе (95%-ный ДИ)   | 95 (87; 99)                    |
| Концентрация хлоридов пота $< 30$ ммоль / л |                                |
| Исходная доля пациентов                     | 39                             |
| Доля пациентов к 24-й неделе (95%-ный ДИ)   | 53 (41; 64)                    |

Примечание: VNZ — ванзакафтор; TEZ — тезакафтор; D-IVA — дейтивакафтор; ДИ — доверительный интервал.

(НР) встречались с одинаковой частотой в группах пациентов, получавших VNZ / TEZ / D-IVA и ELX / TEZ / IVA, — 95,6 и 95,5 % соответственно. Большинство НР были легкими или умеренными, при этом НР встречались у  $> 10$  % участников в любой группе, что в целом соответствовало общим проявлениям и осложнениям МВ. Частота выраженных НР и НР, приводящих к прерыванию или прекращению лечения, была низкой в обеих группах VNZ / TEZ / D-IVA и ELX / TEZ / IVA при отсутствии летальных исходов, связанных с лечением.

Частота НР, представляющих особый интерес, была сбалансирована между группами VNZ / TEZ / D-IVA и ELX / TEZ / IVA, включая повышение уровня креатинфосфокиназы, печеночных трансаминаз, неврологические и психиатрические нарушения, катаракту, гипогликемию, сыпь, другие лабораторные показатели и параметры электрокардиографии (см. табл. 4). Общая безопасность VNZ / TEZ / D-IVA была сходной с таковой у детей в возрасте 6–11 лет и пациентов в возрасте старше 12 лет.

По данным исследования RIDGELINE-105 большинство НР были легкими и умеренными (табл. 5). Общая встречаемость составила 96,2 %, при этом НР регистрировались у  $\geq 10$  % участников, что в целом соответствовало проявлениям МВ. Частота выраженных НР была низкой (7,7 %). Только 1 (1,3 %) участник прекратил лечение, еще у 1 (1,3 %) пациента НР обусловила временное прерывание лечения, смертельных исходов не отмечено [30].

По совокупности доказательств, полученных в исследованиях III фазы, показано, что при назначении CFTR-модулятора следующего поколения VNZ / TEZ / D-IVA установлен новый стандарт высокоэффективной терапии для CFTR-модуляторов, обеспечивается беспрецедентное улучшение функции ионного CFTR-канала и тем самым устраняется основная причина заболевания. Терапия VNZ / TEZ / D-IVA позволяет большему числу больных МВ достичь пограничных (уровни хлоридов пота  $< 60$  ммоль / л) и нормальных ( $< 30$  ммоль / л) показателей потового теста по сравнению с ELX / TEZ / IVA, обладает

**Таблица 4**  
Объединенные результаты безопасности таргетных препаратов в исследованиях SKYLINE-102 и -103; n (%)

**Table 4**  
*Pooled safety results of targeted agents in the SKYLINE-102 and -103 studies; n (%)*

| Вид НР                                                         | VNZ / TEZ / D-IVA (n = 480) | ELX / TEZ / IVA (n = 491) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| ≥ 1 НР:                                                        | 459 (95,6)                  | 469 (95,5)                |
| • при которых потребовалась отмена терапии                     | 18 (3,8)                    | 18 (3,7)                  |
| • при которых потребовался перерыв в терапии                   | 20 (4,2)                    | 12 (2,4)                  |
| • серьезные                                                    | 68 (14,2)                   | 81 (16,5)                 |
| • серьезные, вызванные применением препарата                   | 7 (1,5)                     | 13 (2,6)                  |
| НР в зависимости от связи с приемом препарата:                 |                             |                           |
| • не взаимосвязано                                             | 151 (31,5)                  | 182 (37,1)                |
| • скорее не связано                                            | 140 (29,2)                  | 112 (22,8)                |
| • возможно, связано                                            | 159 (33,1)                  | 162 (33,0)                |
| • связано                                                      | 9 (1,9)                     | 12 (2,6)                  |
| НР в зависимости от тяжести:                                   |                             |                           |
| • легкие                                                       | 166 (34,6)                  | 145 (29,5)                |
| • средние                                                      | 239 (49,8)                  | 269 (54,8)                |
| • тяжелые                                                      | 54 (11,3)                   | 54 (11,0)                 |
| • жизнеугрожающие                                              | 0                           | 1 (0,2)                   |
| • смертельные*                                                 | 0                           | 0                         |
| Наиболее частые НР**:                                          |                             |                           |
| • респираторные обострения со стороны нижних дыхательных путей | 133 (27,7)                  | 158 (32,2)                |
| • кашель                                                       | 108 (22,5)                  | 101 (20,6)                |
| • COVID-19                                                     | 107 (22,3)                  | 127 (25,9)                |
| • назофарингит                                                 | 102 (21,3)                  | 95 (19,3)                 |
| • головная боль                                                | 76 (15,8)                   | 63 (12,8)                 |
| • инфекция верхних дыхательных путей                           | 72 (15,0)                   | 67 (13,6)                 |
| • боль в ротоглотке                                            | 69 (14,4)                   | 60 (12,2)                 |
| • диарея                                                       | 58 (12,1)                   | 59 (12,0)                 |
| • грипп                                                        | 52 (10,8)                   | 26 (5,3)                  |
| • повышение температуры                                        | 52 (10,8)                   | 50 (10,2)                 |
| • утомляемость                                                 | 51 (10,6)                   | 46 (9,4)                  |
| • заложенность носа                                            | 48 (10,0)                   | 47 (9,6)                  |
| • увеличение количества мокроты                                | 45 (9,4)                    | 50 (10,2)                 |
| ≥ 1 НР – повышение уровня трансаминаз                          | 43 (9,0)                    | 35 (7,1)                  |
| Отмена терапии                                                 | 7 (1,5)                     | 3 (0,6)                   |
| Перерыв в терапии                                              | 5 (1,0)                     | 3 (0,6)                   |
| Серьезные НР                                                   | 2 (0,4)                     | 2 (0,4)                   |

Примечание: НР – нежелательные реакции; VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; \* – 2 случая смерти в группе ELX / TEZ / IVA после периода анализа нежелательных реакций, оценены как не связанные с терапией; \*\* – нежелательные реакции с частотой ≥ 10 % пациентов в любой из групп.

Note: \*, 2 deaths in the ELX/TEZ/IVA group after the adverse reaction analysis period were assessed as not related to therapy; \*\*, adverse reactions with a frequency of ≥ 10% of patients in any of the groups.

большим потенциалом для предотвращения развития и / или прогрессирования проявлений МВ [35].

## Заключение

Таким образом, комбинация VNZ / TEZ / D-IVA – это новейшее поколение CFTR-модуляторов, которое затрагивает оставшиеся возможности для дальнейше-

го улучшения клинических результатов и еще большего улучшения долгосрочных результатов за счет восстановления нормальной функции CFTR-канала у большего числа пациентов с МВ, предлагая больше удобства в применении, а также предоставляя высокоэффективный вариант CFTR-модулятора для пациентов, которые в настоящее время не получают лечение CFTR-модуляторами.

**Таблица 5**  
**RIDGELINE-105 – Краткая информация**  
**о нежелательных реакциях; n (%)**

**Table 5**  
**RIDGELINE-105 – Adverse reaction summary; n (%)**

| Характеристика НР                                              | VNZ / TEZ / D-IVA<br>(n = 75) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Всего НР                                                       | 429 (100,0)                   |
| НР в зависимости от связи с приемом препарата*:                |                               |
| • не связано                                                   | 29 (37,2)                     |
| • скорее не связано                                            | 23 (29,5)                     |
| • возможно, связано                                            | 22 (28,2)                     |
| • связано                                                      | 1 (1,3)                       |
| Степень тяжести НР:                                            |                               |
| • легкая                                                       | 39 (50)                       |
| • средняя                                                      | 36 (46,2)                     |
| • тяжелая                                                      | 0                             |
| • жизнеугрожающая                                              | 0                             |
| • смертельная                                                  | 0                             |
| НР в зависимости от связи с приемом препарата:                 | 23 (29,5)                     |
| • отмена терапии                                               | 1 (1,3)                       |
| • перерыв в терапии                                            | 1 (1,3)                       |
| • НР ≥ 3-го уровня                                             | 0                             |
| • серьезные НР                                                 | 6 (7,7)                       |
| • тяжелые НР                                                   | 1 (1,3)                       |
| • НР, которые привели в смерти                                 | 0                             |
| Наиболее частые НР**:                                          |                               |
| • кашель                                                       | 36 (46,2)                     |
| • повышение температуры                                        | 16 (20,5)                     |
| • головная боль                                                | 14 (17,9)                     |
| • респираторные обострения со стороны нижних дыхательных путей | 13 (16,7)                     |
| • боль в ротоглотке                                            | 13 (16,7)                     |
| • боль в животе                                                | 9 (11,5)                      |
| • заложенность носа                                            | 9 (11,5)                      |
| • ринорея                                                      | 9 (11,5)                      |
| • тошнота                                                      | 8 (10,3)                      |
| Пациенты с ≥ 1 НР (повышение уровня трансаминаз):              | 4 (5,1)                       |
| • повышение АЛТ                                                | 4 (5,1)                       |
| • повышение АСТ                                                | 2 (2,6)                       |
| • отмена препарата                                             | 0                             |
| • перерыв в терапии                                            | 0                             |
| • серьезная НР                                                 | 0                             |

Примечание: НР – нежелательные реакции; VNZ – ванзакафтор; TEZ – тезакафтор; D-IVA – дейтивакафтор; ELX – элексакафтор; IVA – ивакафтор; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; \* – при подсчете числа пациентов с взаимосвязанными с применением препарата (серьезными) нежелательными реакциями считались взаимосвязанные, возможно взаимосвязанные с нежелательными реакциями и с отсутствием упоминания о взаимосвязи; \*\* – нежелательные реакции у ≥ 10 % пациентов.

Note: \*, when calculating the number of patients with drug-related (serious) adverse reactions, the related, possibly related adverse reactions and adverse reactions with unspecified relationship were considered; \*\*, adverse reactions in ≥ 10% of patients.

## Литература

- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
- Cystic Fibrosis Foundation. 2022 Annual Report. Bethesda, MD; 2023. Available at: <https://www.cff.org/about-us/2022-annual-report>
- ECFS Patient Registry. 2021 Annual Data Report. Zolin A., Orenti A., Jung A. et al. Denmark, Karup; 2023. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf)
- McBennett K.A., Davis P.B., Konstan M.W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (Suppl. 1): S5–S12. DOI: 10.1002/ppul.25733.
- Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
- Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166.
- Ancel J., Launois C., Perotin J.M. et al. Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: familial, occupational, social, and mental health predictors. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (7): 1351. DOI: 10.3390/healthcare10071351.
- Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
- Союз педиатров России. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): Методические рекомендации. 2023. Доступно на: [https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya\\_terapiya\\_MB\\_memedrekom\\_2023\\_compressed.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Targetnaya_terapiya_MB_memedrekom_2023_compressed.pdf)
- Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
- Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
- Taylor-Cousar J.L., Jain M., Barto T.L. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
- Tice J.A., Kuntz K.M., Wherry K. et al. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2021; 27 (2): 276–280. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276.
- Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (12): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub3.
- Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
- Daines C.L., Tullis E., Costa S. et al. Long-term safety and efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2202029. DOI: 10.1183/13993003.02029-2022.
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.



20. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
21. Stanojevic S., Hamblett N., Szczesniak R. et al. Median age of survival in the 80s! Is there sufficient evidence to believe it? *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 592–594. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.004.
22. Mattar A., Gomes E., Adde F. et al. Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients with and without cystic fibrosis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2010; 86 (2): 109–114. DOI: 10.2223/JPED.1979.
23. Shwachman H., Dunham R., Phillips W.R. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963; 32 (1): 85–88. DOI: 10.1542/peds.32.1.85.
24. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
25. Farrell P.M., White T.B., Ren C.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181S: S4–S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
26. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 256–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
27. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R. et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: rationale and design of the CHEC-SC study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 965–971. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
28. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D. et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J. Cyst. Fibros.* 2025; S1569–1993(24)01854-X. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
29. Титова О.Н., Суховская О.А., Гембицкая Т.Е., Куликов В.Д. Оценка качества жизни подростков и взрослых, больных муковисцидозом (обзор литературы). *Фтизиатрия, пульмонология*. 2023; 11 (2): 20–26. Доступно на: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/download/849/1119/3170>
30. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGE-LINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2024; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
31. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
32. Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С. и др. Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270.
33. Мельяновская Ю.Л. Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 283–288. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288.
34. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
35. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
36. ECFS Patient Registry. 2021 Annual Data Report. Zolin A., Oren-ti A., Jung A. et al. Denmark, Karup; 2023. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf)
4. McBennett K.A., Davis P.B., Konstan M.W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (Suppl. 1): S5–S12. DOI: 10.1002/ppul.25733.
5. Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
6. Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A. et al. [The effect of age and genotype on lung function in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166 (in Russian).
7. Ancel J., Launois C., Perotin J.M. et al. Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: familial, occupational, social, and mental health predictors. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (7): 1351. DOI: 10.3390/healthcare10071351.
8. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
9. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
10. Union of Pediatricians of Russia. [Targeted therapy of cystic fibrosis (mucoviscidosis): Clinical guidelines]. 2023. Available at: [https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная\\_терапия\\_МВ\\_методреком\\_2023\\_compressed.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf) (in Russian).
11. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
12. Keating D., Marigowda G., Burr L. et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (17): 1612–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
13. Taylor-Cousar J.L., Jain M., Barto T.L. et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 228–235. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012.
14. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (3): 220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
15. Tice J.A., Kuntz K.M., Wherry K. et al. The effectiveness and value of novel treatments for cystic fibrosis. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2021; 27 (2): 276–280. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.2.276.
16. Southern K.W., Murphy J., Sinha I.P., Nevitt S.J. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; (12): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub3.
17. Wainwright C., McColley S.A., McNally P. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged ≥ 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (1): 68–78. DOI: 10.1164/rccm.202301-0021OC.
18. Daines C.L., Tullis E., Costa S. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2202029. DOI: 10.1183/13993003.02029-2022.
19. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
20. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
21. Stanojevic S., Hamblett N., Szczesniak R. et al. Median age of survival in the 80s! Is there sufficient evidence to believe it? *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 592–594. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.004.
22. Mattar A., Gomes E., Adde F. et al. Comparison between classic Gibson and Cooke technique and sweat conductivity test in patients

Поступила: 13.02.25

Принята к печати: 24.03.25

## References

1. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Mucoviscidosis (cystic fibrosis)]. 2<sup>nd</sup> Edn. Moscow: Medpractika-M; 2021 (in Russian).
2. Cystic Fibrosis Foundation. 2022 Annual Report. Bethesda, MD; 2023. Available at: <https://www.cff.org/about-us/2022-annual-report>

- with and without cystic fibrosis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2010; 86 (2): 109–114. DOI: 10.2223/JPED.1979.
23. Shwachman H., Dunham R., Phillips W.R. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963; 32 (1): 85–88. DOI: 10.1542/peds.32.1.85.
  24. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388 (10059): 2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
  25. Farrell P.M., White T.B., Ren C.L. et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J. Pediatr.* 2017; 181S: S4–S15.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
  26. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaptor-tezacaptor-deutivacaptor versus elhexacaptor-tezacaptor-ivacaptor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 256–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
  27. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R. et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: rationale and design of the CHEC-SC study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 965–971. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
  28. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D. et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J. Cyst. Fibros.* 2025; S1569–1993(24)01854-X. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
  29. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Gembitskaya T.E., Kulikov V.D. [Quality of life assessment of adolescent and adult patients with cystic fibrosis (literature review)]. *Fitziatriya, pul'monologiya*. 2023; 11 (2): 20–26. Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/download/849/1119/3170> (in Russian).
  30. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaptor-tezacaptor-deutivacaptor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGE-LINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2024; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
  31. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. et al. [Efficacy and safety of triple therapy (elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 (in Russian).
  32. Krasnova M.G., Mokrousova D.O., Efremova A.S. et al. [Functional activity of the CFTR channel in a patient with the [L467F;F508del]/W1310X genotype]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 264–270. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-264-270 (in Russian).
  33. Melyanovskaya Yu.L. [Contribution of the intestinal current measurement method to assessment of the efficacy of CFTR modulators in cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 283–288. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-283-288 (in Russian).
  34. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
  35. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.

Received: February 13, 2025

Accepted for publication: March 24, 2025

#### Информация об авторах / Authors Information

**Кондратьева Елена Ивановна** — д. м. н., профессор, заместитель директора Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Elena I. Kondratyeva**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru) (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский

институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Куцев Сергей Иванович** — д. м. н., академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru) (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Sergey I. Kutsev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics, Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Committee, Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru) (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

#### Участие авторов

**Кондратьева Е.И.** — концепция и дизайн статьи, написание текста  
**Авдеев С.Н., Куцев С.И.** — утверждение окончательного варианта статьи.  
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Kondratyeva E.I.** — concept and design, text writing of the article  
**Avdeev S.N., Kutsev S.I.** — approval of the final version of the article  
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.