



7° FORUM ITALIANO FIBROSI CISTICA

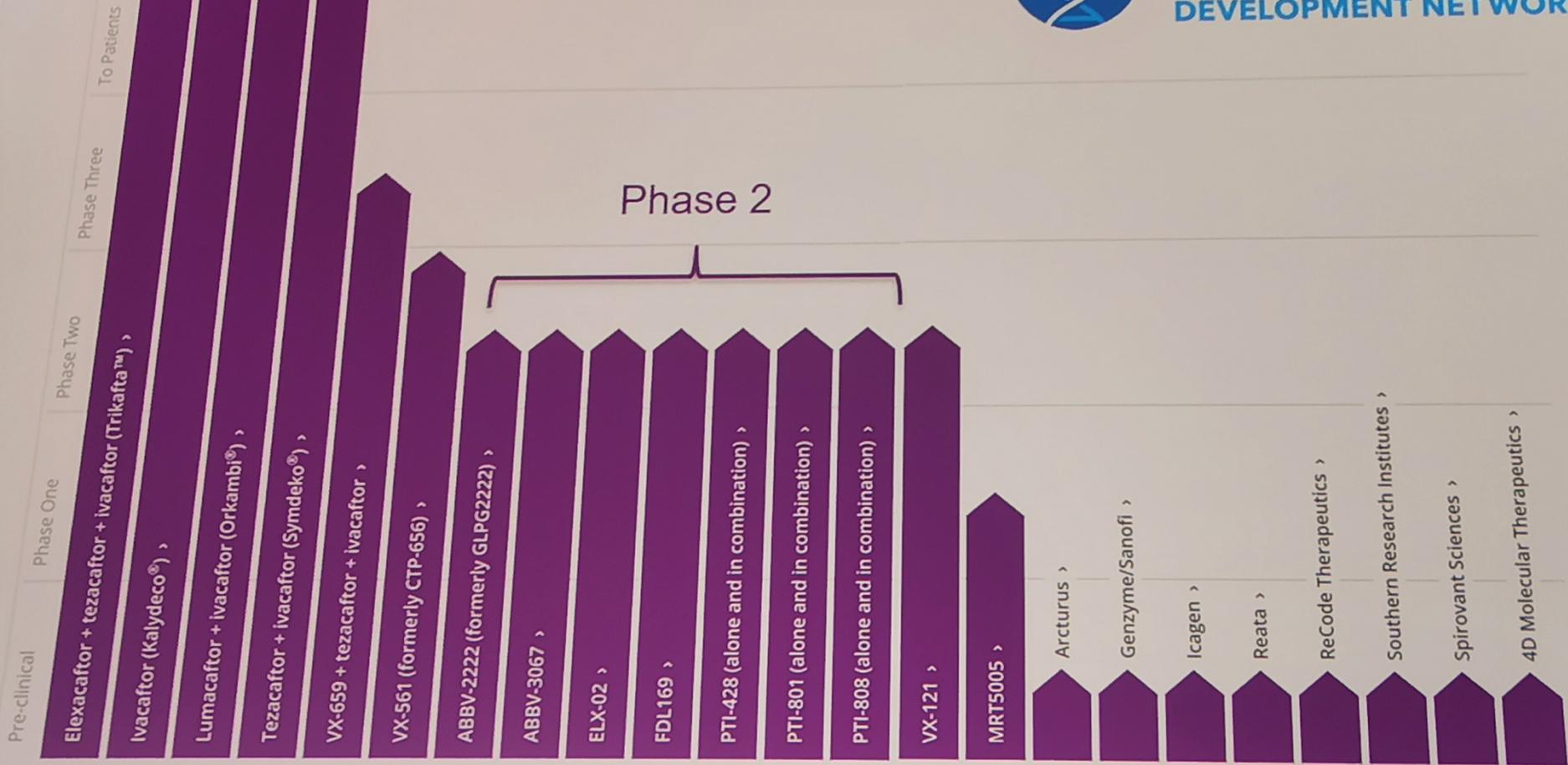
Grand Hotel Montesilvano

22-24 Novembre 2019

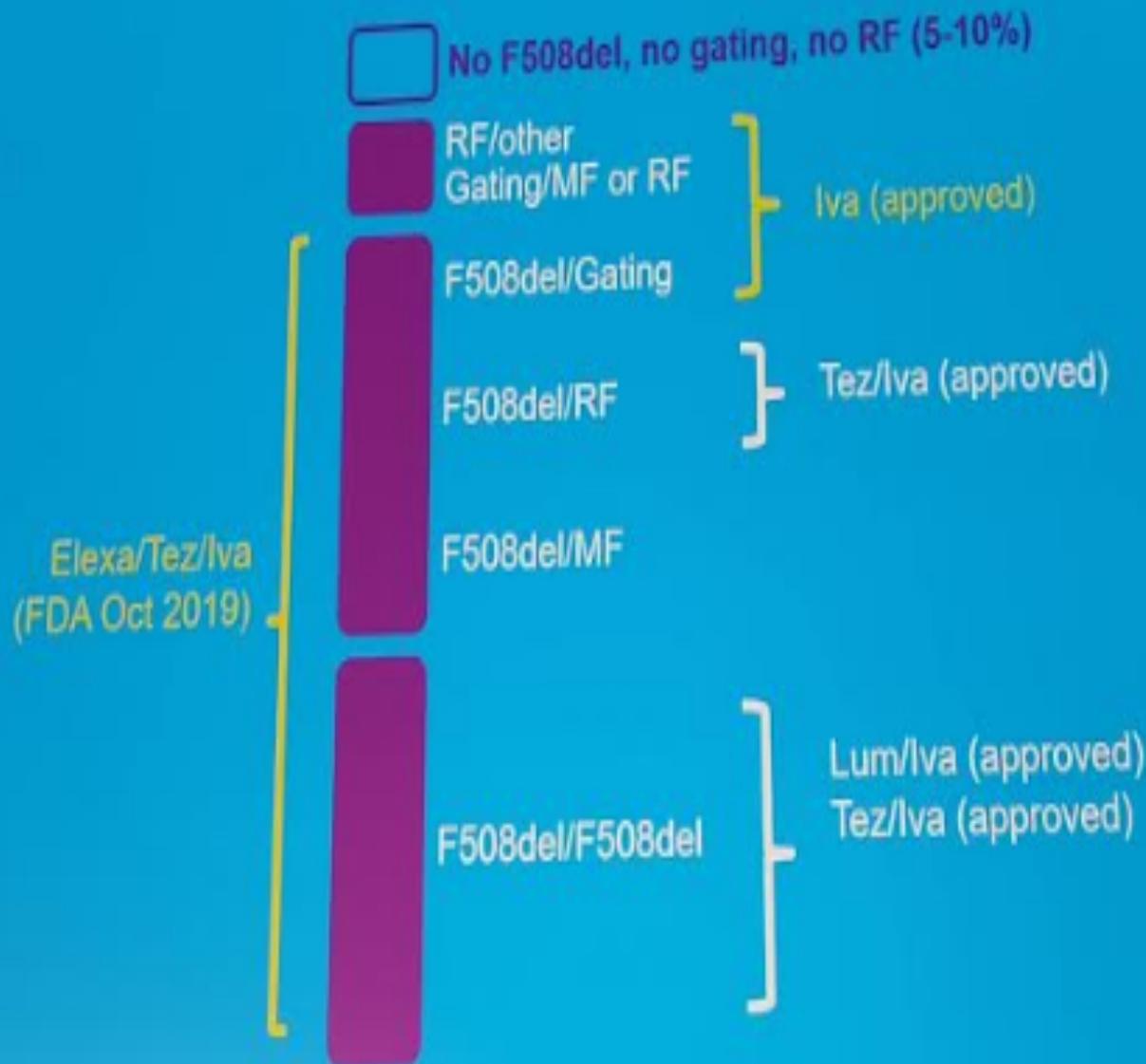


**Le novità in fibrosi cistica dal Congresso di Liverpool
alla 33[^] Conferenza Nordamericana**

S. Quattrucci



Modulator Landscape

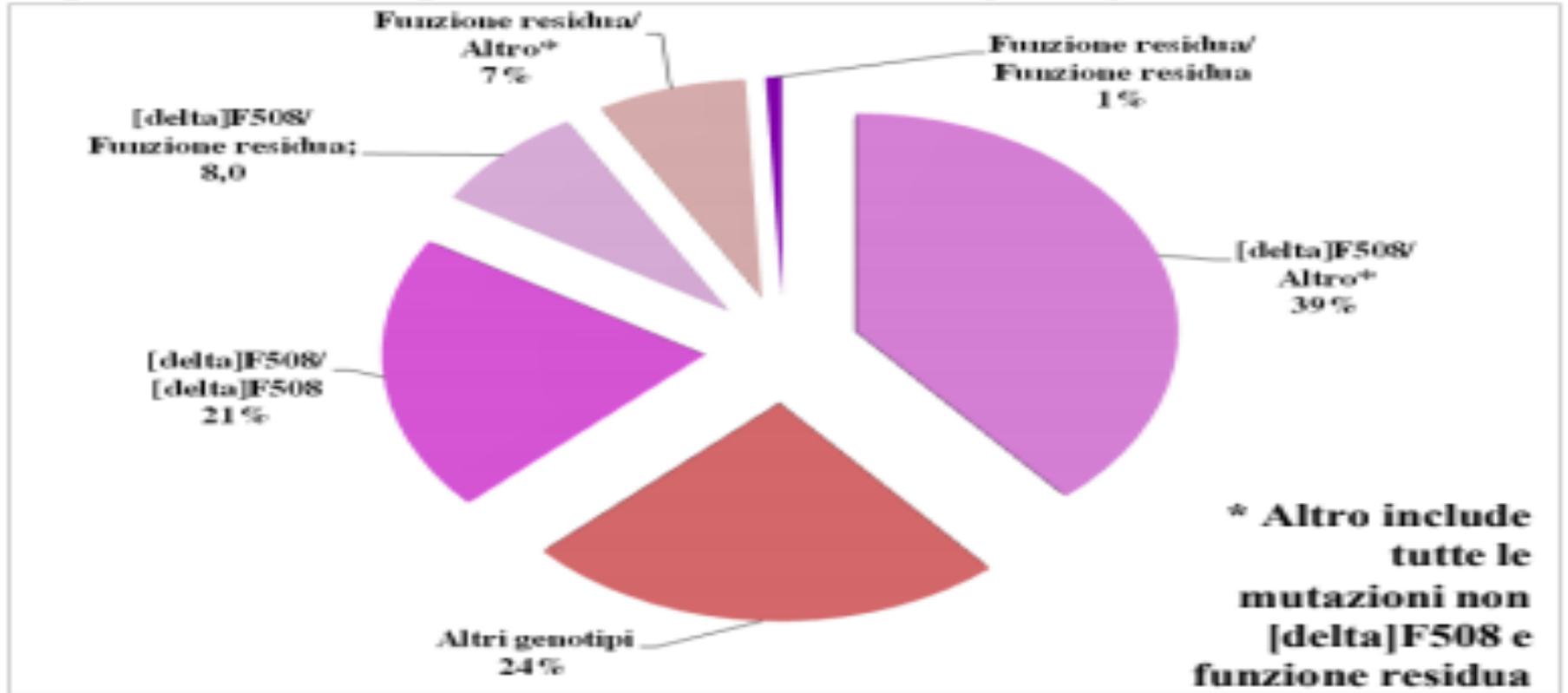


MF = minimal function
RF = residual function

Report RIFC 2017

Genetica

Il 99,8% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica: sono state identificate il 96.1% delle alterazioni del gene CFTR. La mutazione più frequente è la [delta]F508 (44,0%). La percentuale di pazienti con mutazioni *gating* è il 3,4%.



Quali modulatori CFTR sono disponibili in Italia

AIFA

Kalydeco

- Approvato e prescrivibile dai Centri FC e rimborsabile da parte del SSN per i pazienti ≥ 2 anni con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto di “Gating”: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.
- Approvato e prescrivibile dai Centri FC con prescrizione in fascia C-NN* per i pazienti ≥ 1 anno con le stesse indicazioni del paragrafo precedente.
- Approvato e prescrivibile da parte dei Centri FC per i pazienti ≥ 18 anni con una copia della mutazione R117H e rimborsabile dal SSN solo se insieme alla R117H è presente la variante 5T del tratto poli-T.

*fascia C-NN = non rimborsabile dal SSN

- Approvato, prescrivibile dai Centri e rimborsabile dal SSN per pazienti ≥ 12 anni omozigoti F508del
- Approvato e prescrivibile dai Centri con prescrizione di fascia C-NN in pazienti ≥ 2 anni omozigoti F508del

Symkevi (approvato da EMA)

Non ancora ammessa rimborsabilità da parte del SSN

Approvato e disponibile in classe C-NN, per pazienti ≥ 12 anni omozigoti F508del. Approvato anche per pazienti ≥ 12 anni con 1 copia di F508del associata ad una delle 10 seguenti mutazioni CFTR con funzione residua (RF): P67L, R117C, L206W, R502Q, A455E, D579G, S945L, S977F, R1070W, D1152H; Approvato anche per pazienti ≥ 12 anni con una copia di F508del associata ad una delle seguenti 4 mutazioni con funzione residua e difetto di splicing 2789+G \rightarrow A, 3272-26A \rightarrow G, 3849+10kbC \rightarrow T, 711+3A \rightarrow G.

Cosa non è disponibile in Italia

TRIKAFTA (non ancora disponibile) Ancora in discussione in EMA

- Approvato da FDA negli USA per i pazienti di età ≥ 12 anni che hanno almeno una mutazione F508del nel gene CFTR. Ciò significa che negli Stati Uniti, potrà essere usato in pazienti F508del omozigoti (già eleggibili per Orkambi e Symkevi) e in pazienti **eterozigoti per F508del e qualsiasi altra mutazione.**
- In attesa di approvazione di EMA

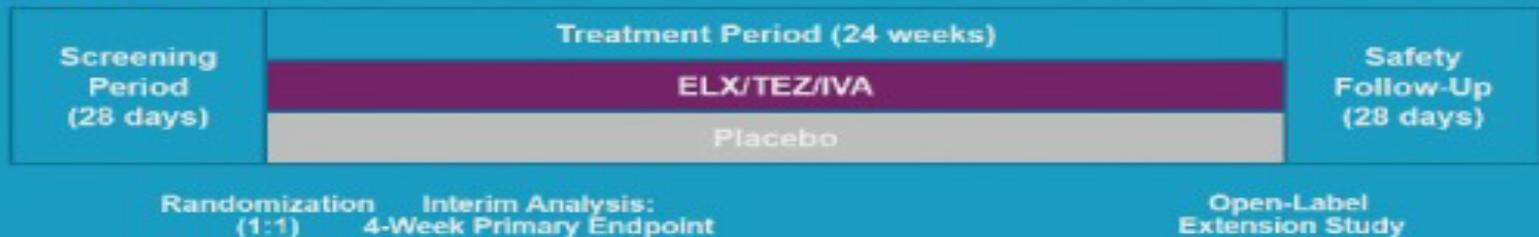
TRIKAFTA

StudioVX17-445-102-103

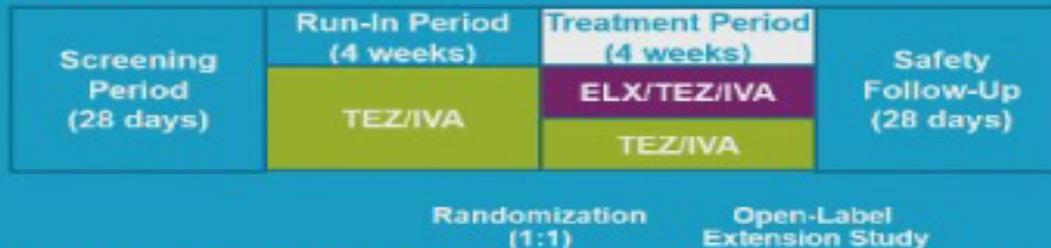
Triplice combinazione ELX/TEZ/IVA in pz F508del/MF o F508del/F508del

Study Designs: Participants With *F/MF* and *F/F* Genotypes

VX17-445-102 (*F/MF*):



VX17-445-103 (*F/F*):



Primary endpoint for both studies: absolute change from baseline in ppFEV₁ at Week 4



StudioVX17-445-102

Studio di fase 3: efficacia e sicurezza della triplice combinazione ELX/TEZ/IVA in soggetti con FC aventi un singolo allele F508del

- **Premesso che:**
- ***Oltre il 90% dei pz negli USA ha almeno 1 allele F508del***
- ***In Italia invece circa il 30 % dei pazienti non ha nessun allele F508del***
- Le associazioni di 2 modulatori approvate di recente non hanno effetto in pz F508del/MF*
- Gli alleli MF **non** esprimono CFTR o **non** rispondono a IVA o a TEZ/IVA in vitro
- L'aggiunta di un nuovo correttore, **Elexacaftor** (ELX, VX445), a TEZ/IVA migliora la funzione di **F508del-CFTR** e gli outcomes clinici paragonati con placebo in pazienti F508del/MF

*MF=Funzione minima



ELX/TEZ/IVA in pz F508del/MF

Key Inclusion and Exclusion Criteria

Key inclusion criteria

- Aged ≥ 12 years
- Heterozygous for *F508del-CFTR* and an [MF mutation](#)^a
- FEV₁ $\geq 40\%$ and $\leq 90\%$ of predicted mean for age, sex, and height

Key exclusion criteria

- Clinically significant cirrhosis with or without portal hypertension
- Lung infection with organisms associated with a more rapid decline in pulmonary status
- Solid organ or hematological transplantation

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; IVA, ivacaftor; MF, minimal function; TEZ, tezacaftor

^a Per protocol, MF mutations were defined as a subset of CFTR mutations that are nonresponsive to TEZ, IVA, or TEZ/IVA. A mutation was considered an MF mutation if it met ≥ 1 of the following criteria: 1) biological activity of a transcribed protein, or 2) in vitro tests that supported the lack of responsiveness to TEZ, IVA, or TEZ/IVA, and evidence of clinical severity on a population basis.

Middleton PG, et al. *N Engl J Med*. 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1908839.





Study Endpoints

Primary Endpoint

Baseline at Week 4

Absolute change in ppFEV₁^a

Key Secondary Endpoints

Baseline through Week 24

Absolute change in ppFEV₁^b

Number of PEx events

Absolute change in SwCl concentration

Absolute change in CFQ-R RD score

Baseline at Week 24

Absolute change in BMI

Baseline at Week 4

Absolute change in SwCl concentration

Absolute change in CFQ-R RD score

Other Secondary Endpoints

Baseline through Week 24

Time to first PEx

Baseline at Week 24

Absolute change in BMI z-score

Absolute change in body weight

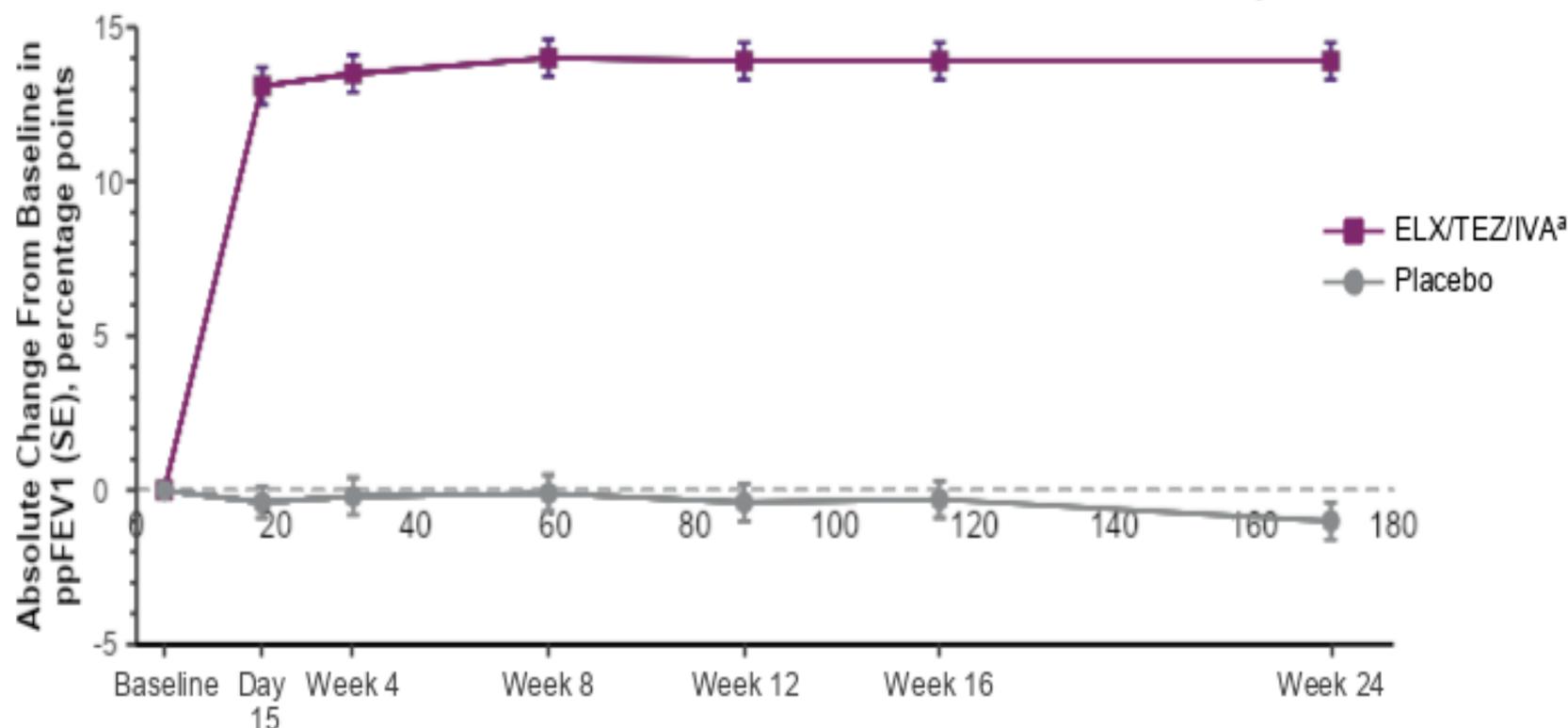
Other

Safety and tolerability^c

PK parameters of ELX, TEZ, M1-TEZ, and IVA



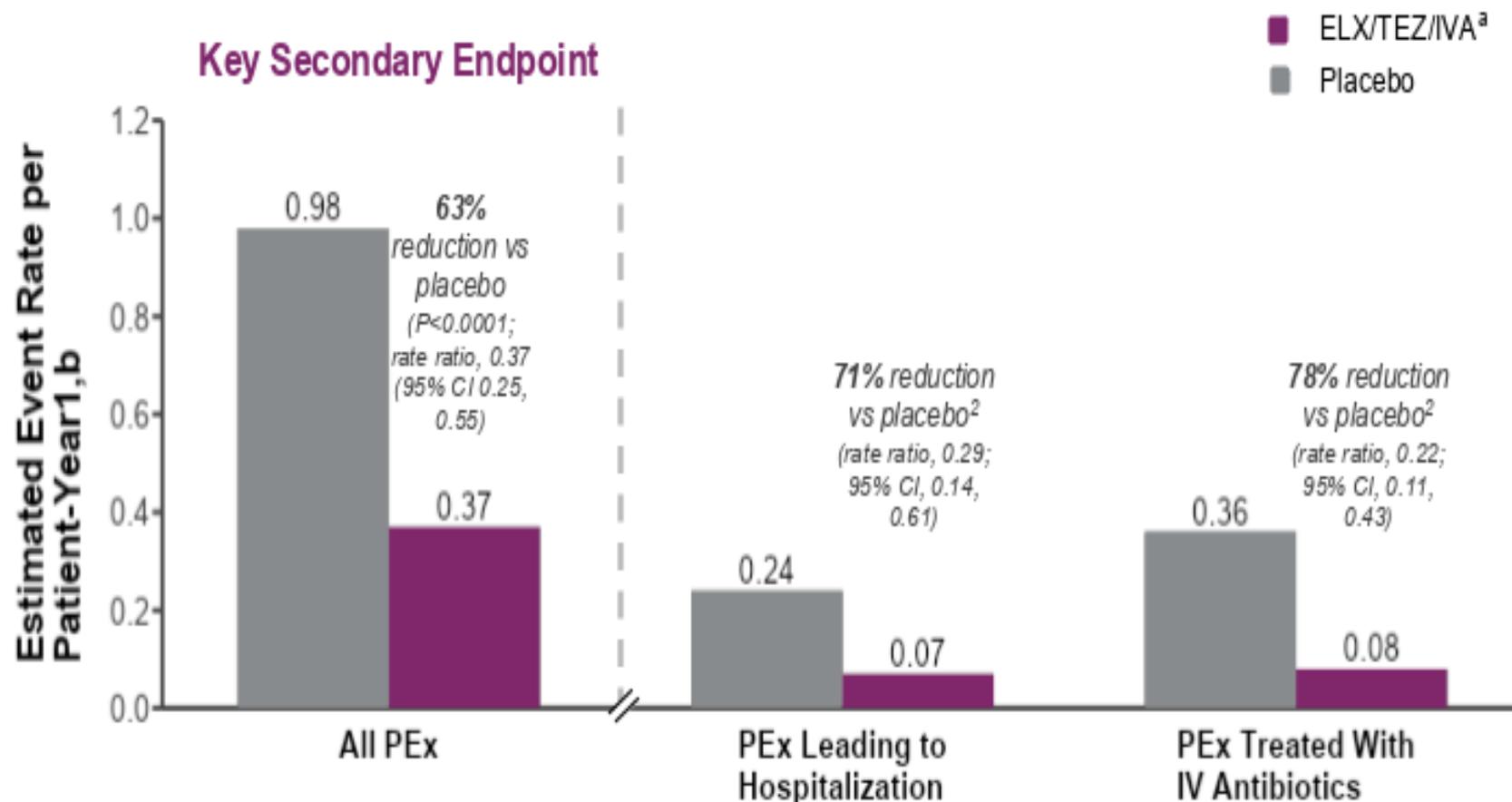
Absolute Change From Baseline in ppFEV₁



	Placebo (N=203)	ELX/TEZ/IVA (N=200)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in ppFEV ₁ from baseline at Week 4 (95% CI), percentage points (Primary Endpoint)	-0.2 (-1.3, 1.0)	13.6 (12.4, 14.8)	13.8 (12.1, 15.4)	<0.0001
Absolute change in ppFEV ₁ from baseline through Week 24 (95% CI), percentage points ^b	-0.4 (-1.5, 0.7)	13.9 (12.8, 15.0)	14.3 (12.7, 15.8)	<0.0001

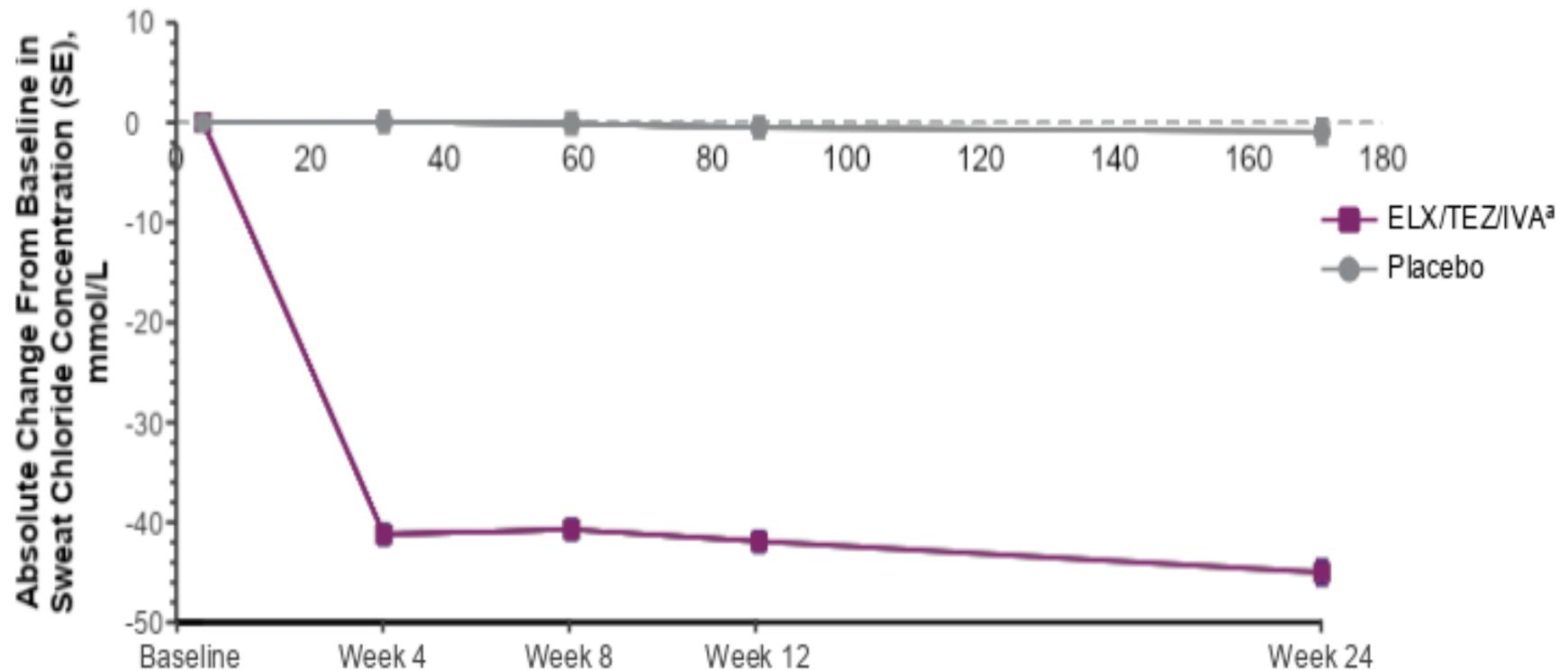


Pulmonary Exacerbations





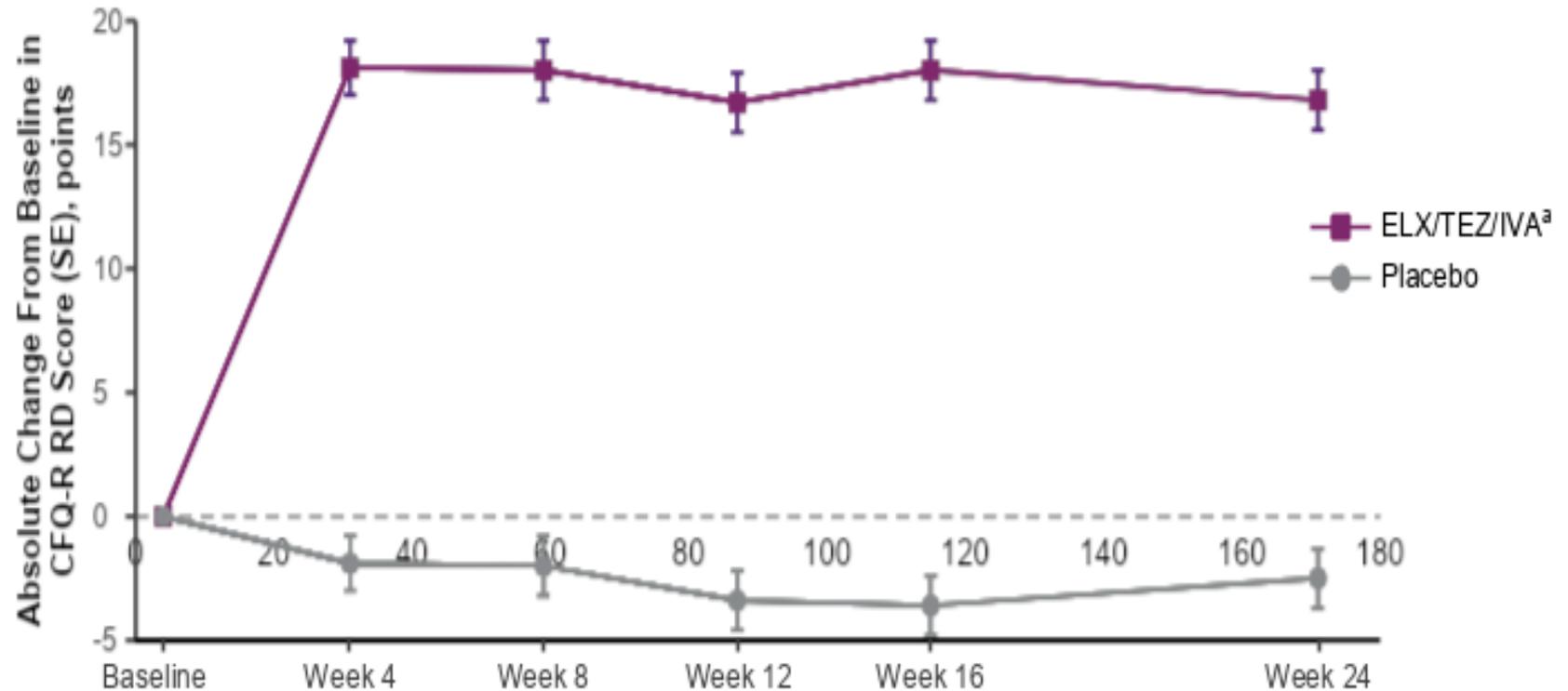
Absolute Change From Baseline in Sweat Chloride



	Placebo (N=203)	ELX/TEZ/IVA (N=200)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline through Week 24 (95% CI), mmol/L	-0.4 (-2.2, 1.4)	-42.2 (-44.0, -40.4)	-41.8 (-44.4, -39.3)	<0.0001



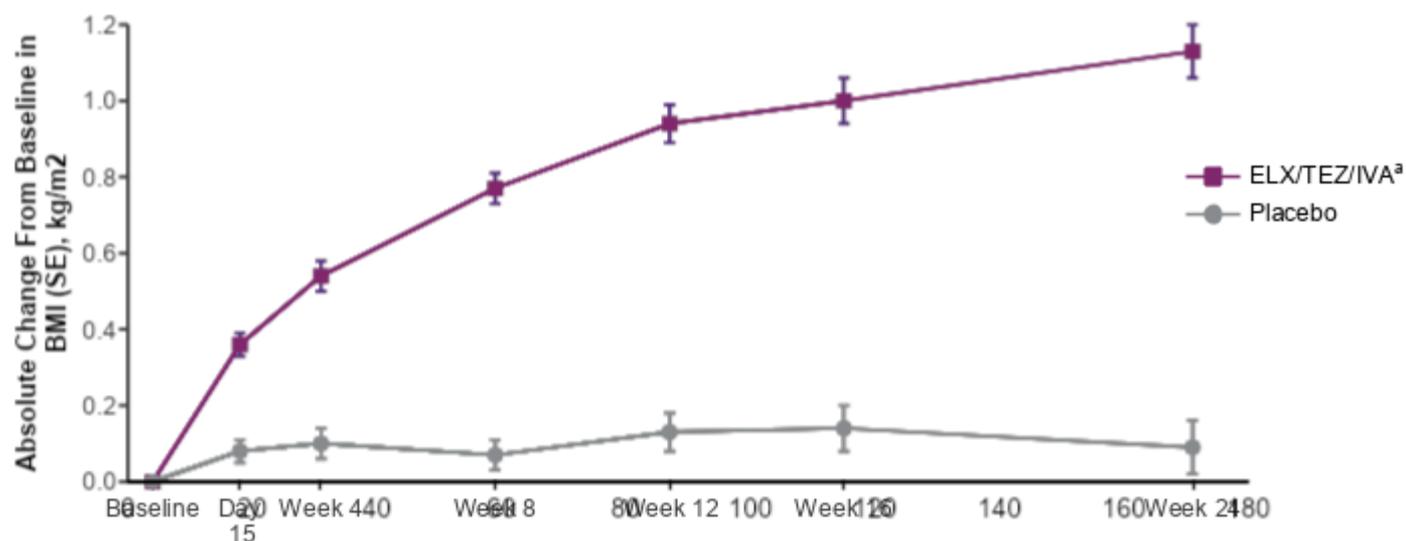
Absolute Change From Baseline in CFQ-R RD Score



	Placebo (N=203)	ELX/TEZ/IVA (N=200)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in CFQ-R RD score from baseline through Week 24 (95% CI), points	-2.7 (-4.6, -0.8)	17.5 (15.6, 19.5)	20.2 (17.5, 23.0)	<0.0001



Absolute Change From Baseline in BMI



	Placebo (N=203)	ELX/TEZ/IVA (N=200)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in BMI from baseline at Week 24 (95% CI), kg/m ²	0.09 (-0.05, 0.22)	1.13 (0.99, 1.26)	1.04 (0.85, 1.23)	<0.0001

Most Common Adverse Events

Occurring in ≥10% of patients in either treatment group

Patients, n (%) ¹	Placebo (N=201)	ELX/TEZ/IVA (N=202)
Infective PEx of CF	95 (47.3)	44 (21.8)
Sputum increased	39 (19.4)	40 (19.8)
Headache	30 (14.9)	35 (17.3)
Cough	77 (38.3)	34 (16.8)
Diarrhea	14 (7.0)	26 (12.9)
Upper respiratory tract infection	22 (10.9)	24 (11.9)
Nasopharyngitis	26 (12.9)	22 (10.9)
Oropharyngeal pain	25 (12.4)	20 (9.9)
Hemoptysis	28 (13.9)	11 (5.4)
Fatigue	20 (10.0)	9 (4.5)

AEs were coded using MedDRA version 22.0. A patient with multiple events within a category was counted only once in that category.

- The safety profile was generally consistent among the different subgroups (including age, baseline ppFEV₁, sex, and geographic region)²
- The safety results in the subgroup of patients with baseline ppFEV₁ <40 (N=18) were generally consistent with the safety results in the overall population²

ELX/TEZ/IVA in F508del/MF

Eventi avversi

- ↑ transaminasi nel **10,9%** nel gruppo ELX/TEZ/IVA e del **4%** nel gruppo placebo
- Rash cutanei nel **10,9%** nel gruppo ELX/TEZ/IVA e nel **6,5%** nel gruppo placebo. I rash più frequenti nelle F, di ambedue i gruppi, in trattamento contraccettivo ormonale
- ↑ CPK nel **9,9%** nel gruppo ELX/TEZ/IVA e nel **6,5%** nel gruppo placebo. ↑CPK correlato con esercizio fisico
- ↑ lieve pressione arteriosa

Conclusioni

La triplice associazione ELA/TEZ/IVA ha mostrato una efficacia senza precedenti e una sicurezza accettabile in pz FC con genotipo F508/MF

- FEV1 alla 4 sett. e alla 24 sett. con ELA/TEZ/IVA era rispettivamente \uparrow di 13,8 e **14,3pp** ($p < 0,0001$)
- E' stata evidenziata **una riduzione del 63%** delle **riacutizzazioni** rispetto al gruppo placebo ($p < 0,0001$)
- ELA/TEZ/IVA è sicura e ben tollerata, tutti i pz hanno proseguito fino alla 96 sett. di studio in aperto

Questi risultati dimostrano che un singolo allele F508del è sufficiente per ottenere un beneficio sostanziale da ELA/TEZ/IVA

VX445-103

Studio di fase 3: efficacia e sicurezza di
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Pazienti ≥ 12 anni
con FC omozigoti per *F508del-CFTR*

Key Inclusion and Exclusion Criteria

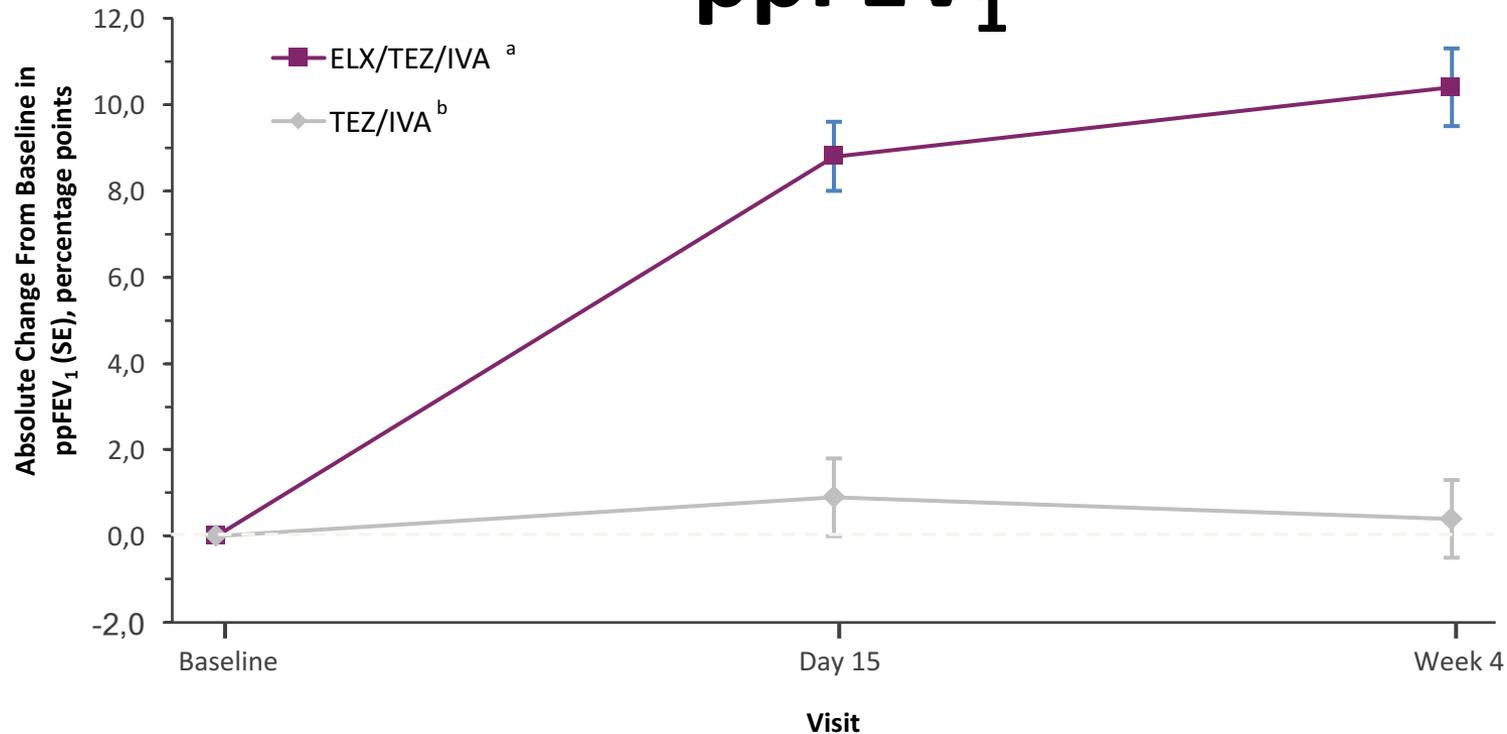
Key inclusion criteria

- Aged ≥ 12 years
- Homozygous for the *F508del-CFTR* mutation (F/F)
- FEV₁ $\geq 40\%$ and $\leq 90\%$ of predicted mean for age, sex, and height

Key exclusion criteria

- Clinically significant cirrhosis with or without portal hypertension
- Lung infection with organisms associated with a more rapid decline in pulmonary status
- Solid organ or hematological transplantation

Absolute Change From Baseline in ppFEV₁



	TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA (N=55)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in ppFEV ₁ from baseline at Week 4 (95% CI), percentage points (Primary endpoint)	0.4 (-1.4, 2.3)	10.4 (8.6, 12.2)	10.0 (7.4, 12.6)	<0.0001

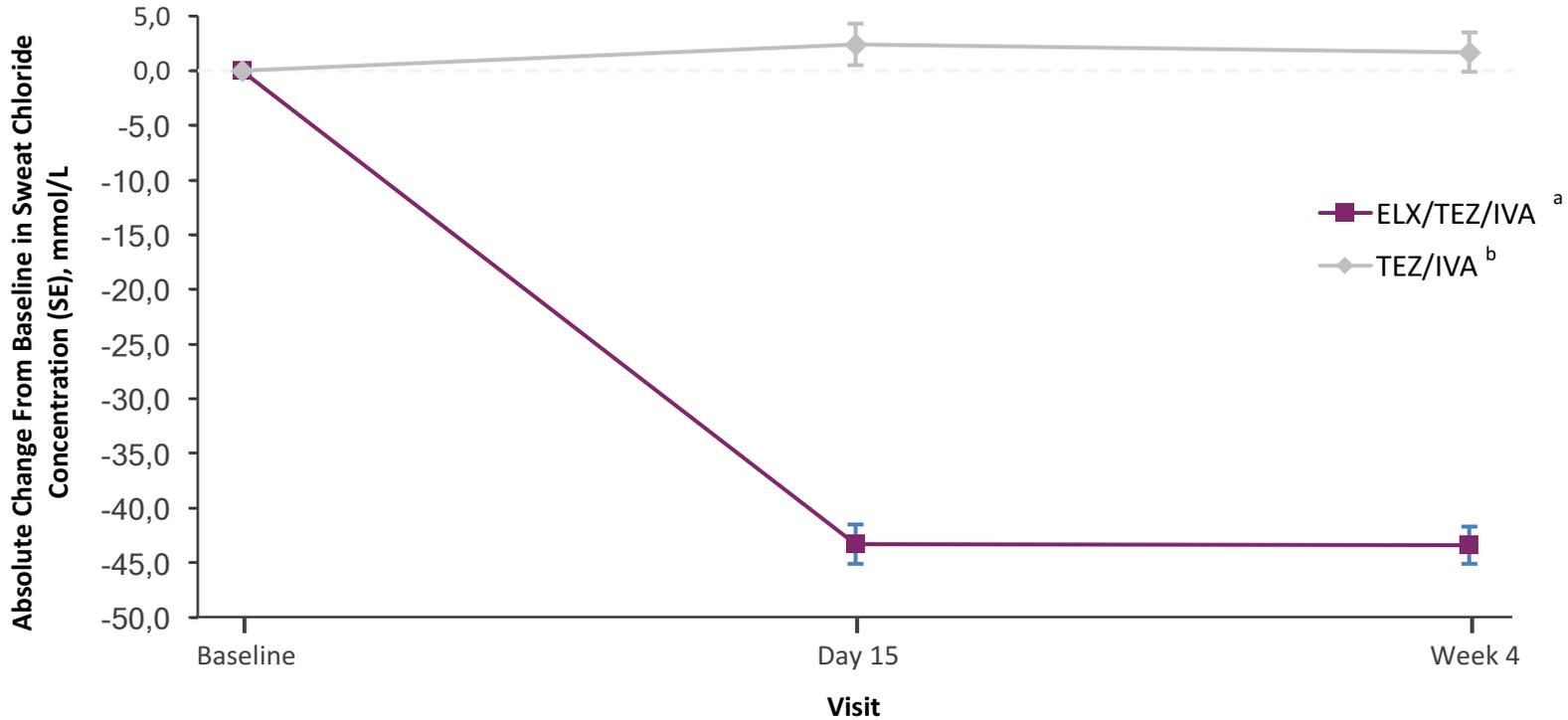
ELX/TEZ/IVA, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor; ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in 1 second; SE, standard error; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor.

^a 2 fixed-dose combination tablets in the morning (ELX 200 mg, TEZ 100 mg, IVA 150 mg) and 1 tablet of IVA 150 mg in the evening. ^b Fixed-dose combination tablet in the morning (TEZ 100 mg, IVA 150 mg) and 1 tablet of IVA 150 mg in the evening.

Data are least squares means, and error bars indicate standard errors.

Heijerman HG, et al. *Lancet*. 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Absolute Change From Baseline in Sweat Chloride

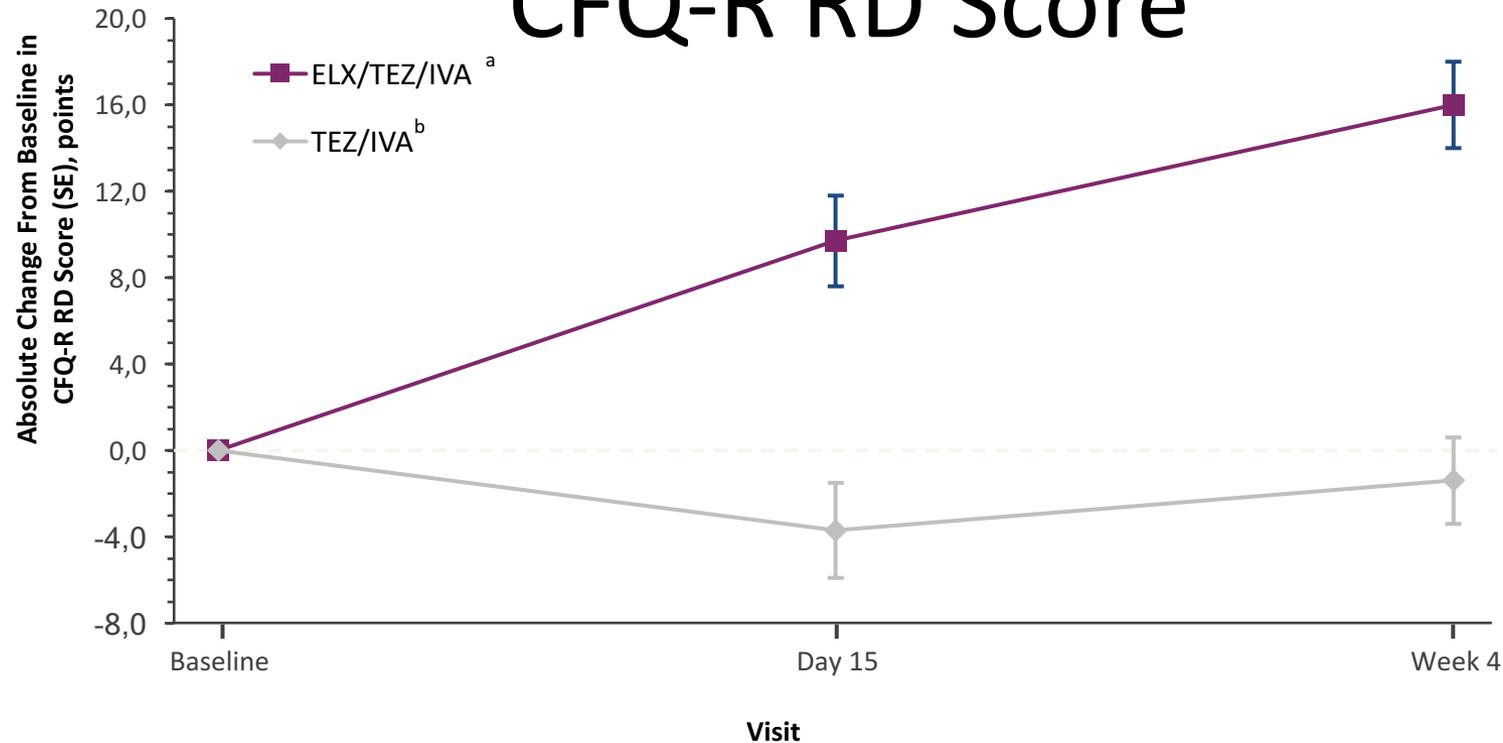


	TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA (N=55)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at Week 4 (95% CI), mmol/L	1.7 (-1.9, 5.3)	-43.4 (-46.9, -40.0)	-45.1 (-50.1, -40.1)	<0.0001

[Click for additional details](#)

ELX/TEZ/IVA, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor; SE, standard error; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor.
^a 2 fixed-dose combination tablets in the morning (ELX 200 mg, TEZ 100 mg, IVA 150 mg) and 1 tablet of IVA 150 mg in the evening. ^b Fixed-dose combination tablet in the morning (TEZ 100 mg, IVA 150 mg) and IVA 150 mg in the evening.
 Data are least squares means, and error bars indicate standard errors.
 Hejerman HG, et al. Lancet. 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-6.

Absolute Change From Baseline in CFQ-R RD Score



	TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA (N=55)	Treatment Difference	P Value
Absolute change in CFQ-R RD score from baseline at Week 4 (95% CI), points	-1.4 (-5.4, 2.6)	16.0 (12.1, 19.9)	17.4 (11.8, 23.0)	<0.0001

CFQ-R RD, Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain; ELX/TEZ/IVA, elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor; SE, standard error; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor.

^a 2 fixed-dose combination tablets in the morning (ELX 200 mg, TEZ 100 mg, IVA 150 mg) and 1 tablet of IVA 150 mg in the evening. ^b Fixed-dose combination tablet in the morning (TEZ 100 mg, IVA 150 mg) and IVA 150 mg in the evening.

Data are least squares means, and error bars indicate standard errors.

Hejerman HG, et al. *Lancet*. 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Summary of Efficacy Results

Primary Endpoint ^a	TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA (N=55)	Treatment Difference	P Value ^b
Baseline at Week 4				
Absolute change in ppFEV ₁ (95% CI), percentage points	0.4 (-1.4, 2.3)	10.4 (8.6, 12.2)	10.0 (7.4, 12.6)	<0.0001
Key Secondary Endpoints^a				
Baseline at Week 4				
Absolute change in SwCl concentration (95% CI), mmol/L	1.7 (-1.9, 5.3)	-43.4 (-46.9, -40.0)	-45.1 (-50.1, -40.1)	<0.0001
Absolute change in CFQ-R RD score (95% CI), points	-1.4 (-5.4, 2.6)	16.0 (12.1, 19.9)	17.4 (11.8, 23.0)	<0.0001

^a Data are least squares means with 95% confidence intervals. The difference is the least squares mean difference between the ELX/TEZ/IVA group and the TEZ/IVA group on the basis of the mixed-effects model for repeated measures. Baseline was defined as the end of the 4-week TEZ/IVA run-in period.

^b P values are for the between-group comparisons in all cases.

CFQ-R RD, Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised respiratory domain; ELX/TEZ/IVA, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor; ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in 1 second; SwCl, sweat chloride; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor.

Adapted from Heijerman HG, et al. *Lancet*. 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Summary of Adverse Events

Patients, n (%)	TEZ/IVA (N=52)	ELX/TEZ/IVA (N=55)
Any adverse event (AE)	33 (63.5)	32 (58.2)
AE related to study regimen ^{a,b}	9 (17.3)	12 (21.8)
AE according to maximum severity		
Mild	21 (40.4)	23 (41.8)
Moderate	11 (21.2)	9 (16.4)
Severe	1 (1.9)	0
Life-threatening	0	0
Grade 3 or 4 AE	1 (1.9)	0
Serious AE	1 (1.9)	2 (3.6)
Serious AE related to the study regimen ^{a,b}	0	1 (1.8)
AE leading to treatment discontinuation	0	0
AE leading to death	0	0

^a The determination of relatedness to the study regimen was made by the investigators.

^b AEs that were related, possibly related, and missing were counted.

AEs were coded using MedDRA version 21.1. A patient with multiple events within a category was counted only once in that category.

Conclusione

- VX445-103 è uno studio di ELX/TEZ/IVA di fase 3, randomizzato, doppio-cieco, controllato vs TEZ/IVA in cui sono stati arruolati pazienti ≥ 12 anni con genotipo *F508del/F508del*
- **Obiettivo primario:** Il cambiamento medio del ppFEV1 alla 4 settimana con ELX/TEZ/IVA comparato con TEZ/IVA è 10,0 pp ($P < 0.0001$)
- **Obiettivi secondari:** miglioramenti statisticamente significativi sono stati rilevati alla 4 settimana con ELX/TEZ/IVA rispetto a TEZ/IVA nel CI sudorale (-45.1 mmol/L, $P < 0.0001$) e nel CFQ-R RD score (17.4 points, $P < 0.0001$)
- La tripla associazione ELX/TEZ/IVA è stata generalmente ben tollerata
- Tutti i pazienti che hanno completato lo studio sono entrati in aperto nella estensione a 96 settimane

PTI801 - PTI808 - PTI428 as triple combination



PTI801 – PTI808 – PTI428:
(Corrector/Potentiator/Amplifier)

- Multiple Phase II trials for patients being F508del homozygous and heterozygous

PTI428- PTI 801- PTI 808 in combinazione

Studio randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo (1)

- Obiettivi: valutare la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica della somministrazione combinate di PTI 801- PTI 808 e PT 428
- **PTI 801 e PTI 808** sono rispettivamente nuovi **correttore** e **potenziatore** mentre **PTI 428 è un amplificatore** che aumenta la quantità di proteina immatura che funziona da substrato per l'azione del correttore e del potenziatore
- In vitro su cellule umane bronchiali omozigoti per F508del, le combinazioni di PTI 801+ PTI 808 e PTI801+PTI 808+ PTI 428 aumentano rispettivamente del **193%** e del **369%** il trasporto del Cl rispetto a TEZA+IVA

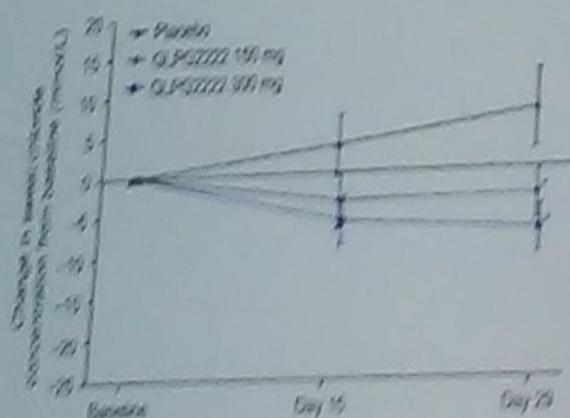
PTI428- PTI 801- PTI 808 in combinazione

Studio randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo (2)

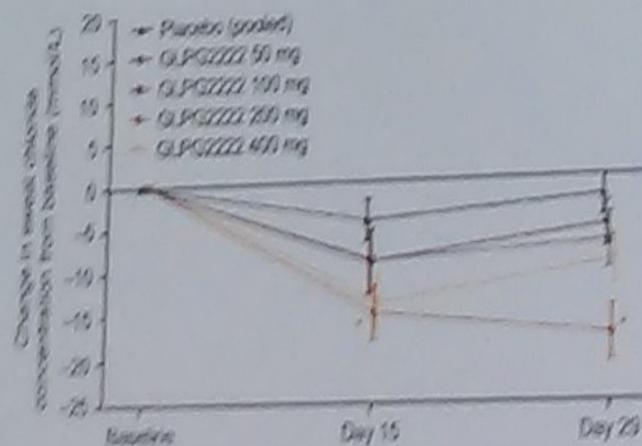
- **Metodo:** Associazioni combinate di PTI-801+PTI-808 o PTI-801+PTI-808+PTI-428 sono valutate in studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati vs placebo in soggetti , omozigoti per F508del di età ≥ 18 anni, con FEV1 40-90%.
- **Obiettivi primari:** sicurezza e tollerabilità
- **Obiettivi secondari:** PK ,il cambiamento del FEV1 e eventuali modifiche del CI sudore
- **Risultati:** profilo di sicurezza ben tollerato e benefici clinici con ambedue le combinazioni.
- Sono stati osservati dopo trattamento di 14 gg cambiamenti di **6,6** e **8** pp del FEV1 rispetto al placebo rispettivamente per la doppia e triplice combinazione
- Una Riduzione del CI sudorale di -13 mM e -24 mM vs placebo è stata osservata al 14 g rispettivamente per la doppia e triplice combinazione
- **Conclusione: PTI-801, PTI-808 e PTI-428 si pongono come nuovi modulatori CFTR in via di sviluppo**

ABBV(GLPG)2222 – ABBV(GLPG)2737 – ABBV(GLPG) 3067 as triple combination?

ABBV(GLPG)2222 – ABBV(GLPG)2737 – ABBV(GLPG)3067
(Corrector / Corrector / Potentiator)



delf508/gating (Albatross study)



delf508/delf508 (Flamingo study)

CFTR activity is enhanced by the novel corrector GLPG2222, given with and without ivacaftor in two randomized trials

Albatross

Studio di fase IIa, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo per valutare 2 dosi diverse per os: 150 mg 2 volte al dì e 300 mg 1 volta al dì, di GLPG2222 in pz. F508del/Classe III, già in trattamento con Kalydeco

- 37 pz
- Età >18 anni
- FEV1 >40%
- Durata **4 settimane**
- Risultati:
 - Il trattamento è stato ben tollerato, eventi avversi mild o moderate simili a gruppo placebo
 - Il cloro sudorale è diminuito di 6 mmol/l nel gruppo 300mg x1
 - Il FEV1 è aumentato del **2,2%** rispetto al basale

Flamingo

Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo per valutare 4 diverse dosi (50, 100, 200, 400 mg) di **GLPG2222** in una dose /dì ,in pz **omozigoti per F508del**

Obiettivi : valutare sicurezza ed efficacia di GLPG2222 in pz.FC

Cambiamento nella concentrazione del Cloro sudorale

59 pz (11 placebo)

Età >18 anni

FEV1>40%

Durata **4** settimane

Risultati:

Il trattamento è stato ben tollerato, eventi avversi mild o moderate simili a gruppo placebo

Il cloro sudorale è diminuito di 18,3mmol/l nel gruppo 200mg

Il FEV1 non si è modificato

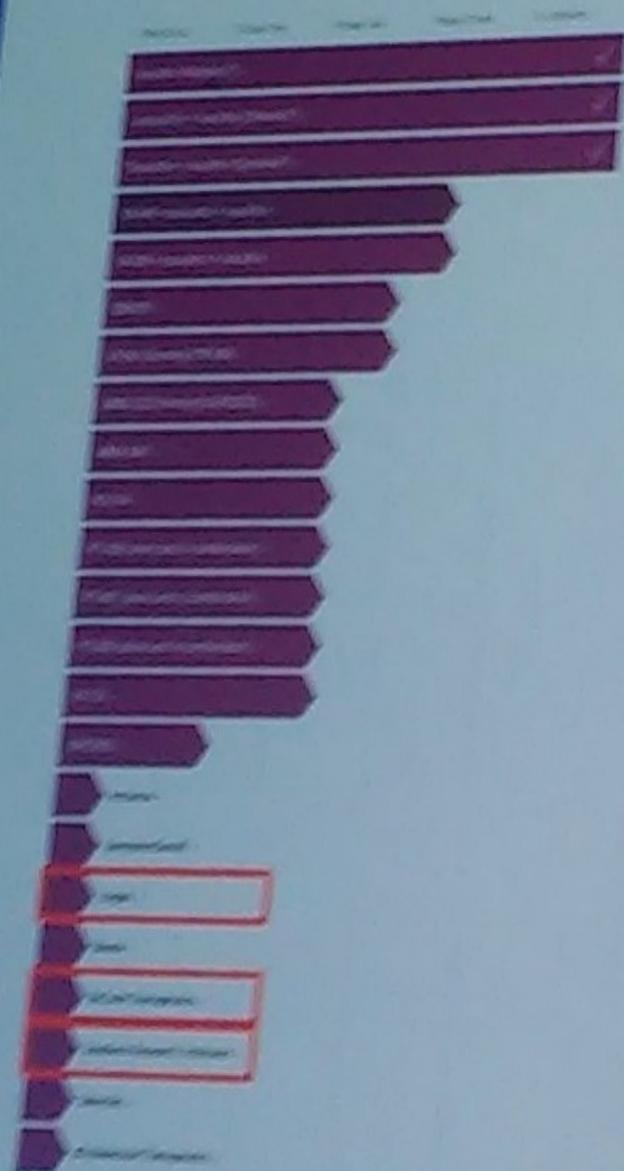
Nonsense Mutations

New read-through agents

- High-throughput-screening searching for approved drugs with read-through efficacy

ELX-02:

- synthetic aminoglycoside with read-through activity
- *G542X*, *W1282X*, *R553X*, *R1162X*, and *E60X* alleles
- Phase II trial with focus on *G542X* genotype



The inhaled epithelial sodium channel (ENaC) inhibitor BI 443651 is safe and well tolerated in adult patients with cystic fibrosis (CF)

Elborn J S,¹ Singh D,² Fischer R,³ Kornmann O,⁴ Schwarz C,⁵ Mall M,⁵ Horsley A,⁶ Gordat M,⁷ Endriss V,⁷ Risse F,⁷ Iacono P⁷

¹Queen's University Belfast, Belfast, United Kingdom; ²Medicine Evaluation Unit (MEU), Manchester, United Kingdom; ³Lungenheilkunde München-Pasing, Munich, Germany; ⁴Clinical Research Centre Respiratory Medicine, Frankfurt, Germany; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁶Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre, University Hospital of South Manchester, Manchester, United Kingdom; ⁷Boehringer Ingelheim (France, Germany)

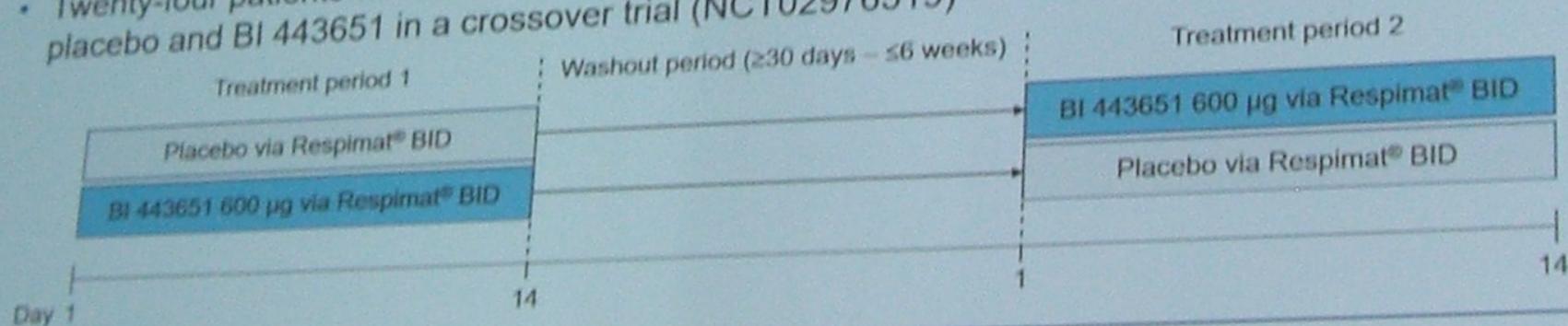
Background

- The ENaC inhibitor BI 443651 has demonstrated preclinical efficacy
 - *In vitro* inhibition of ENaC in the Ussing chamber¹
 - Increased MCC in sheep²
 - Inhibition of ENaC-mediated *in vitro* water resorption³
 - Inhibition of liquid absorption from the rat airway epithelium *in vivo*
- Novel approach for the treatment of patients with CF due to its favourable potency and kinetics compared with other ENaC inhibitors
- Inhaled via the Respimat® Soft Mist™ inhaler

Here, we look at the safety and tolerability of BI 443651 in the first clinical study in patients with CF

Method

- Twenty-four patients with stable CF and FEV₁ ≥70% predicted were randomised to receive placebo and BI 443651 in a crossover trial (NCT02976519)



Primary endpoint: Frequency of patients with treatment-emergent AEs over the treatment periods

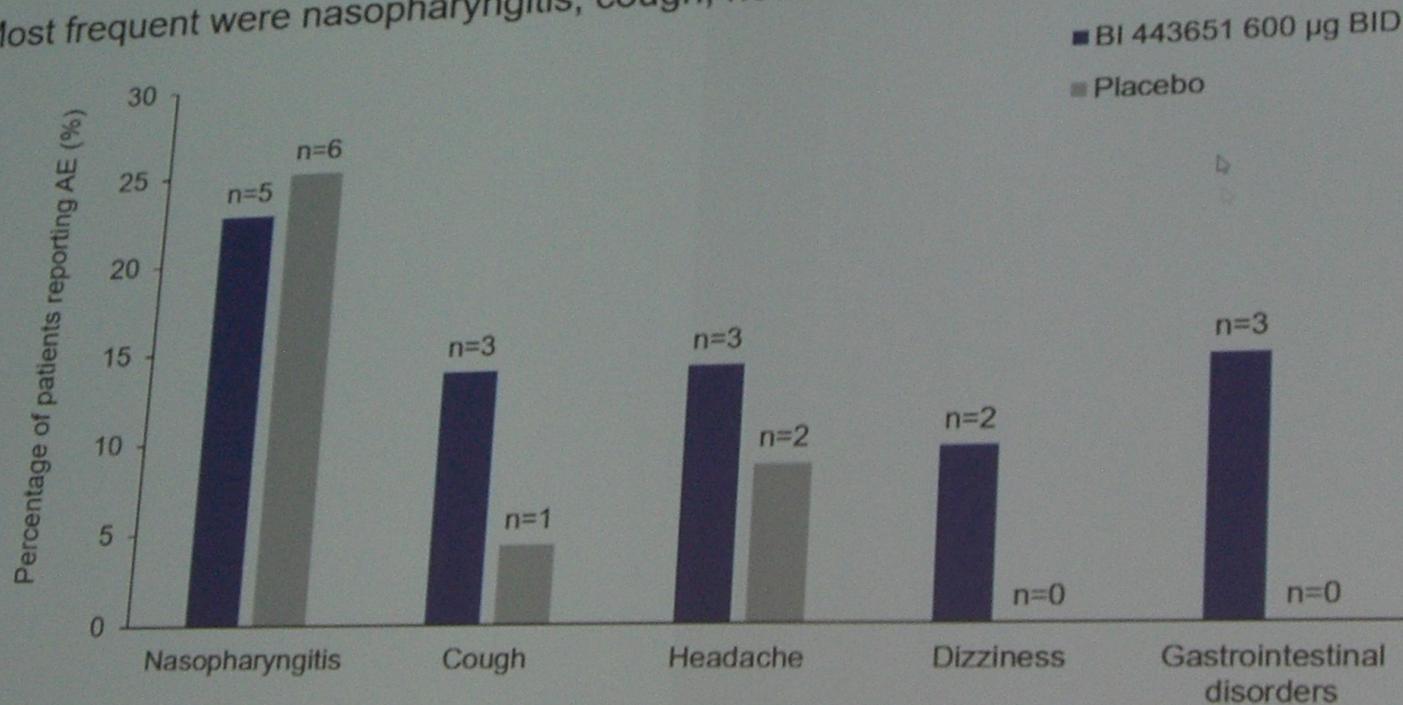
Further safety criteria of interest: Pulmonary function, vital signs, ECG, laboratory parameters, serum and urine electrolytes were monitored

Exploratory endpoint: LCI

Abbreviations: AE, adverse event; BID, twice daily; CF, cystic fibrosis; ECG, electrocardiogram; ENaC, epithelial sodium channel; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; LCI, lung clearance index.

Results – frequent AEs

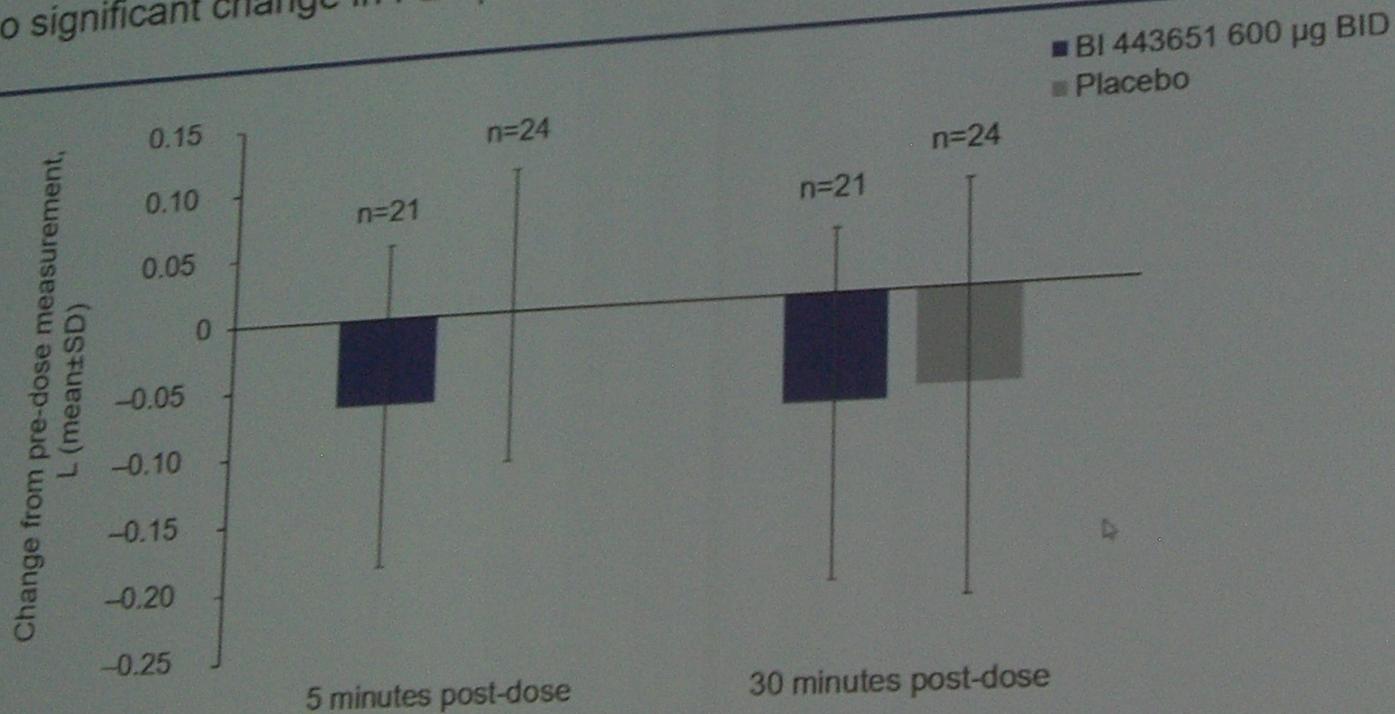
- Most frequent were nasopharyngitis, cough, headache, dizziness and gastrointestinal disorders



Abbreviations: AE, adverse event; BID, twice daily.

Results – mean post-dose change in FEV₁

No significant change in FEV₁ was observed at either 5 or 30 mins after dosing



Abbreviations: BID, twice daily; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; SD, standard deviation.

BI 443651 inibitore del canale del sodio

Conclusioni:

- BI 443651 ha un buon profilo di sicurezza e tollerabilità somministrato per 14 giorni in 2 dosi giornaliere in pazienti con FC moderata

“Restore-CF “

Studio di fase 1/2 randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo per valutare la sicurezza e la tollerabilità di MRT5005(RNA messaggero)

- Obiettivo:
- Fornire **mRNA corretto** consentirebbe la codifica di una proteina CFTR funzionante a livello delle cellule bronchiali, **indipendentemente dalla specifica mutazione del gene CFTR** di un individuo
- MRT5005 è un **RNA messaggero** terapeutico ottimizzato per il trattamento della CFTR, formulato in nanoparticelle lipidiche adatte alla **nebulizzazione**

MRT5005

- **Metodo (1):**
- 12 pz arruolati divisi in 3 gruppi di 4 pz ciascuno
- In ciascun gruppo 3 pz trattati con una dose di MRT5005 e 1 pz con placebo
- Il farmaco è stato somministrato per inalazione in 3 dosi differenti di 8mg, 16 mg e 24 mg in un'unica somministrazione
- **Criteri di inclusione:**
- FEV1 50-90%
- **Genotipo con 2 mutazioni di classe I o II**
- Consentito il trattamento cronico con modulatori

MRT5005

Metodo (2):

- pazienti sono stati ricoverati il giorno precedente la somministrazione e dimessi il giorno successivo
- Il farmaco è stato somministrato entro 2/3 ore dalla terapia inalatoria di routine e il Pulmozyme è stato sospeso dal giorno precedente l'inizio dello studio e reintrodotta il giorno successivo
- Broncodilatatore ad azione rapida somministrato 20 minuti prima del farmaco in studio
- Nel clinical trial "Restore-CF " sono stati arruolati 12 pz di età 19-30 anni (9M)
- Dei 12 pz, 11 avevano almeno una mutazione F508del e 8 erano omozigoti per F508del.
- 7 erano in terapia stabile con lumacaftor/ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor
- 1 pz non aveva mutazione F508del e non era idoneo al trattamento con modulatori

Sicurezza

- Non eventi avversi seri né eventi che hanno portato a interrompere il farmaco
- Eventi avversi più frequenti: tosse, cefalea
- 5 pz hanno presentato febbre (3 nel gruppo 24mg) con brivido e nausea risolti con paracetamolo, Fans e antiemetici.
- Non alterazione dei parametri di sicurezza di laboratorio, né alterazioni ECG e Rx torace
- 2 soggetti hanno presentato riacutizzazioni polmonari (non correlate al farmaco) al 25° e 27° gg di osservazione dopo il trattamento

Conclusioni

- MRT5005 è stato generalmente ben tollerato alla dose bassa e media
- Le reazioni febbrili insorte entro 4-10 ore dalla somministrazione sono scomparse entro 24 ore e già osservate in trials precedenti di terapia genica formulata con lipidi
- In 4/9 soggetti l'aumento del ppFEV1 è stato del 6-7% nei giorni seguenti la somministrazione della dose.
- In base ai risultati rispetto alla dose, si è deciso di scegliere la dose di 16 mg

Beyond CFTR

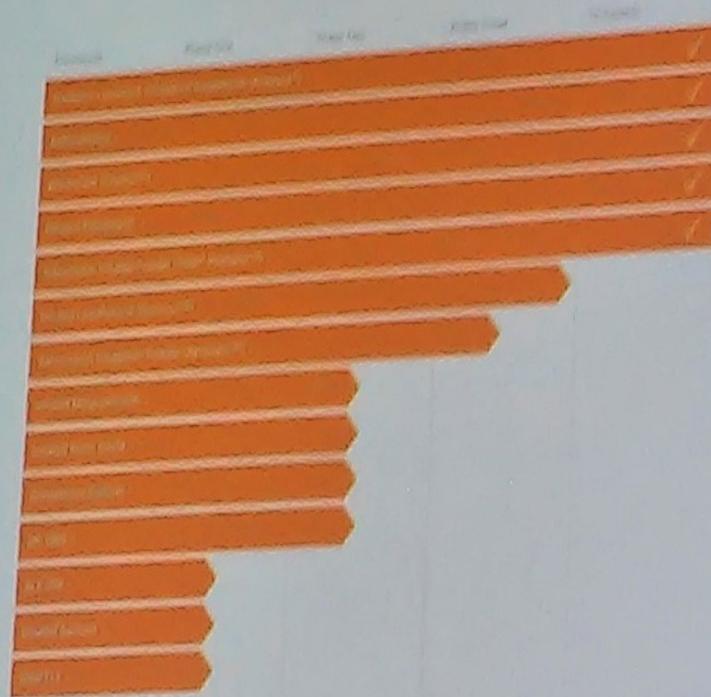


Do we still need to develop therapies to treat the symptoms of CF?

YES!!

- Not all patients might respond to CFTR-modulators
- Adherence to CFTR-modulators was reported as suboptimal
- Lung function may still decline
- CFTR-Modulators may not have a robust effect on inflammation
- Infection might not be eradicated
- Therapies treating the basic defect are not expected to reverse already existing organ damage
- There is a need to prevent organ damage until highly efficient CFTR-therapies are available for all mutations and all age-groups

Anti-infective



- **Malgramostim:** inhaled GM-CSF (atyp. Mycobacteria)
- **NO:** inhaled NO (Pa, Staph aureus, Stenotrophomonas)
- **Gallium:** iv. and inhaled (chronic Pa-infection)
- **SPI-1005:** oral ebselen (prevention and treatment of ototoxicity)
- **ALX-009:** inhaled hypothiocyanite (OSCN)/lactoferrin
- **SNSP113:** inhaled biofilm disruptive compound

Gallium

- Gallium

- Disrupts *Pa* Fe metabolism, blocks Fe uptake
- Inhibits bacterial DNA synthesis and bacterial catalase
- Works best in low iron conditions
- FDA approved for IV treatment of hypercalcemia

Ga is effective against *Pa* in vitro

- including multiple-drug resistant strains, stationary phase bacteria, and biofilms

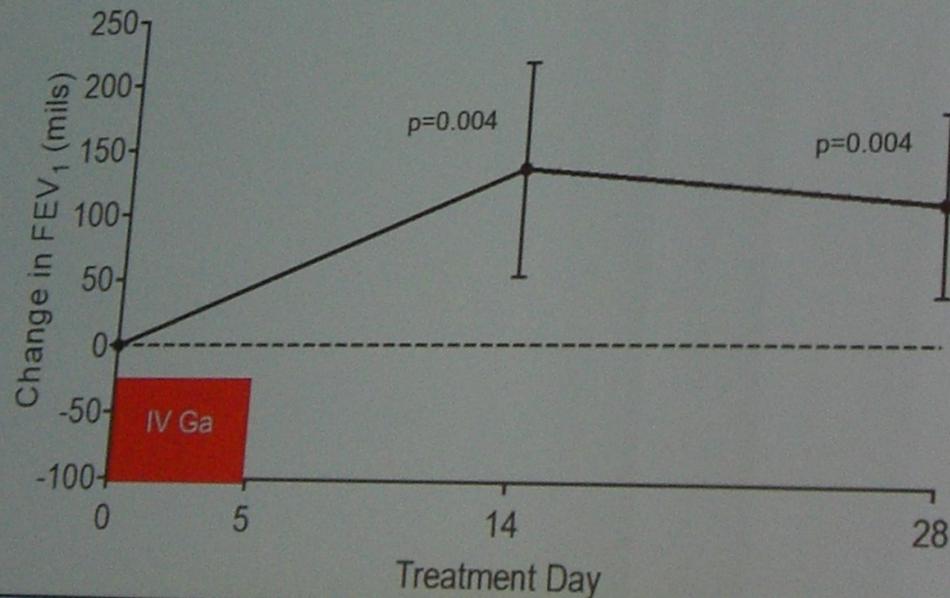
Ga works in acute and chronic mouse lung and wound models

- when given via intraperitoneal or intratracheal routes

Lung Function Response

- 5 day infusion appeared to increase lung function at day 14 and/or 28 – we picked day 28 endpoint for our Phase 2

Pooled data (Cohort 1 & 2)

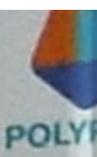


Goss CH,..Singh PK. *Sci Transl Med.*
2018 Sep 26;10(460). pii: eaat7520

Conclusions of Phase 1b Clinical Trial of IV Gallium in CF

- No concerning safety issues had been seen
- Sputum levels seen in range of plausible biologic activity
- Statistically significant and clinically significant improvement in FEV₁
- No statistically significant reduction in sputum Pa counts
- Most subjects had mild-mod lung disease (Mean FEV₁ 2.4 L)

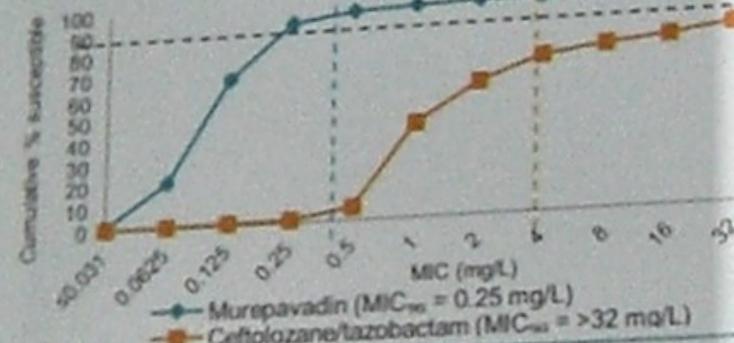
Murepavadin: first OMPTA in late-stage development for *Pseudomonas aeruginosa* infections



- New MoA / New class (OMPTA)¹
- Pathogen specific against *P. aeruginosa*
- Bactericidal and no cross resistance with current antibiotics
- Highly potent including MDR² / XDR³
- Very slow resistance induction *in vitro* (> 10 passages)
- QIDP⁴ (add. 5 year exclusivity) and fast track status
- Targeting nosocomial pneumonia

OMPTA: Outer Membrane Protein Targeting Antibiotics

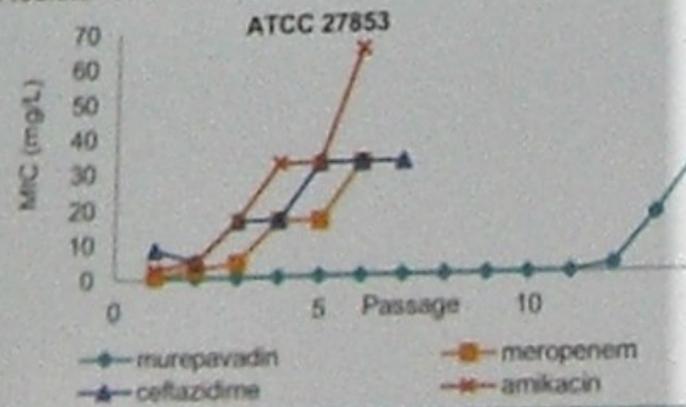
Highly potent and superior coverage
Cumulative susceptibility on 785 XDR isolates



EUCAST breakpoints

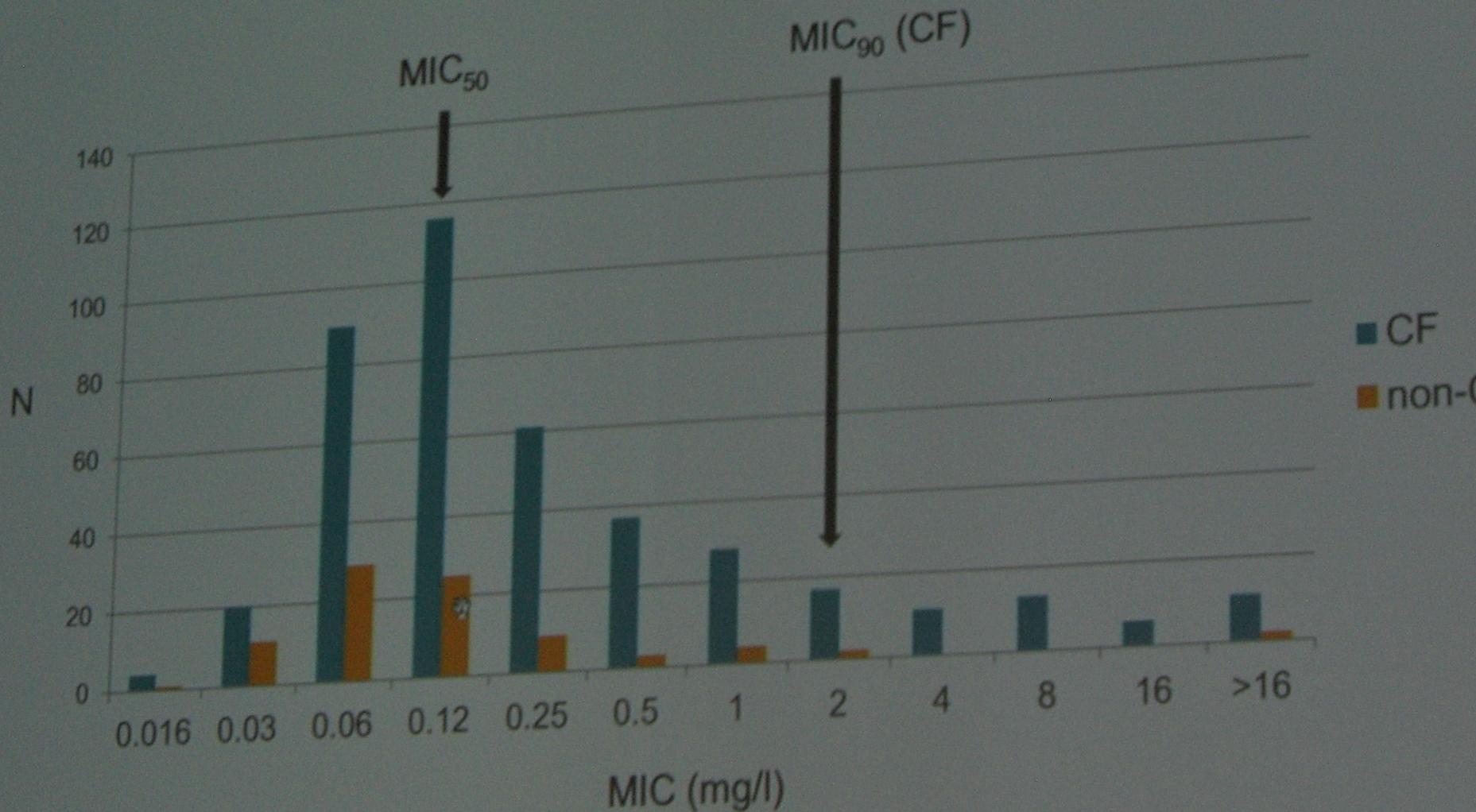
- Murepavadin target MIC = 0.5 mg/L
- Ceftolozane / tazobactam >4 mg/L

2-3x slower development of resistance
Resistance development: serial passage



EUCAST breakpoints

- meropenem >8 mg/L
- ceftazidime >8 mg/L
- amikacin >16 mg/L



N=Number of Isolates

Data generated in iABC (inhaled Antibiotics consortium)



Safety of inhaled Murepavadin

- The tolerability of Murepavadin by inhalation (60 min) was tested in mice.
- The mice received an estimated dose of 7.26 mg/kg and no overt pharmacological or toxicological signs were observed.
- The pre-clinical toxicology package to be submitted for Phase 1 approval is ongoing.

Summary and outlook

- Pharmacokinetics studies of Murepavadin by IT administration were done in mice. The ELF (lung) concentration is favourable with low systemic exposure.
- Pharmacokinetics of Murepavadin by IT administration are linear for up to 10 mg/kg.
- The excellent efficacy of Murepavadin by IT administration was confirmed in murine neutropenic lung infection models including MDR/XDR isolates. A CFUs reduction of $> 2 \log_{10}$ was achieved against the majority of the tested strains.
- Tolerability of inhaled Murepavadin was assessed in mice by inhalation over 60 minutes (7.26 mg/kg estimated achieved dose) and no overt pharmacological or toxicological signs were observed.
- The pre-clinical toxicology studies by inhalation for Phase I preparation are ongoing.

Batteriofagi

I batteriofagi, chiamati anche fagi, sono virus che colpiscono e si moltiplicano all'interno di specifici batteri uccidendoli e rilasciando poi un numero elevato di altri fagi. La loro discendenza può quindi colpire altri batteri ospiti, continuando il ciclo fino a quando tutti i batteri ospiti non vengono uccisi, oppure i batteri sviluppano resistenza ai loro fagi.

Alcuni batteri sono diventati resistenti alla maggior parte, se non a tutti, gli antibiotici disponibili a causa di un uso eccessivo di essi. Con l'emergenza della resistenza batterica sono stati rivalutati i fagi come agenti terapeutici.

L'organismo umano è abitato da un'abbondanza di microbi diversi, definiti collettivamente come microbioma. Ci sono circa 38 trilioni di batteri nel microbioma. Vivono sulla maggior parte delle superfici del corpo, tra cui pelle, bocca, intestino e vescica.

Batteriofagi

È importante preservare i nostri microbiomi perché svolgono ruoli importanti nel prevenire l'insorgenza di infezioni, nello sviluppo del nostro sistema immunitario per riconoscere e uccidere i patogeni e nei processi metabolici come la digestione degli alimenti. Gli usi indiscriminati degli antibiotici possono avere effetti importanti e di lunga durata sui nostri microbiomi uccidendo molti dei batteri che compongono il nostro microbioma; la limitazione del loro uso può aiutarci a mantenerci in salute. Per questi motivi, i fagi sono diventati terapie più interessanti per uccidere i patogeni perché possono aiutare a preservare i nostri microbiomi uccidendo solo i patogeni.

Tuttavia essendoci poca esperienza sul loro uso, è necessario effettuare studi ad hoc per stabilire la dose e la frequenza di somministrazione dei batteriofagi.

Cisteamina

Gli effetti della cisteamina in polvere secca sulla viscosità dell'espettorato FC (1)

- La cisteamina ha una potente attività mucolitica, antimicrobica e antinfiammatoria.
- E' stata formulata la cisteamina per inalazione di polvere secca (DPI) per dimostrare l'impatto reologico di queste formulazioni DPI e di soluzioni di cisteamina su campioni di espettorato da pazienti con FC. Inoltre è stato confrontato l'attività della cisteamina con la N-acetilcisteina e la Dnasi I.
- Le formulazioni DPI di cisteamina consistevano di particelle di dimensioni comprese tra 2 e 5 μm comprendenti cisteamina al 5, 10, 15 e 20%. La cisteamina riduce la viscosità dell'espettorato in misura maggiore della DNase I.
- Anche le formulazioni DPI di cisteamina erano altamente mucolitiche.

Gli effetti della cisteamina in polvere secca sulla viscosità dell'espettorato FC (2)

- **Conclusioni:** la cisteamina può essere formulata per inalazione di polvere secca e tutte le formulazioni, con diverse dosi di cisteamina, hanno avuto rapida attività mucolitica sull'espettorato in esperimenti ex vivo riducendone la viscosità.

L'impatto della terapia con modulatori della CFTR sulla storia naturale della FC

Terapia con modulatori della CFTR

Perché c'è bisogno di dati a lungo termine?

- I trials clinici sono disegnati per valutare la efficacia e sicurezza a breve termine:
 - durata <1anno
 - solo poche misure di outcome valutate
- I partecipanti ai trials differiscono in generale dalla popolazione dei pazienti: genotipo, gravità di malattia, caratteristiche cliniche
- Gli studi di efficacia a lungo termine possono focalizzare su outcome della vita reale
- I dati di sicurezza sono essenziali dopo il trials clinici
- Sono necessari dati per valutare se la terapia con modulatori sia di ampio beneficio

CFTR Modulators: Longer-Term Pulmonary Outcomes of Interest

- Lung function
 - Change in FEV1
 - Rate of FEV1 decline
 - Exercise capacity
 - Lung clearance index (LCI)
 - Mucociliary clearance
- Pulmonary Inflammation
- Health care utilization
 - Hospitalizations
 - Pulmonary exacerbation rate
- Safety / Side Effects
- Patient-reported outcomes
- Imaging
 - Chest Imaging (CT scan, MRI)
- CFTR Activity
 - Sweat chloride
 - NPD, ICM, others



Impatto dei modulatori a lungo termine

- Funzione polmonare- declino del FEV1
- Il tasso di esacerbazioni polmonari/ricoveri
- Cambiamenti nel microbioma e difese dell'ospite: eradicazione di *Pseudomonas* ae
- Modulazione della CFTR nel tratto gastrointestinale: impatto sul BMI, stato nutrizionale, sintomi etc
- Effetti a lungo termine sulla funzione epatica

Longer-Term Pulmonary Outcomes: Should Any Be Considered Highly Beneficial Modulator Therapy ?

	Ivacaftor	Lumacaftor-Ivacaftor	Tezacaftor-Ivacaftor
Improved FEV1	+++	+/-	+/?
Reduced rate of FEV1 decline	+++	++	++
Decreased PEx/Hospitalizations	+++	+/?	?
Lower LCI	++	++	?
Adverse side effects	-	+	?
Reduced Sweat Chloride	+++	+	+
Reduced Inflammation	+/-	?	?



Conclusioni

- Stanno emergendo dati a lungo termine sui modulatori approvati
- Risultati clinicamente rilevanti della terapia con Ivacaftor sono evidenziati in lavori basati su molte fonti (registri, studi osservazionali, dati amministrativi)
- Dati iniziali sulla terapia a lungo termine con Luma-Iva suggeriscono vantaggi minori sugli outcomes polmonari ed anche con maggiori tassi di eventi avversi in pazienti di età più avanzata e più grave
- Dati a lungo termine su Teza-Iva sono in corso
- Gli studi a lungo termine servono come modello per future valutazioni di nuove terapie con modulatori della CFTR



7° FORUM ITALIANO FIBROSI CISTICA

Ringrazio Vertex per aver fornito il materiale relativo agli studi VX 445- 102 e VX 445 – 103 e i partecipanti al Forum per l'attenzione

FARMACI MODULATORI CFTR A SETTEMBRE 2019*
Indicazioni e stato delle approvazioni da parte di FDA,EMA, AIFA

		FDA(Food and Drug Administration)	EMA (European Medical Agency)	AIFA (Agenzia Italiana Farmaci)
Kalydeco	Potenziatore ivacaftor	Approvato per pazienti ≥ 6 mesi di età con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto <i>gating</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R e anche la mutazione con difetto di permeabilità R117H. Approvato per pazienti ≥ 6 mesi con almeno una copia di 28 mutazioni: 23 con funzione residua (caratteristica comune la sufficienza pancreatica): A455E, E193K, R117C, A1067T, F1052V, R347H, D110E, F1074L, R352Q, D110H, G1069R, R1070Q, D579G, K1060T, R1070W, L206W, S945L, D1270N, P67L, S977F, E56K, R74W, D1152H; altre 5 mutazioni con funzione residua con difetto splicing: 711+3A→G, 3272-26A→G, E831X, 2789+5G→A, 3849+10kbC→T	Approvato per pazienti ≥ 1 anno con almeno una copia delle mutazioni con difetto <i>gating</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R Approvato anche per pazienti ≥ 18 anni con almeno una copia della mutazione R117H. (La fase della variante poli-T identificata con la mutazione R117H deve essere determinata in conformità alle raccomandazioni cliniche locali)	Approvato, prescrivibile dai centri FC con prescrizione di fascia C-NN●●● per i pazienti ≥ 1 anno e approvato, prescrivibile da parte dei centri FC e rimborsabile da parte del SSN per i pazienti ≥ 2 anni con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto <i>gating</i> : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Approvato e prescrivibile da parte dei centri per i pazienti ≥ 18 anni con una copia della mutazione R117H; rimborsabile da parte del SSN solo se, per R117H, è stata determinata la fase della variante poli-T e risulta presente la variante T5
Orkambi	Potenziatore ivacaftor e correttore lumacaftor	Approvato per pazienti ≥ 2 anni omozigoti F508del	Approvato per pazienti ≥ 2 anni omozigoti F508del	Approvato, prescrivibile dai centri e rimborsabile dal SSN per pazienti ≥ 12 anni omozigoti F508del. Approvato e prescrivibile dai centri con prescrizione di fascia C-NN●●● in soggetti ≥ 2 anni omozigoti F508del.
Symdeko	Potenziatore ivacaftor e correttore tezacaftor (denominazione commerciale in USA e Canada). Lo schema terapeutico prevede assunzione quotidiana di Symdeko (Ivacaftor +tezacaftor) al mattino e Kalydeco (ivacaftor) alla sera	Approvato per pazienti ≥ 6 anni omozigoti F508del; inoltre pazienti con una copia di F508del associata ad una delle seguenti 23 mutazioni con funzione residua (caratteristica comune la sufficienza pancreatica): A455E, E193K, R117C, A1067T, F1052V, R347H, D110E, F1074L, R352Q, D110H, G1069R, R1070Q, D579G, K1060T, R1070W, L206W, S945L, D1270N, P67L, S977F, E56K, R74W, D1152H; inoltre pazienti con una copia di F508del associata ad una delle seguenti 5 mutazioni con funzione residua con difetto splicing: 711+3A→G, 3272-26A→G, E831X, 2789+5G→A, 3849+10kbC→T Viene considerata indicata al trattamento anche una (non specificata) mutazione responsiva a tezacaftor / ivacaftor sulla base di dati in vitro ● e/o in base all'evidenza clinica ●●	Vedi Symkevi	Vedi Symkevi
Symkevi	Potenziatore ivacaftor e correttore tezacaftor (denominazione commerciale in Europa) Lo schema terapeutico prevede assunzione quotidiana di Symkevi (Ivacaftor +tezacaftor) al mattino e di Kalydeco (Ivacaftor) alla sera	Vedi Symdeko	Approvato per pazienti ≥ 12 anni omozigoti F508del. Approvato anche per pazienti ≥ 12 anni con una copia di F08del associata a una delle 10 seguenti mutazioni CFTR con funzione residua: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, S945L, S977F, R1070W, D1152H; approvato anche per pazienti ≥ 12 anni con una copia di F508del associata ad una delle seguenti 4 mutazioni con funzione residua e difetto splicing: 2789+5G→A, 3272 26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G	Disponibilità in classe C-NN●●●, secondo le indicazioni stabilite dall'EMA

Le informazioni della tabella sono in evoluzione e suscettibili di cambiamenti

I dati in vitro sono quelli ottenibili attraverso il saggio del farmaco su modelli cellulari (colture di cellule epiteliali bronchiali primarie, modelli cellulari tridimensionali come organoidi) allo scopo di dimostrare su questi che il farmaco recupera e potenzia la funzione di CFTR mutata in esame; se il farmaco funziona sul modello cellulare ha altissima probabilità di funzionare nell'uomo

- Si intende come evidenza clinica la risposta positiva al farmaco valutata secondo parametri abituali in FC (principalmente FEV1, diminuzione infezioni respiratorie)
- Sono inclusi nella fascia C-NN (Non Negoziata) farmaci la cui erogazione deve essere valutata caso per caso, esclusivamente in presenza di apposita e chiara relazione del medico specialista prescrittore, supportata da idonea documentazione scientifica, opportunamente validata dal Direttore Sanitario della Azienda Sanitaria e/o Ospedale di cura di concerto con il Direttore Sanitario della Azienda Sanitaria territorialmente competente, e da cui si vinca, tra l'altro, l'indispensabilità del trattamento terapeutico e la mancanza di farmaci alternativi