



forum 2019

PER VIVERE IL PRESENTE
COSTRUIENDO IL DOMANI

22-24 Novembre 2019

Grand Hotel Montesilvano
Viale Kennedy 28
65015 Montesilvano (Pe)



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

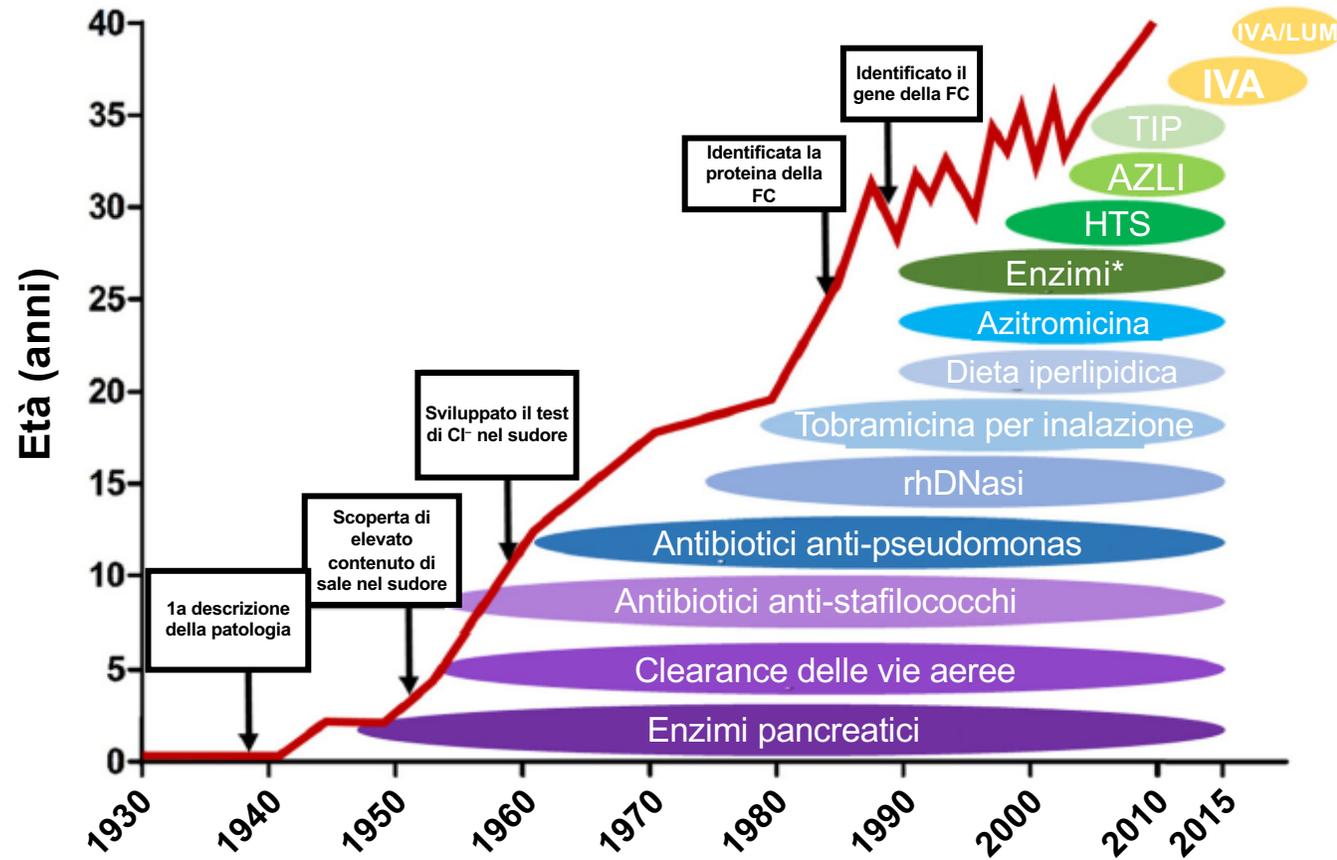
Nuove terapie ed esperienze di vita

Dott. Paolo Moretti - Centro Fibrosi Cistica Regione Abruzzo

Testimonianze di: Doci Ergi, Di Teodoro Gabriele



Effetto delle terapie sull'aspettativa di vita dei pazienti con FC

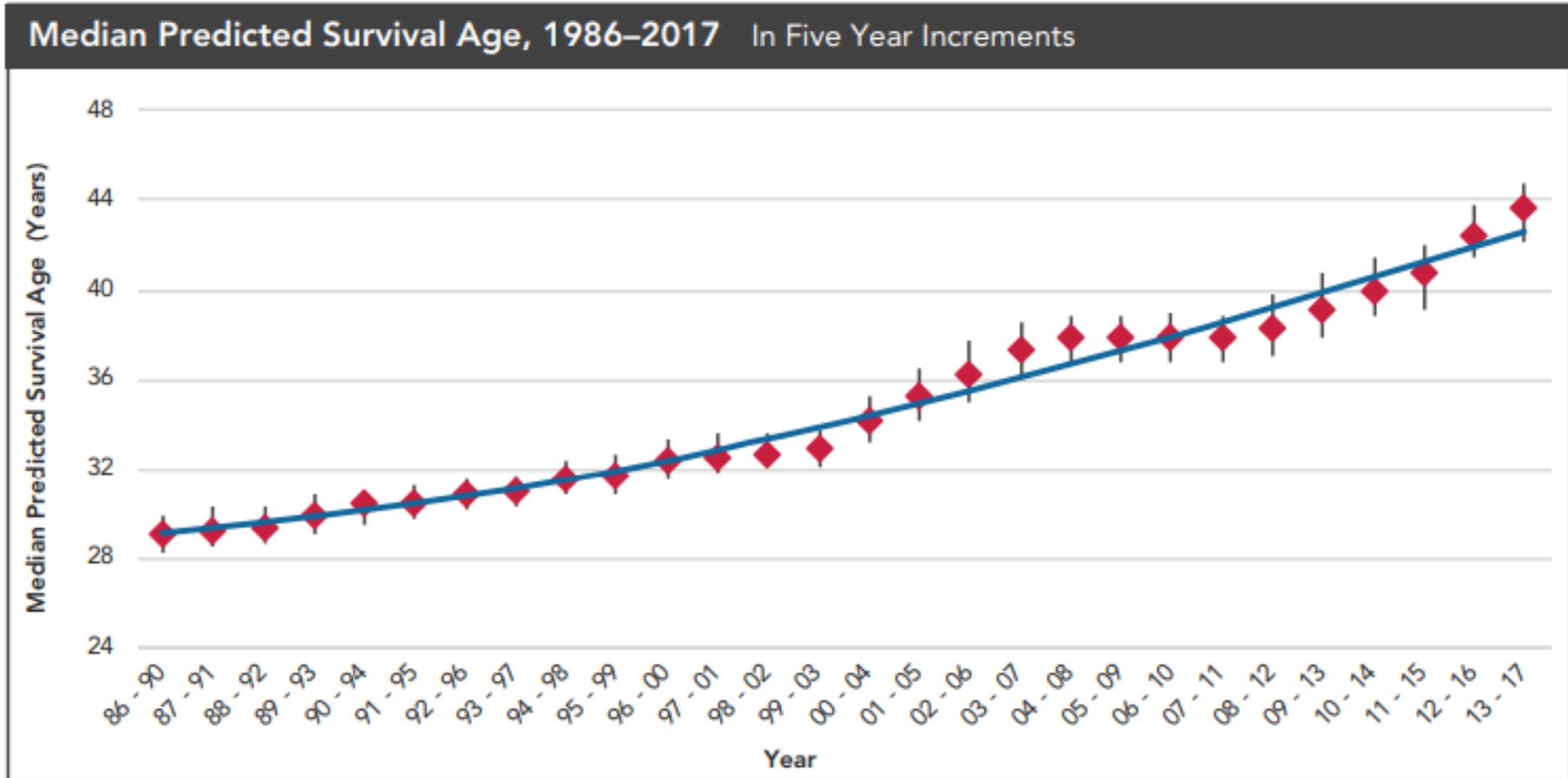


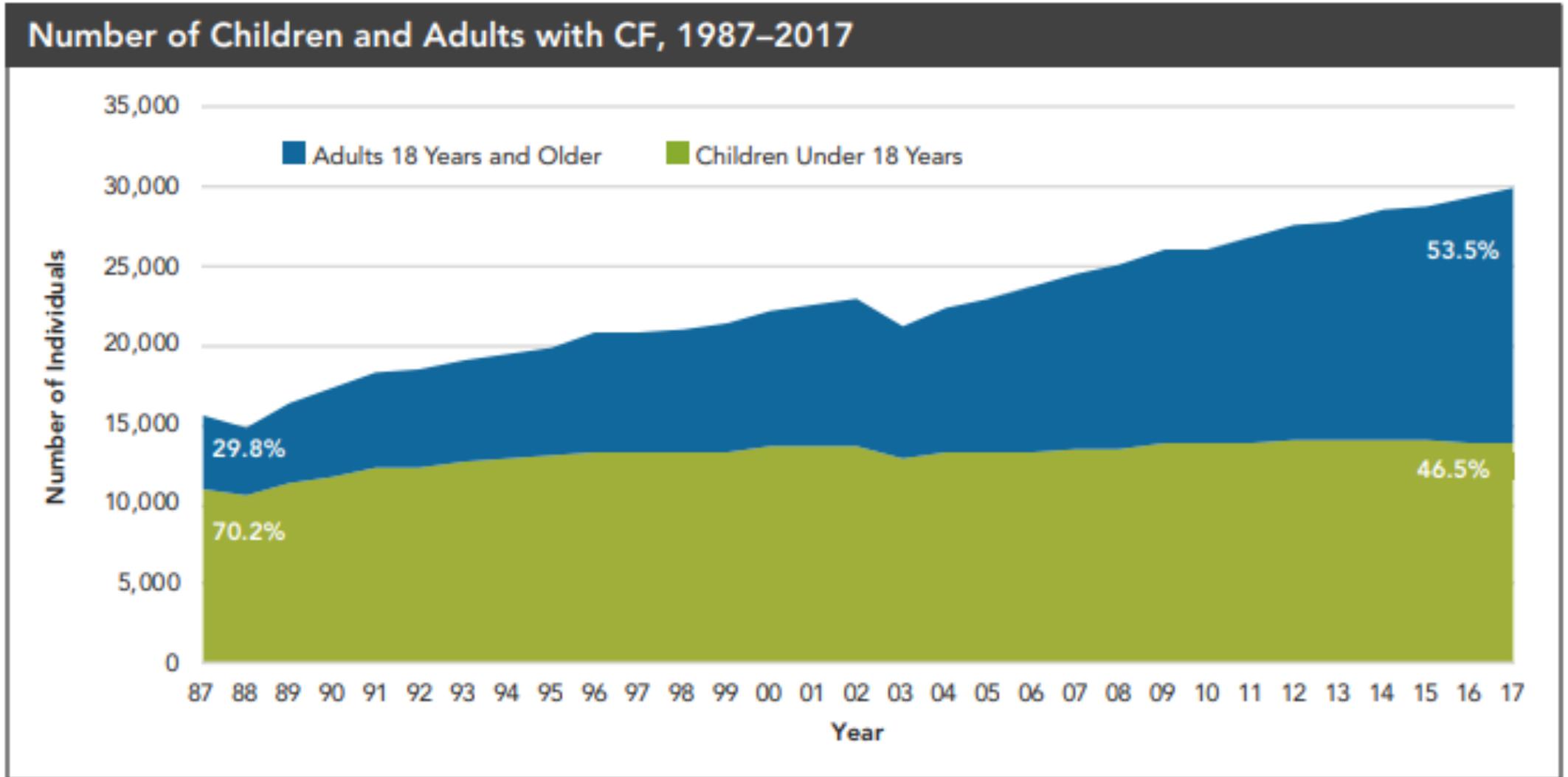
Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA

JOHN R. RIORDAN, JOHANNA M. ROMMENS, BAT-SHEVA KEREM, NOA ALON,
RICHARD ROZMAHEL, ZBYSZKO GRZELCZAK, JULIAN ZIELENSKI, SI LOK,
NATASA PLAVSIC, JIA-LING CHOU, MITCHELL L. DRUMM, MICHAEL C. IANNUZZI,
FRANCIS S. COLLINS, LAP-CHEE TSUI

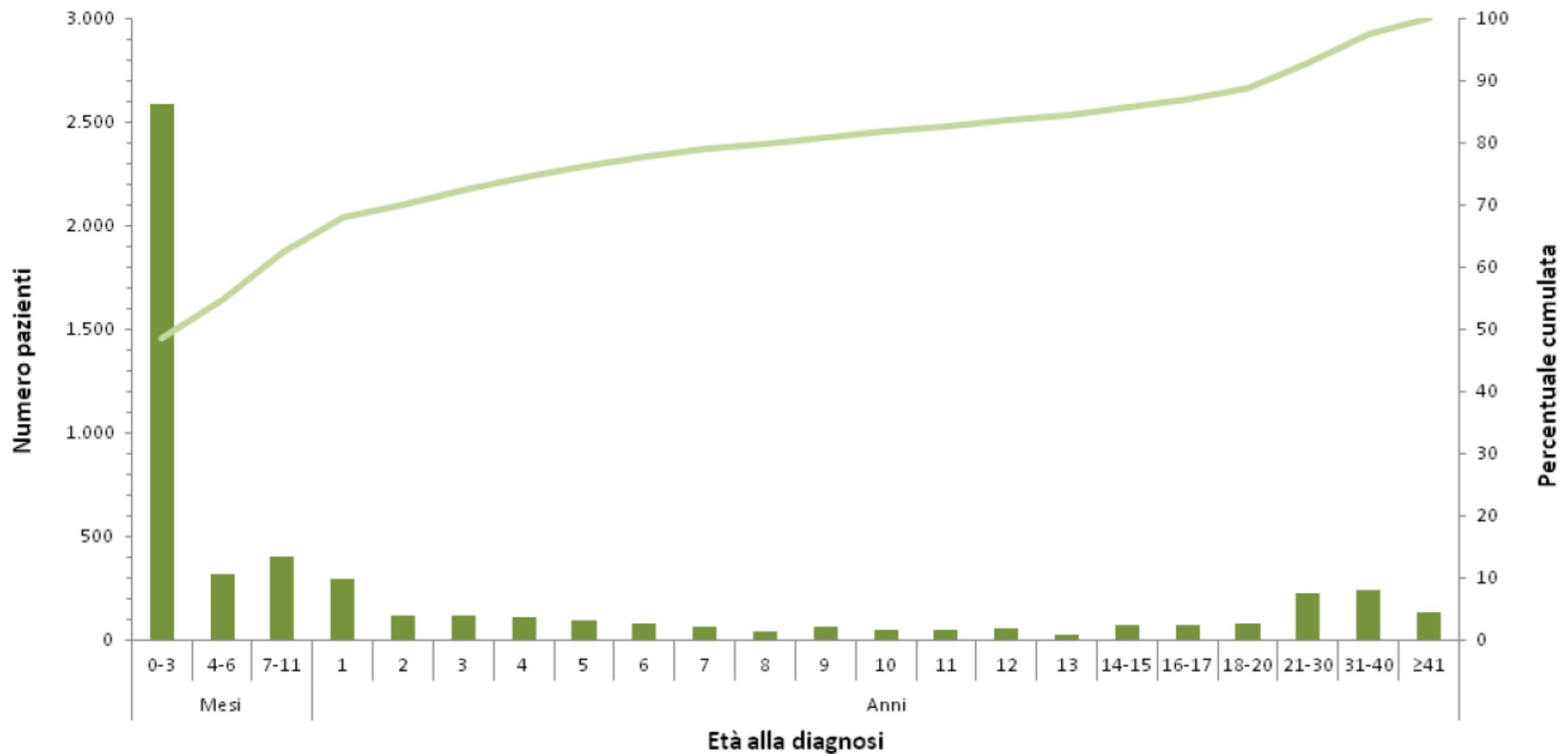
Overlapping complementary DNA clones were isolated

isolation of polypeptide components of an epithelial chloride channel that mediates conductance (6), their relation to the kinase-

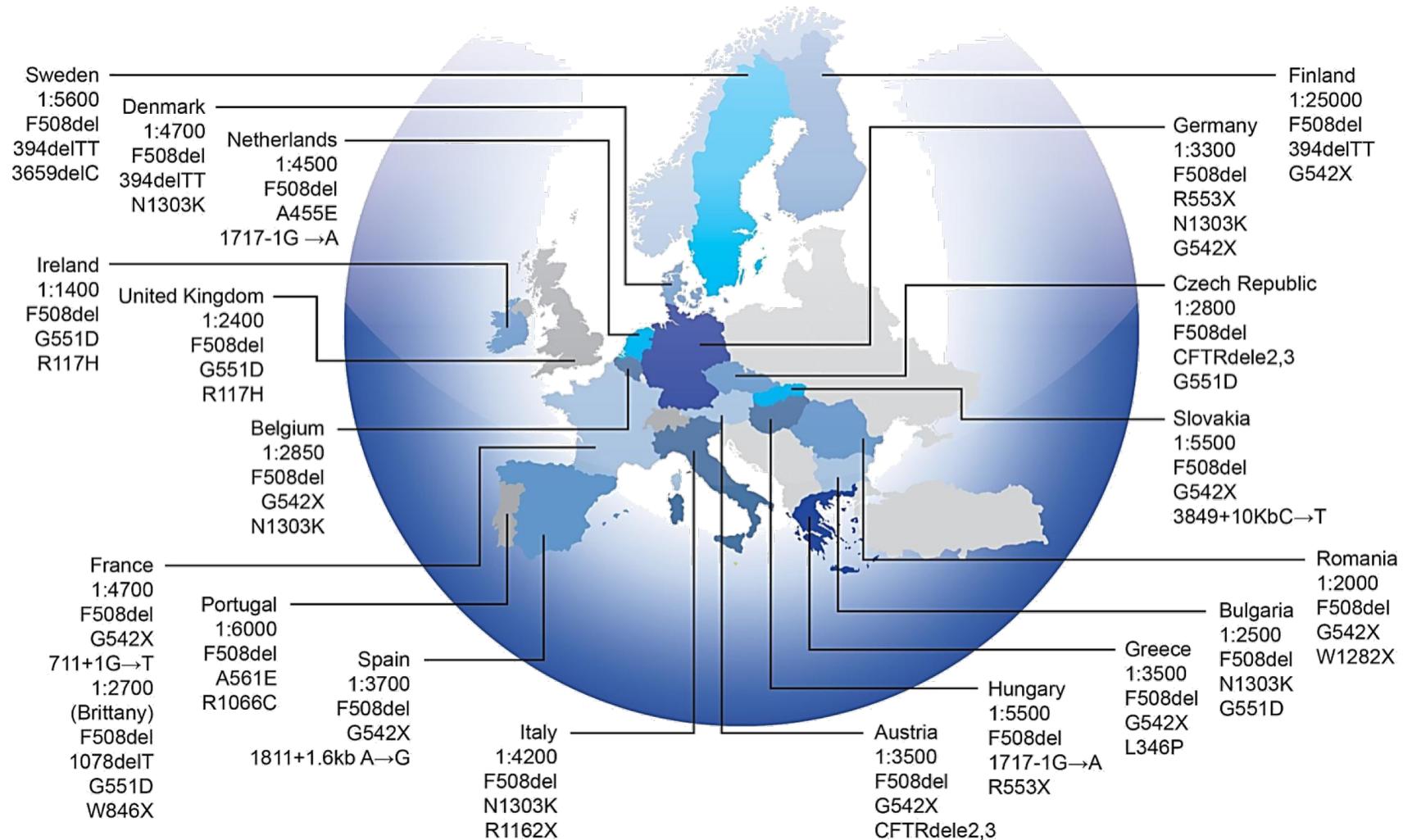




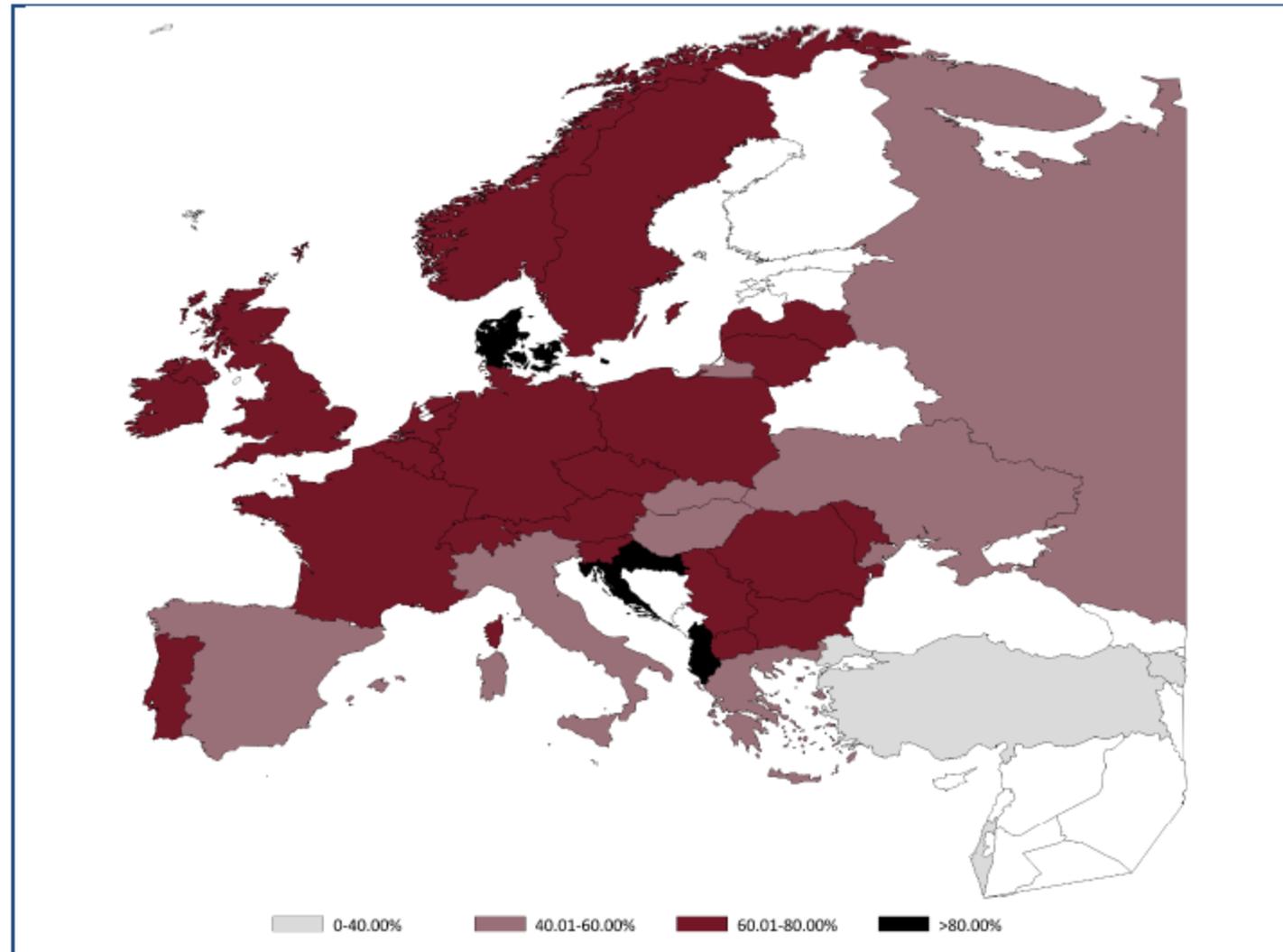
Età alla diagnosi dei pazienti FC* presenti nel RIFC. Anno 2016 (N=5.313).



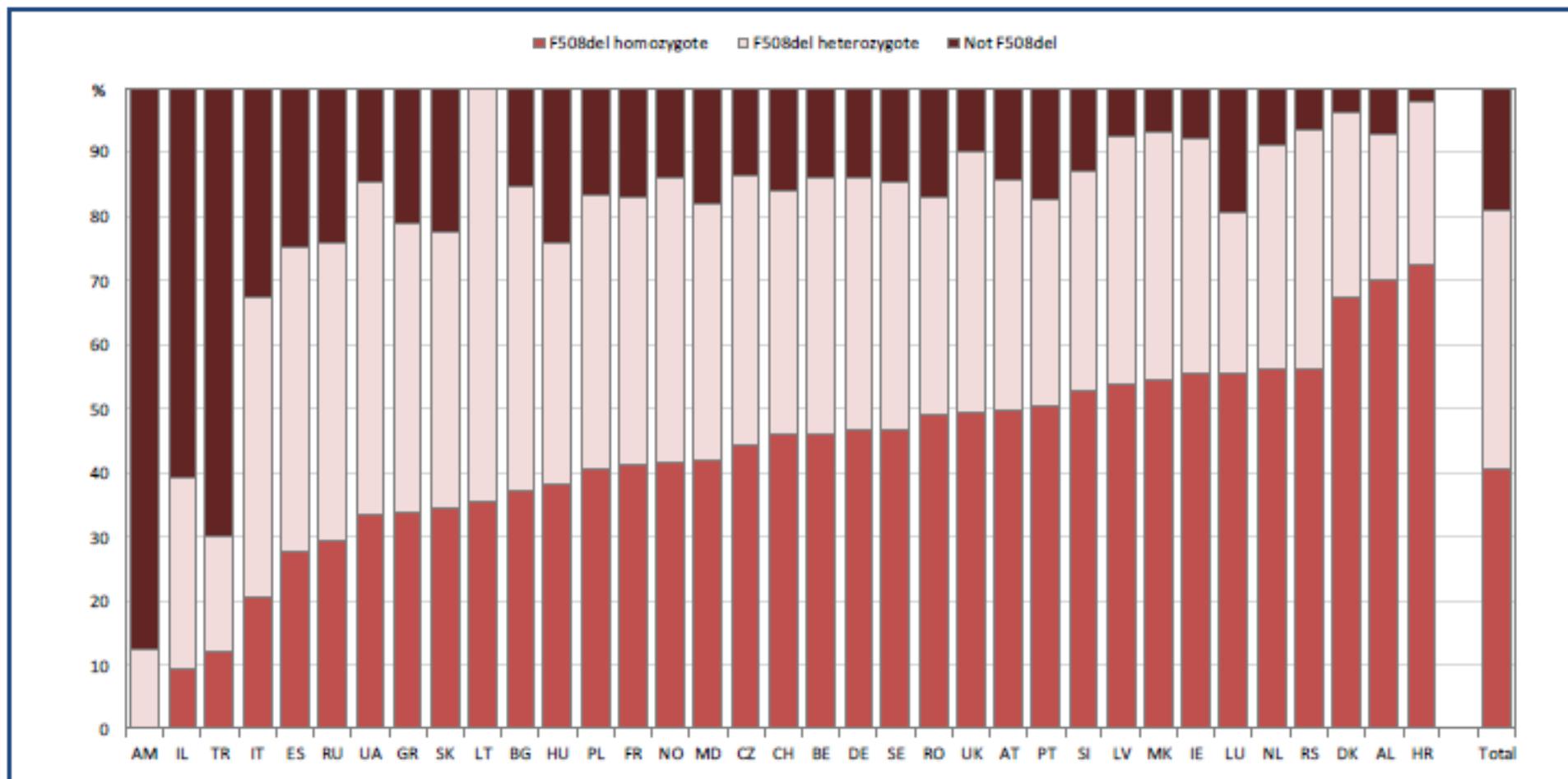
Diversità delle mutazioni di *CFTR* in Europa



Geographical distribution of mutation F508del.



Prevalence of F508del homozygous and heterozygous patients, by country and overall. All patients seen in 2017.



4. Qual' è il processo di sviluppo di un nuovo farmaco?



Nella Fase 1, i ricercatori testano per la prima volta un farmaco sperimentale o una terapia in un piccolo gruppo di persone (circa 20, volontari di solito sani) per valutarne la sicurezza, determinarne il dosaggio adatto e identificare gli effetti collaterali. Il periodo di trattamento per paziente va da un paio di giorni a un paio di settimane.

Nella Fase 2, il farmaco o la terapia sperimentale in fase di studio viene sottoposta a un ampio gruppo di pazienti affetti dalla malattia, in questo caso FC (20-400) per vedere come funziona e valutarne la sicurezza. Il periodo terapeutico per il paziente è circa di 1-3 mesi.

Nella Fase 3, sono coinvolti più pazienti (100-1000) al fine di approfondire i dati di efficacia, monitorare gli eventuali effetti collaterali, fare confronti con le terapie comunemente usate (se il farmaco sperimentato produce risultati più soddisfacenti, potrebbe diventare la nuova terapia standard) e raccogliere informazioni che permetteranno di usare in modo sicuro il nuovo farmaco sperimentale o terapia. Il periodo di trattamento per il paziente può variare da circa un mese a più di 1 anno. I farmaci che passano con successo la Fase 3 della sperimentazione, sono sottoposti all'approvazione dalle autorità e successivamente commercializzati.

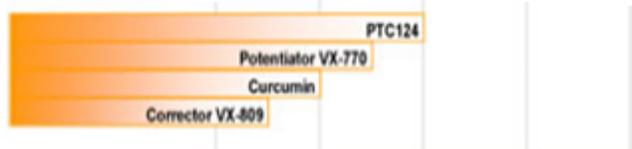
Il farmaco è ora nella Fase 4 nella quale si acquisiscono dai pazienti a cui è stato prescritto il farmaco le informazioni sui rischi a lungo termine e sui benefici.

Restore CFTR function

2008

RESEARCH PRE-CLINICAL PHASE 1 PHASE 2 PHASE 3 TO PATIENTS

Protein Assist/Repair



CFTR Modulation

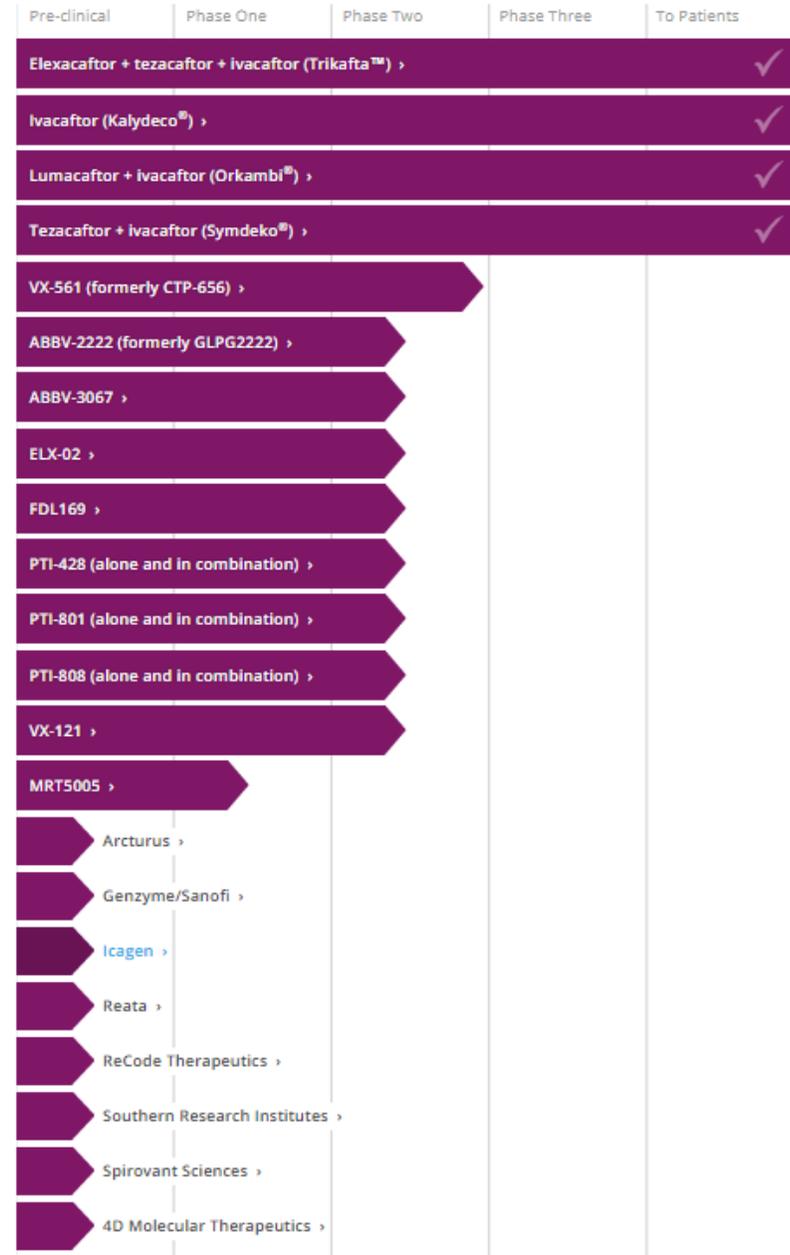
Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients

Kalydeco™ (formerly known as VX-770)
 Ataluren (formerly known as PTC124)
 VX-809 + ivacaftor
 VX-661 + ivacaftor
 N6022



2013

Restore CFTR Function | [Learn more >](#)

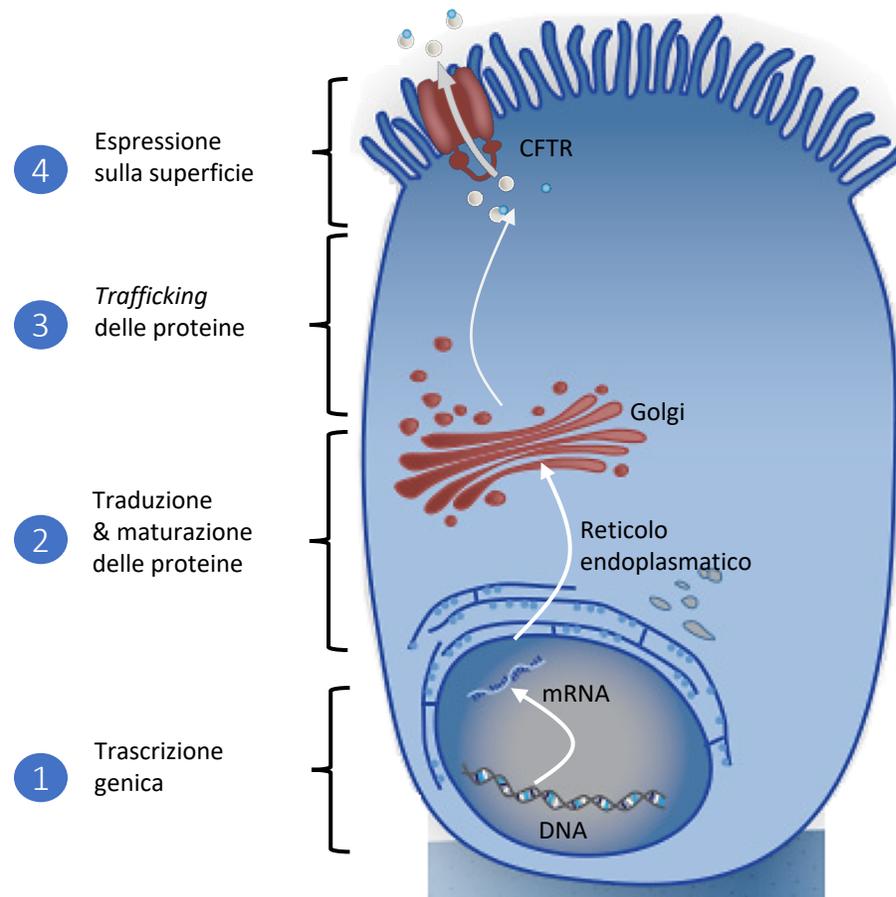


2019



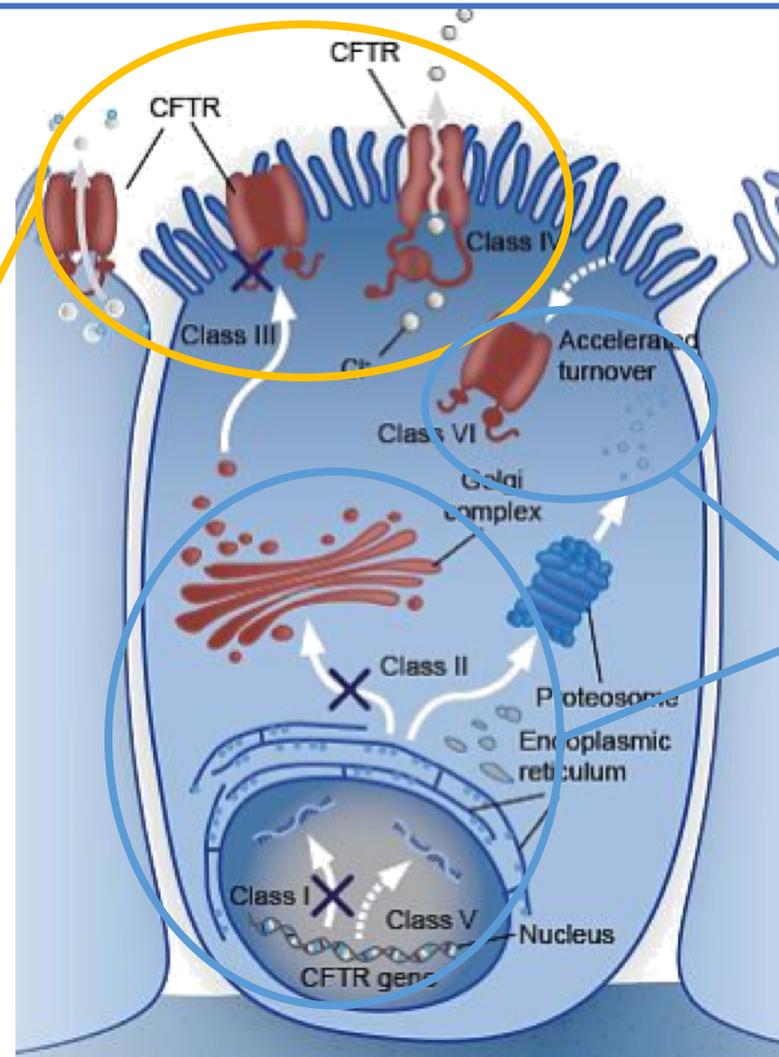
FUNZIONE NORMALE DEI CANALI PROTEICI CFTR: TRASPORTO DI Cl^- E DI ALTRI IONI

In condizioni normali, la proteina CFTR viene sintetizzata e, quindi, ripiegata e trasportata verso la superficie cellulare (*trafficking*) dove funziona da canale per il trasporto di Cl^- e di altri ioni¹⁻³



LE MUTAZIONI DEL GENE *CFTR* PROVOCANO I DIFETTI DELLA PROTEINA-CANALE CFTR CHE RIDUCONO IL TRASPORTO DI Cl^- E DI ALTRI IONI

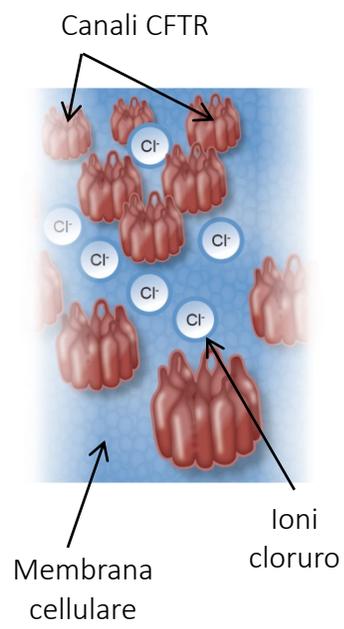
Mutazioni che riducono la **FUNZIONE** delle proteine CFTR sulla superficie cellulare (inclusi *Gating* e Conduttanza)



Mutazioni che riducono la **QUANTITA'** di proteine CFTR funzionali che raggiungono la superficie cellulare

Categorie di mutazioni del gene *CFTR* che riducono la QUANTITA' dei canali proteici CFTR che raggiungono la superficie cellulare

Normale quantità e funzioni dei canali CFTR



Influenza sulla QUANTITA' dei canali CFTR sulla superficie cellulare

CFTR scarso o assente

CFTR in una certa quantità

Difetto di sintesi della proteina

Difetto di maturazione della proteina

Difetto di *splicing*

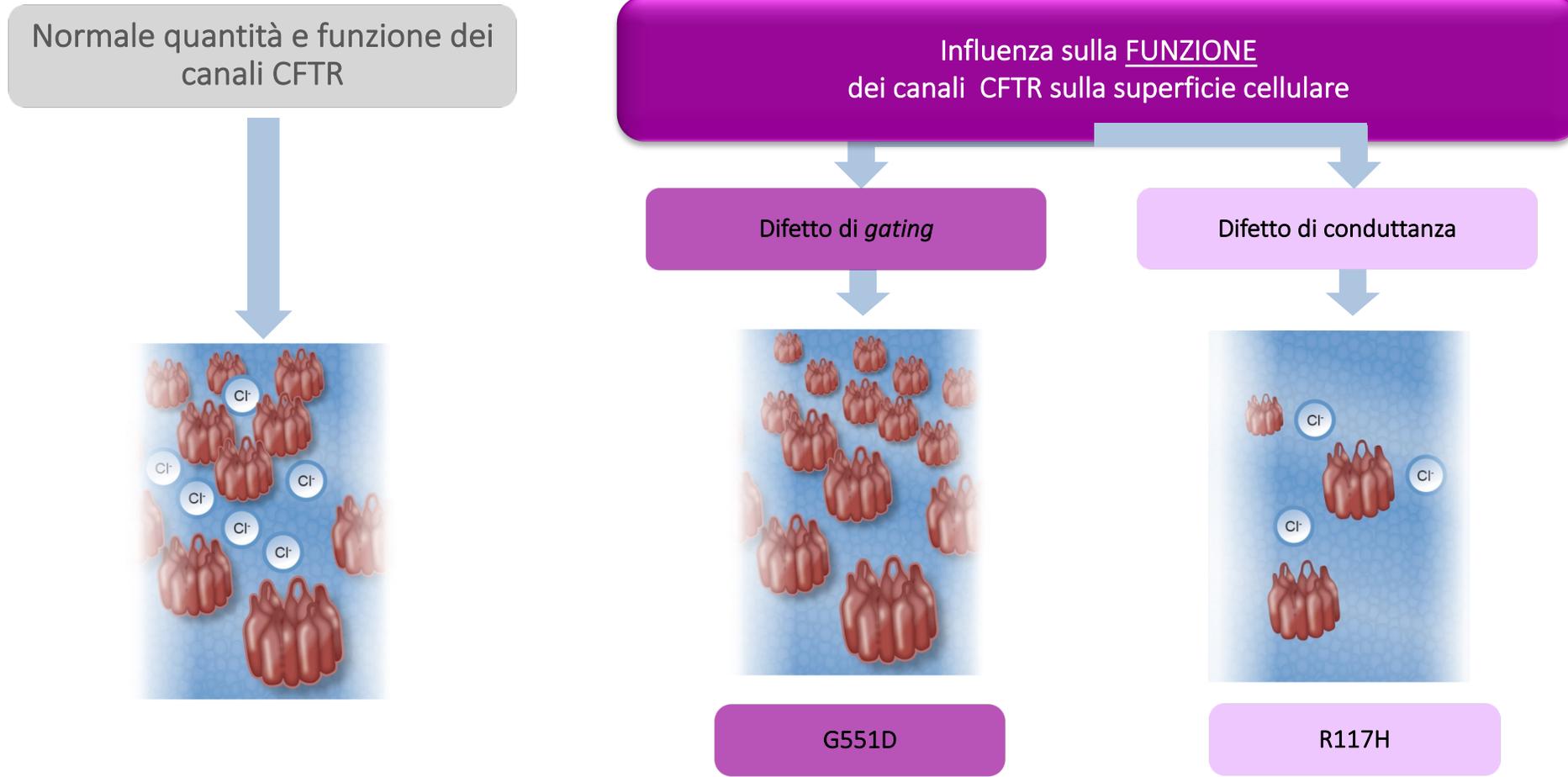
G542X

F508del

3849 + 10kb C→T

Le immagini rappresentano l'espressione dei canali CFTR sulla superficie cellulare

Categorie di mutazioni del gene *CFTR* che riducono la FUNZIONE dei canali proteici CFTR sulla superficie cellulare

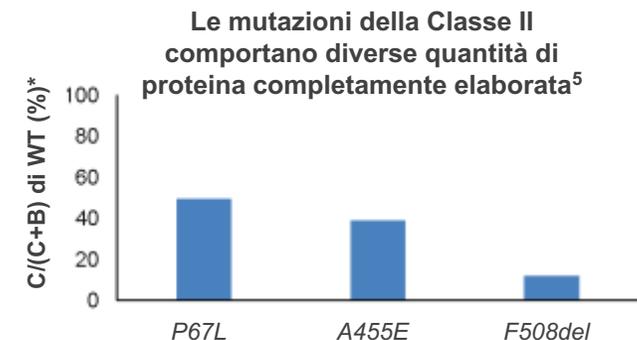
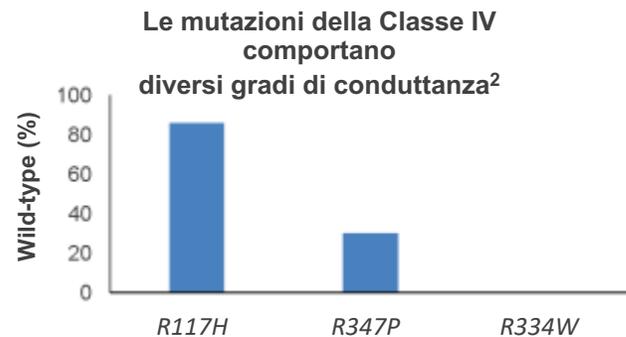


Le immagini rappresentano l'espressione dei canali CFTR sulla superficie cellulare

LIMITI DEL SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE

- Utilizzato ampiamente per predire gli effetti delle mutazioni *CFTR* sull'attività e il fenotipo clinico di *CFTR*¹

Mutazione	<i>R117H-CFTR</i>	<i>F508del-CFTR</i>	<i>E831X-CFTR</i>
Classificazione classica	IV: Bassa conduttanza	II: Difetto di elaborazione/trasporto	I: Codone di terminazione Nessuna sintesi
Altra classificazione	III: Gating difettoso ²	VI: Bassa stabilità di superficie ³	V: Lo splicing alternativo produce alcuni trascritti ⁴



Tuttavia, alcune mutazioni producono difetti che rientrano in più di una classe

*C, proteina completamente glicosilata (banda C); B, proteina parzialmente glicosilata (banda B).

1. Welsh MJ & Smith AE. *Cell*. 1993;73(7):1251-4; 2. Sheppard DN, et al. *Nature*. 1993;362(6416):160-4; 3. Gentsch M, et al. *Mol Biol Cell*. 2004;15(6):2684-96;

4. Hinzpeter A, et al. *PLoS Genet*. 2010;6(10):e1001153; 5. Sosnay PR, et al. *Nat Genet*. 2013;45(10):1160-7.

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, Ph.D., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

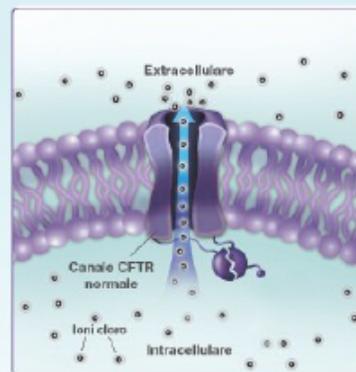
EDITORIALS



Therapy for Cystic Fibrosis — The End of the Beginning?

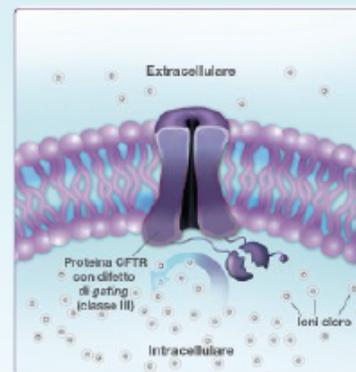
Pamela B. Davis, M.D., Ph.D.

Proteina CFTR normale



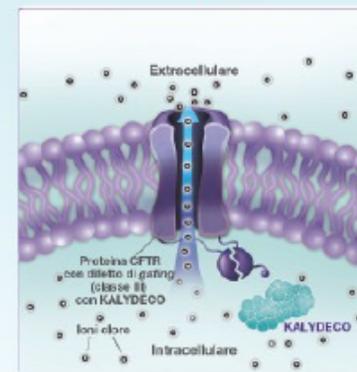
Il *gating*/l'apertura della proteina-canale CFTR consente il normale trasporto di Cl⁻

Proteina CFTR con un difetto di *gating* (classe III)



La proteina-canale CFTR con un difetto di *gating* si apre meno frequentemente, limitando il trasporto di Cl⁻

KALYDECO potenzia la proteina CFTR con un difetto di *gating* (classe III)



KALYDECO facilita ed aumenta il trasporto di Cl⁻ potenziando il *gating* della proteina CFTR difettosa³



Kalydeco™ (ivacaftor) è il primo farmaco in grado di agire efficacemente sulle cause della malattia, **migliorando le prestazioni della proteina difettosa**. Il farmaco a cui è stata attribuita la **classe A di rimborsabilità** e la qualifica di **innovazione terapeutica importante**, è disponibile in Italia per pazienti di età pari o superiore ad 6 anni (e da 1 anno in su in CNN) con una delle seguenti mutazioni di 'gating' (classe III) nel gene CFTR: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549** e in forma granulare per i bambini di età pari o superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 Kg con una delle mutazioni gating sopra citate. E' inoltre prescrivibile per i pazienti di età pari o superiore a 18 anni con la mutazione **R117H**, dietro prescrizione del Centro Regionale FC.

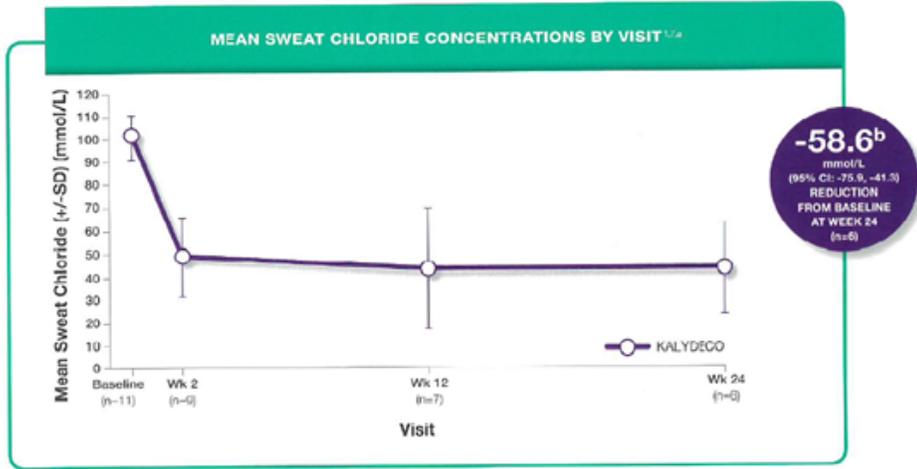
E' prevista anche la prescrivibilità, dall'età di 12 anni in associazione al Symkevi (in CNN), per altre mutazioni quali : **P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3°>G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T_{3,5}**

KALYDECO® (ivacaftor): Overview of clinical trial experience

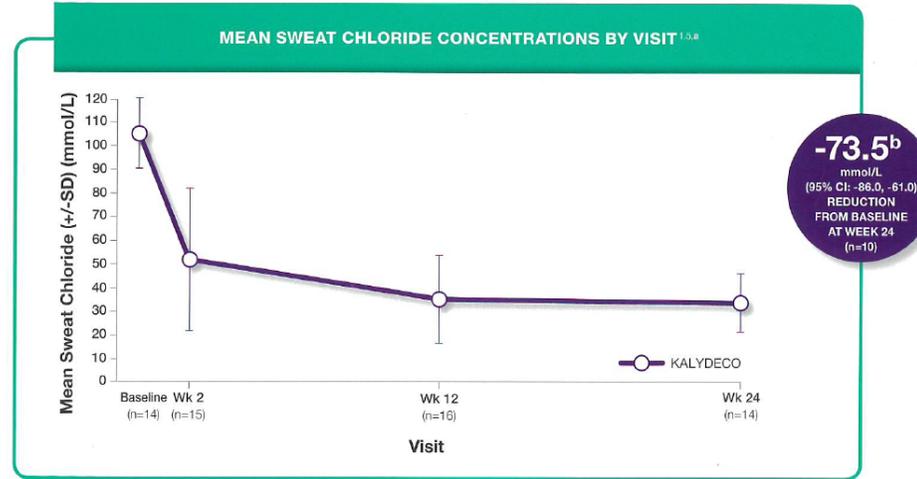
	AGE 6-<24 MONTHS	AGE 2-<6 YEARS	AGE 6-11 YEARS	AGE 6+ YEARS	AGE 6+ YEARS	AGE 12+ YEARS	AGE 12+ YEARS
	TRIAL 8 ^{5,7} (ARRIVAL) pages 6-9	TRIAL 6 ^{1,8} (KIWI) pages 10-11	TRIAL 2 ^{1,9} (ENVISION) pages 12-13	TRIAL 4 ^{1,10} (KONNECTION) pages 14-15	TRIAL 5 ^{1,11} (KONDUCT) pages 16-17	TRIAL 1 ^{1,12,13} (STRIVE) pages 18-19	TRIAL 7 ^{1,14} pages 20-21
	6 to <12 month cohort: KALYDECO (N=11) 12 to <24 month cohort: KALYDECO (N=19)	KALYDECO (N=34)	KALYDECO (n=26) Placebo (n=26)	KALYDECO (n=39) Placebo (n=39)	KALYDECO (n=34) Placebo (n=35)	KALYDECO (n=83) Placebo (n=78)	KALYDECO (n=156) Placebo (n=161)
DESIGN	24-week, open-label safety study	24-week, open-label safety study	48-week, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study	8-week, randomized, double-blind, crossover efficacy and safety study (Part 1), with a 16-week open-label extension (Part 2)	24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study	48-week, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study	8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-period, crossover efficacy and safety study
DOSING	<ul style="list-style-type: none"> Patients 5 kg to <7 kg: One 25 mg packet of oral granules every 12 hours Patients 7 kg to <14 kg: One 50 mg packet of oral granules every 12 hours Patients ≥14 kg: One 75 mg packet of oral granules every 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> Patients 7 kg to <14 kg: One 50 mg packet of oral granules every 12 hours Patients ≥14 kg: One 75 mg packet of oral granules every 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> One 150 mg tablet or placebo every 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> One 150 mg tablet or placebo every 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> One 150 mg tablet or placebo every 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> One 150 mg tablet or placebo every 12 hours 	<ul style="list-style-type: none"> One 150 mg tablet or placebo every 12 hours
MUTATIONS ELIGIBLE FOR STUDY (Mutations in bold were enrolled)	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, R117H,* S1251N, S1255P, S549N, or S549R *Patients with the R117H mutation were only eligible in the US.	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R,* S1251N, S1255P, S549N, or S549R *Based on the clinical and pharmacodynamic (sweat chloride) responses to ivacaftor, efficacy in patients with the G970R mutation could not be established.	G551D	G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R,* S1251N, S1255P, S549N, S549R *Based on the clinical and pharmacodynamic (sweat chloride) responses to ivacaftor, efficacy in patients with the G970R mutation could not be established.	R117H	G551D	F508del and a mutation predicted to be responsive to ivacaftor: A455E, D110E, D110H, D579G, D1152H, D1270N, E56K, E193K, E831X, F1052V, F1074L, K1060T, L206W, P67L, R74W, R117C, R347H, R352Q, R1070W, S945L, S977F, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G
REQUIRED ppFEV₁ AT SCREENING	n/a	n/a	40-105	≥40	40-90 (age 12+) 40-105 (age 6-11)	40-90	40-90

TRIAL 8 (ARRIVAL): Patients with CF age less than 24 months KALYDECO (ivacaftor) pharmacodynamic results

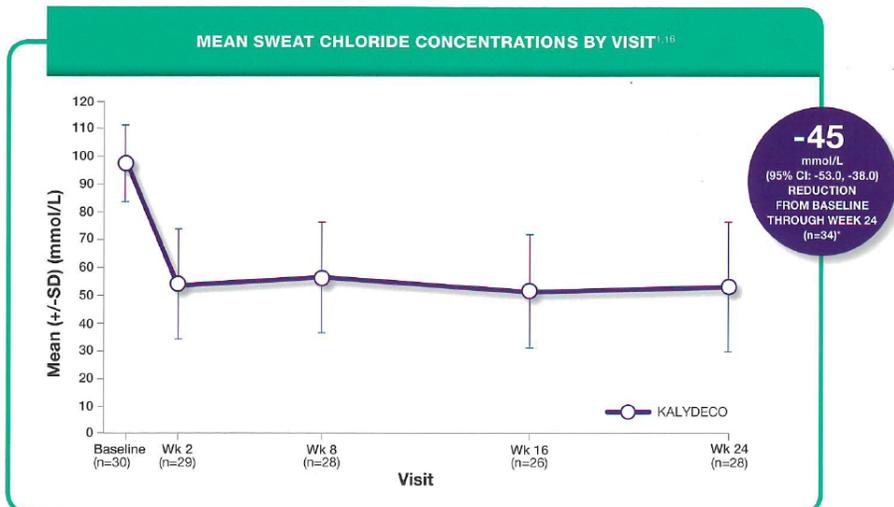
Reduction in sweat chloride from baseline with KALYDECO:
Patients age 6 to less than 12 months



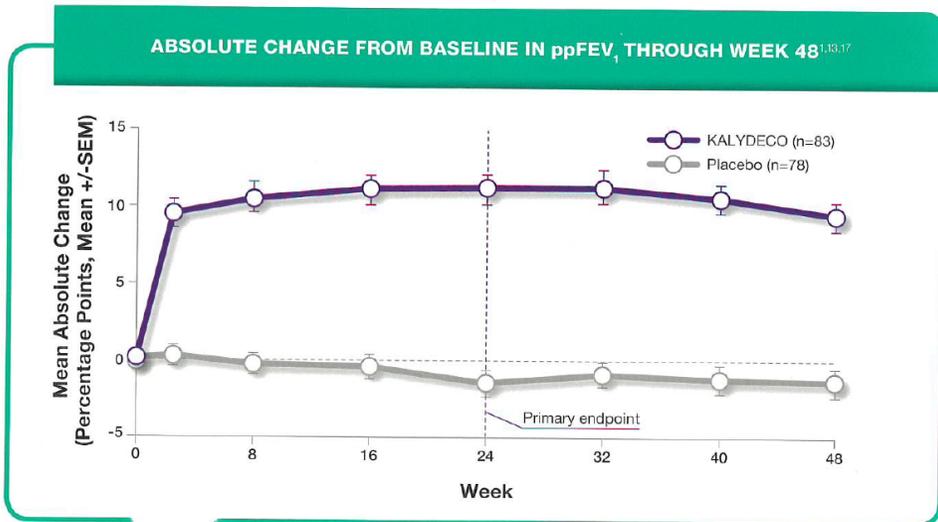
Reduction in sweat chloride from baseline with KALYDECO® (ivacaftor):
Patients age 12 to less than 24 months



TRIAL 6 (KIWI): Patients with CF age to less than 6 years KALYDECO (ivacaftor) Safety consistent with patients age 6years and older

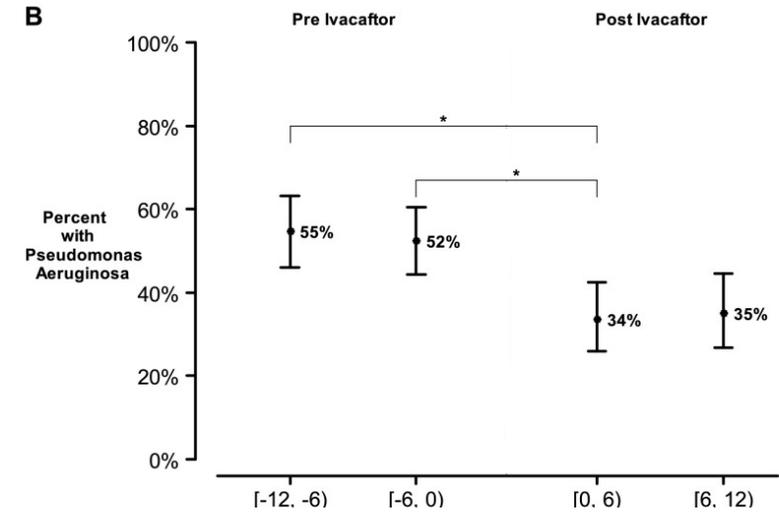
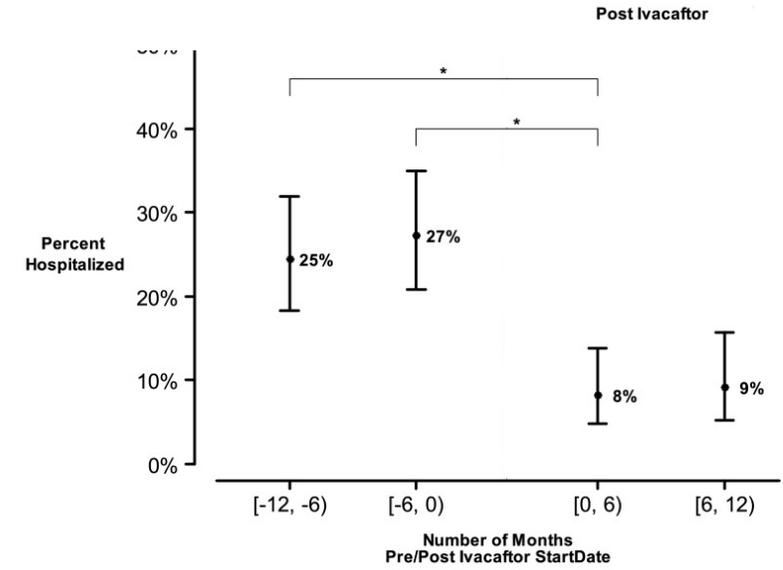
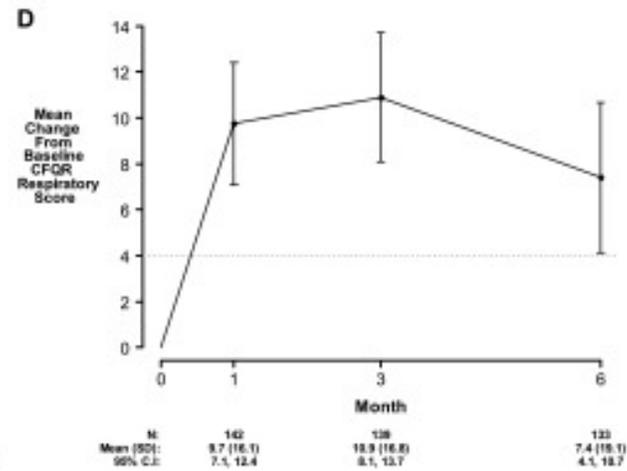
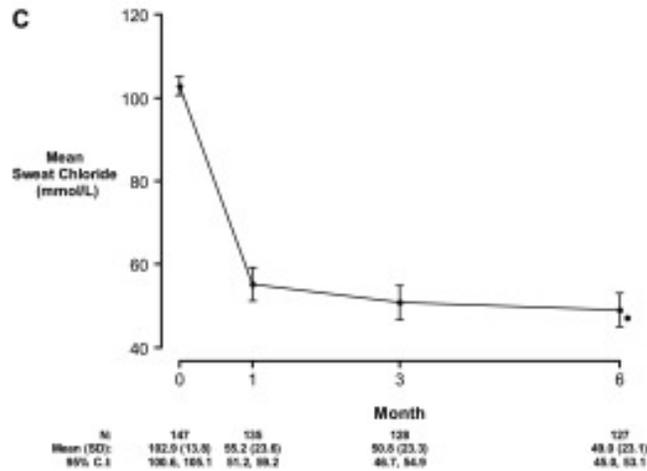
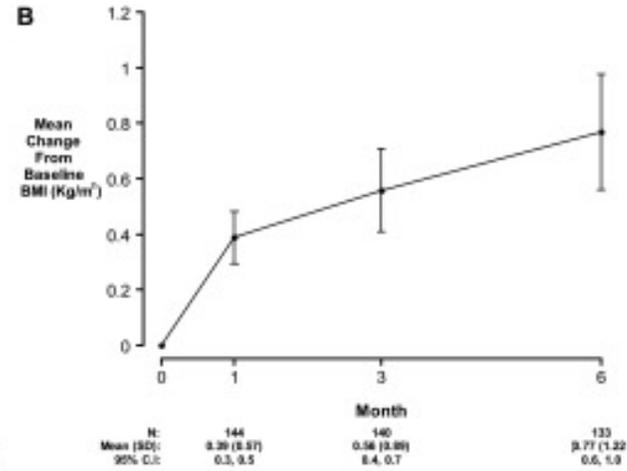
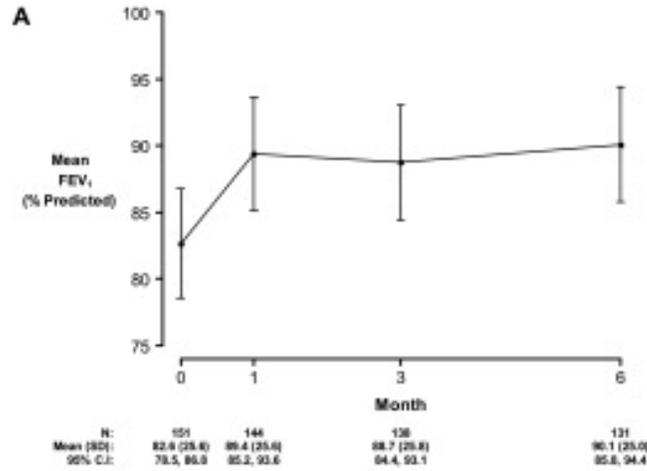


TRIAL 1 (STRIVE): Patients with CF age 12 years and older with a G551D mutation
 Kalydeco achieved significant improvements across multiple clinical endpoints in patients with a G551D mutation



CFQR-Respiratory domain score	24 weeks +8,1 points	48 weeks + 8,6 points
Relative risk of pulmonary exacerbation	64% reduction	54% reduction
Body weight	Kg + 2,8	Kg. + 2,7
Sweat chloride	-48mmol/L	-48mmol/L

Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis



Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15; 190(2): 175–184.

Steven M. Rowe,¹ Sonya L. Heltsh,^{2,3} Tanja Gonska,⁴ Scott H. Donaldson,⁵ Drucy Borowitz,⁶ Daniel Gelfond,⁶ Scott D. Sagel,⁷ Umer Khan,³ Nicole Mayer-Hamblett,^{2,3} Jill M. Van Dalfsen,³ Elizabeth Joseloff,⁸ and Bonnie W. Ramsey^{2,3}, on behalf of the GOAL Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network

Esiti nel mondo reale in pazienti con FC trattati con ivacaftor: disegno dello studio

Disegno dello studio

Obiettivo principale

Per valutare gli esiti a lungo termine in pazienti con FC trattati con IVA in un contesto di vita reale, come riferito dal Registro FC del Regno Unito (UK CFR) e dal Registro dei pazienti della Fondazione FC statunitense (US CFFPR)

Disegno dello studio

Studio osservazionale sulla sicurezza, della durata di 5 anni, post-approvazione, basato su registro, che include i pazienti dell'UK CFR e dell'US CFFPR

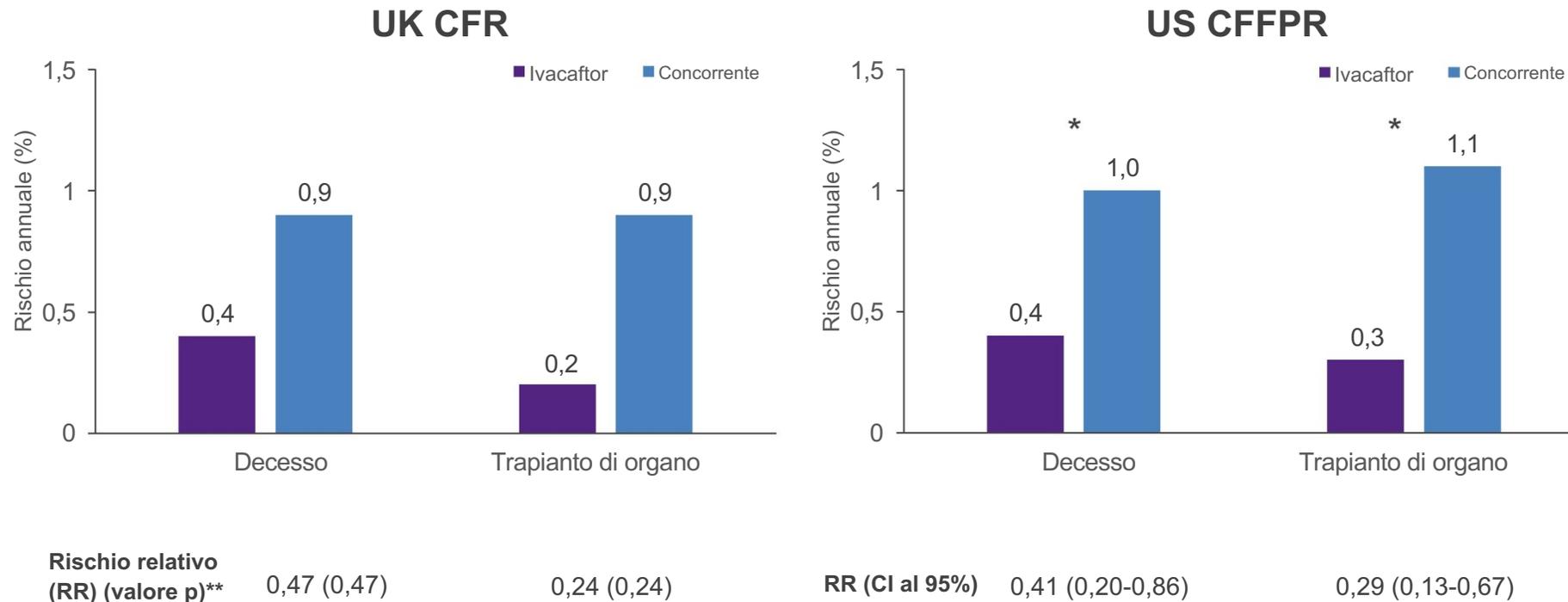
La coorte di ivacaftor (tutti i pazienti con precedente trattamento documentato di ivacaftor nel 2016 [sia che l'avessero appena iniziato nel 2016, sia che stessero continuando il trattamento degli anni precedenti]) sono stati appaiati in un rapporto 1:5 con pazienti di confronto che non hanno mai ricevuto ivacaftor. I pazienti sono stati appaiati per età, sesso e gravità della malattia valutata mediante genotipo di *CFTR*

Principali misure di esito clinico

- Decesso (per qualsiasi causa)
- Trapianto di organo
- PEx
- Ricovero
 - Regno Unito: Solo PEx
 - Stati Uniti: Per qualsiasi motivo

In totale, l'analisi includeva 462 pazienti trattati con ivacaftor e 2372 pazienti di confronto dell'UK CFR e 1858 trattati con ivacaftor e 7316 pazienti di confronto dell'US CFFPR

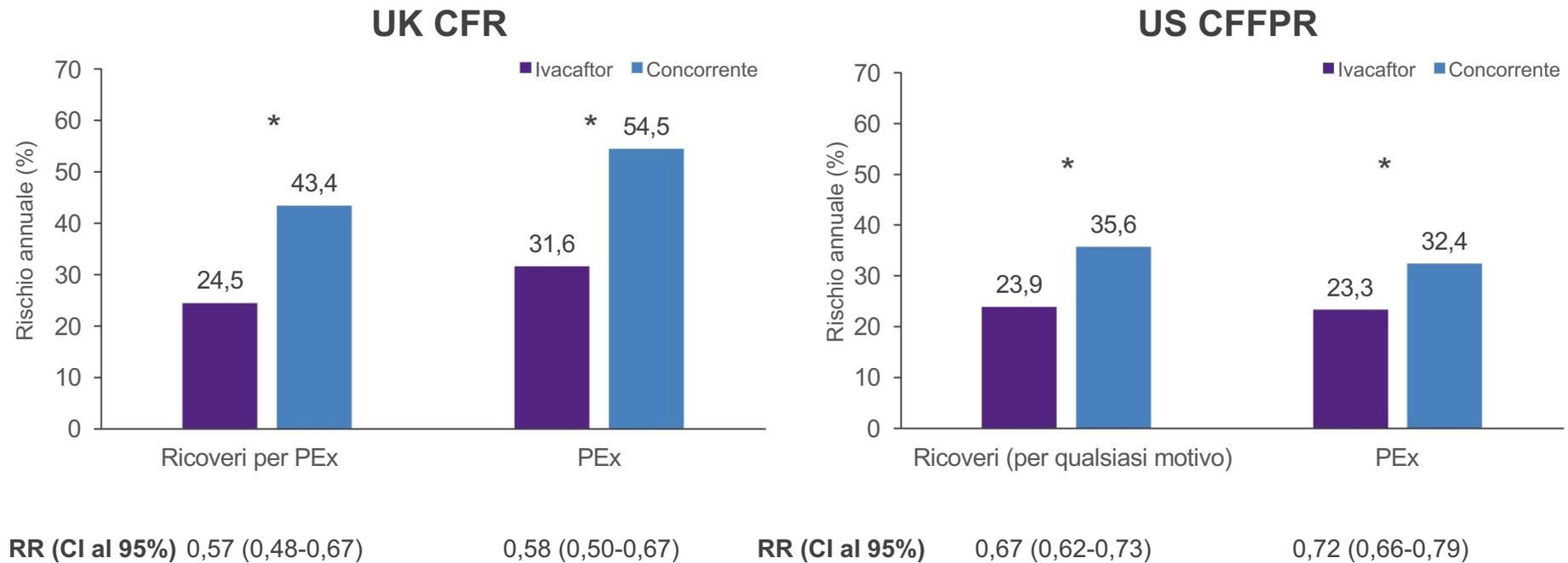
Esiti nel mondo reale in pazienti con FC trattati con ivacaftor: decesso e trapianto di organo



Nell'US CFFPR, i rischi annuali di decesso e trapianto di organo erano significativamente inferiori nella coorte di ivacaftor rispetto alla coorte del prodotto di confronto; le tendenze erano simili in UK CFR

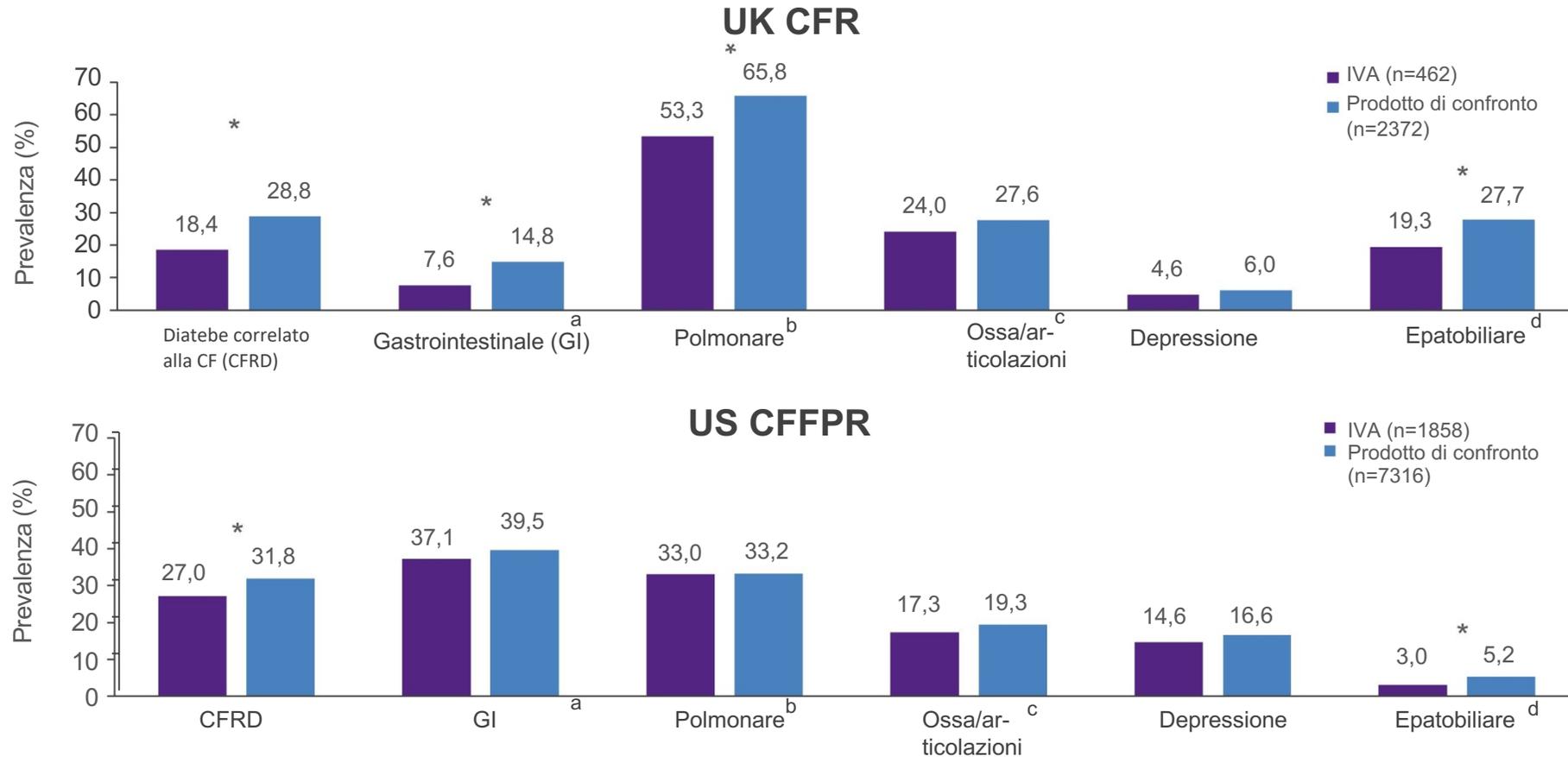
*Statisticamente significativo; **I valori p esatti di Fisher sono mostrati qualora il valore atteso sia >5 in almeno 1 cella della tabella di contingenza. Volkova N, et al. Poster presentato presso ECFS, Belgrado, Serbia, 6-9 giugno, 2018. Poster IPD2.02.

Esiti nel mondo reale in pazienti con FC trattati con ivacaftor: PEx e ricoveri



In entrambi i registri, i rischi annuali di ricoveri e PEx sono stati significativamente più bassi nella coorte di ivacaftor rispetto alla coorte del prodotto di confronto

Esiti nel mondo reale in pazienti con FC trattati con ivacaftor: Profilo di sicurezza



Nessuna nuova preoccupazione relativa alla sicurezza è stata identificata in base alla valutazione dei risultati delle analisi 2016 degli esiti

*Statisticamente significativo; ^aInclude DIOS, colonpatia fibrosante/stenosi colica, malattia da reflusso gastroesofageo, sanguinamento GI (non da varici) con necessità di ricovero, pancreatite, ulcera peptica e prolasso del retto; ^bInclude aspergilliosi broncopulmonare allergica, asma, emottisi massiva e pneumotorace con necessità di tubo toracico; ^cinclude artrite/artropatia, frattura ossea, osteopenia e osteoporosi; ^dNegli Stati Uniti include calcoli biliari (che necessitano di intervento chirurgico/procedura), malattia epatica (cirrosi), complicazioni della cirrosi (varici esofagee, varici gastriche, sanguinamento GI, splenomegalia, ipersplenismo, ascite), malattia epatica (diversa da cirrosi), steatosi epatica, malattia epatica (altro); nel Regno Unito include anche anomalie degli enzimi epatici.
Volkova N, et al. Poster presentato presso ECFS, Belgrado, Serbia, 6-9 giugno, 2018. Poster IPD2.02.

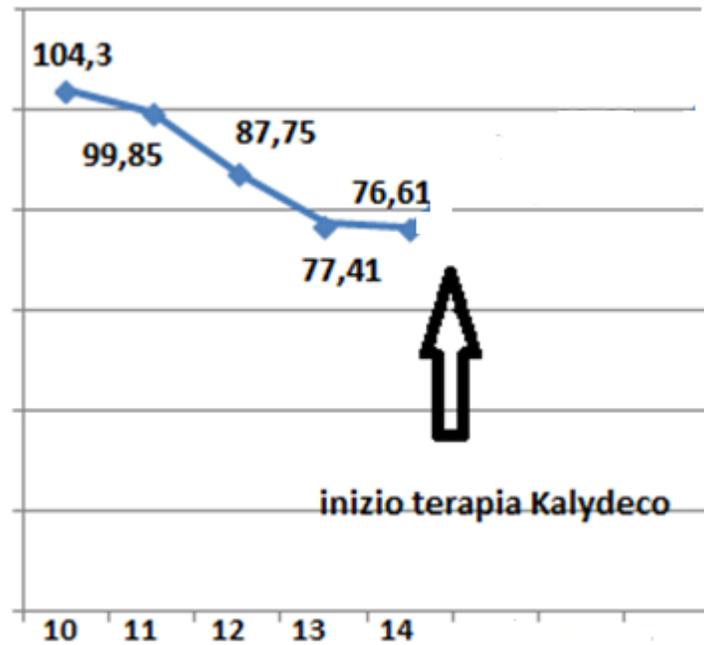
GABRIELE

FC ad espressione completa

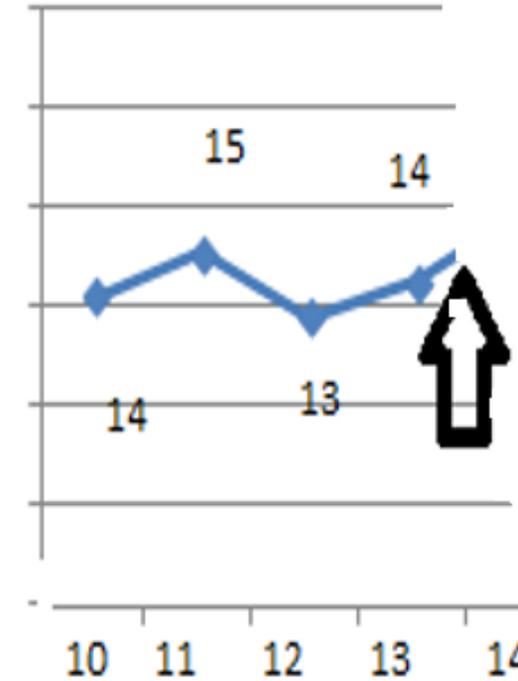
Diagnosi alla nascita per ILEO DA MECONIO

Mutazioni F508del/**G1244E**

FEV1



BMI

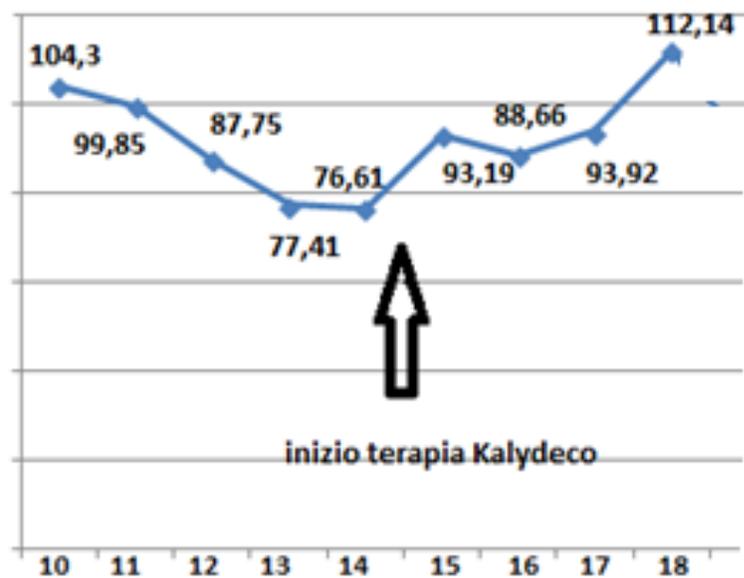


Colonizzazione cronica da Stafilococco Aureo, intermittente da Pseudomonas Aeruginosa, presenza sporadica nelle colture di Scedosporium spp e di Aspergillus fumigatus.

Nell'aprile 2012 infezione polmonare da Nocardia spp, risolta dopo lungo trattamento antibiotico.

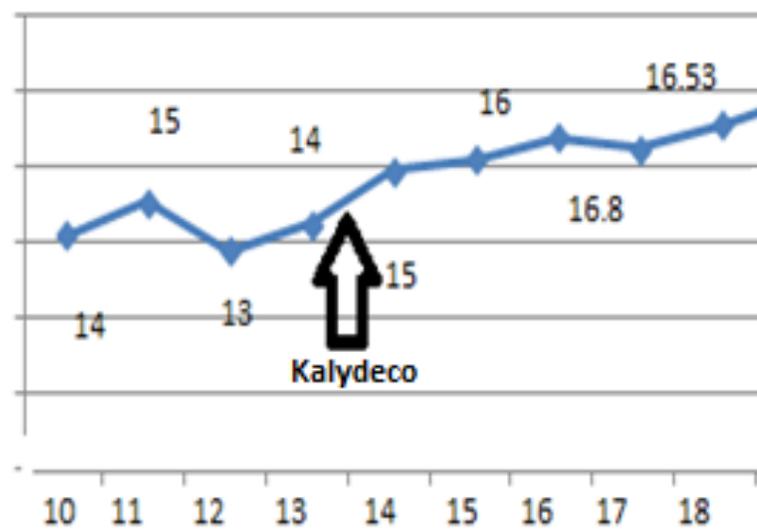
Iniziata terapia con Kalydeco l'8 novembre 2014

FEV1



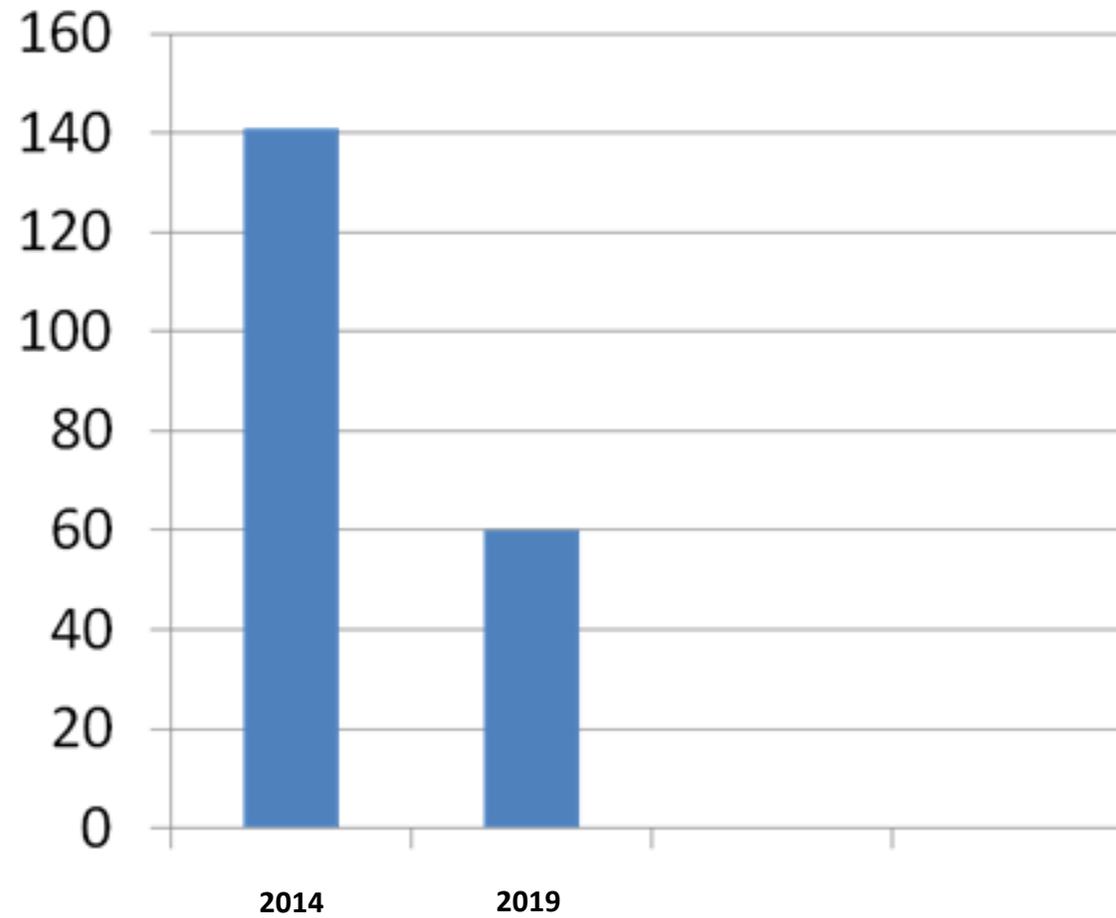
D.T.G.

BMI

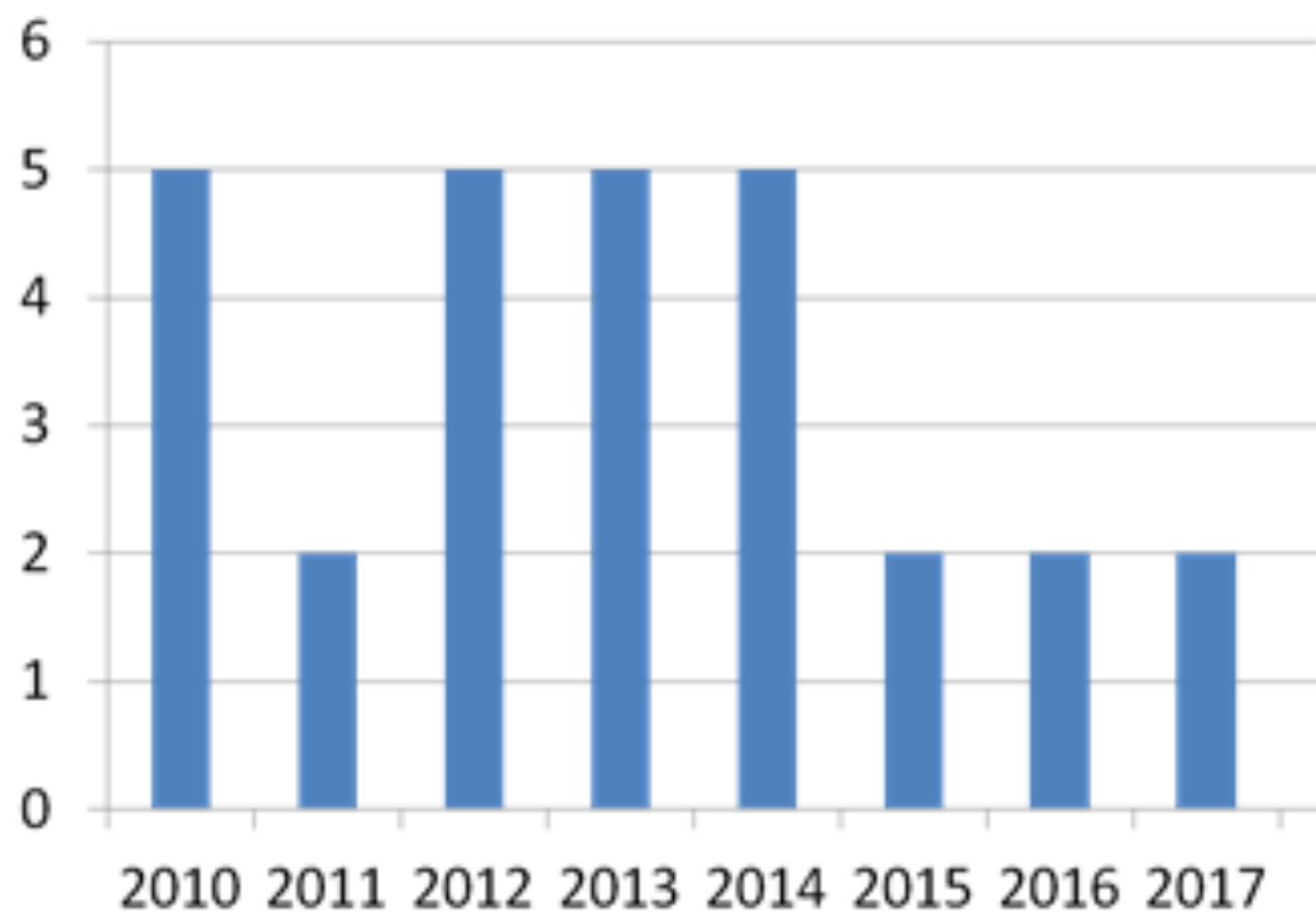


Test del sudore

Cl mEq/l

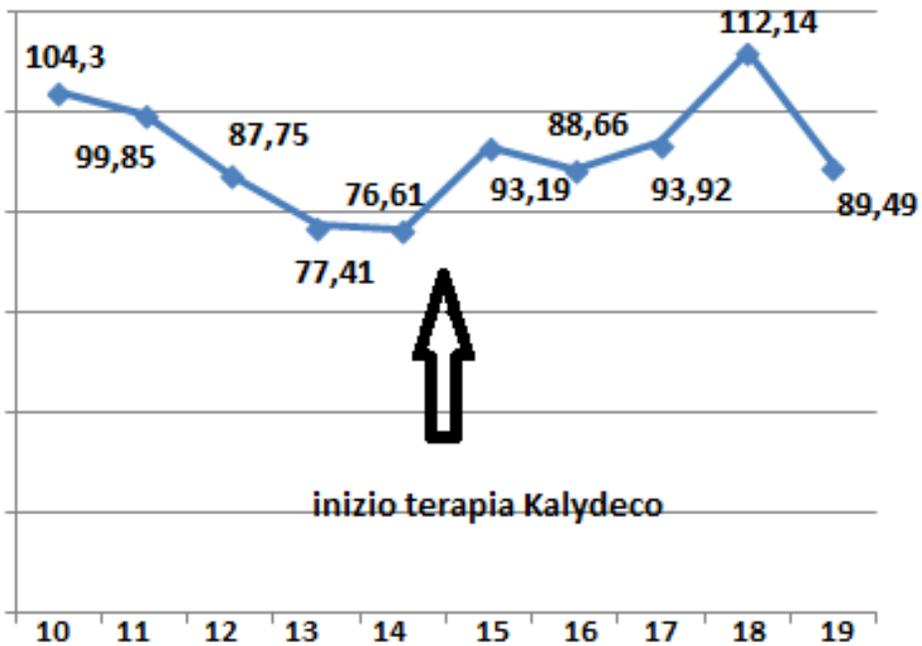


Cicli di terapia antibiotica

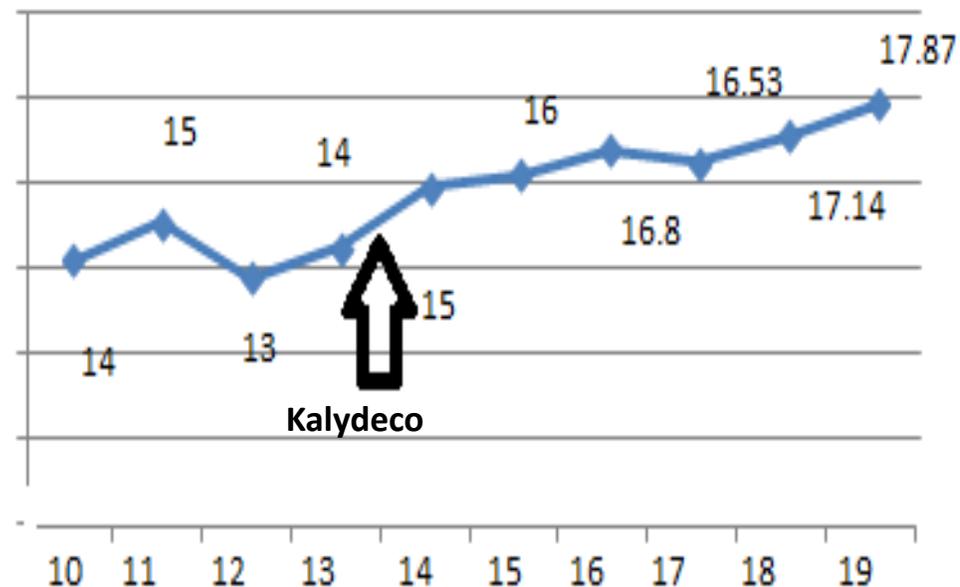


D.T.G.

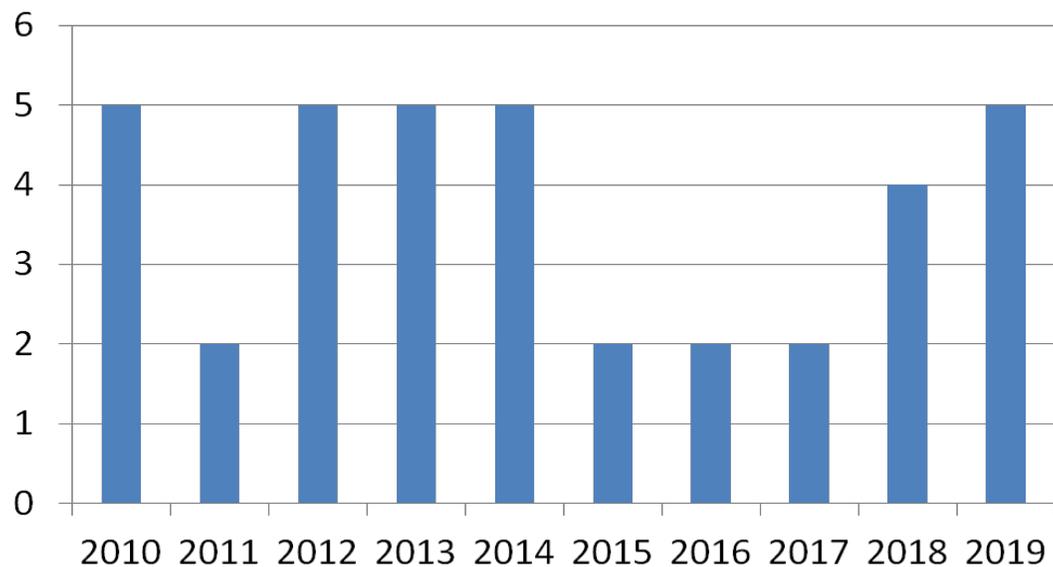
FEV1



BMI



Cicli di terapia antibiotica

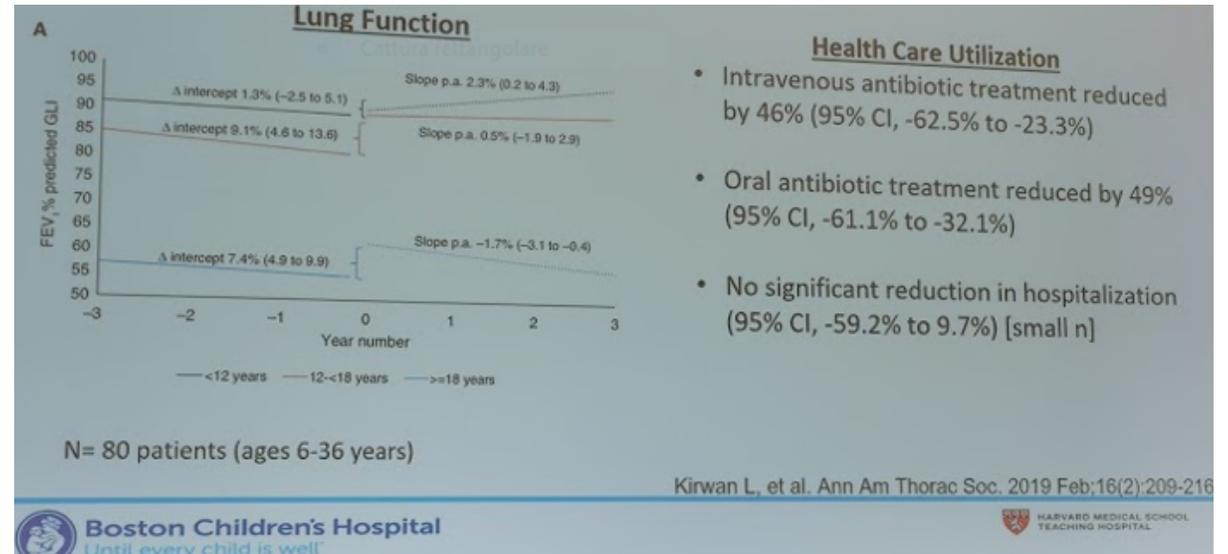


BMI

Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland.

[Kirwan L¹](#), [Fletcher G¹](#), [Harrington M¹](#), [Jeleniewska P¹](#), [Zhou S¹](#), [Casserly B²](#), [Gallagher CG³](#), [Greally P⁴](#), [Gunaratnam C⁵](#), [Herzig M⁶](#), [Linnane B^{7,8}](#), [McElvaney NG⁵](#), [McKone EF³](#), [McNally P⁹](#), [Mullane D¹⁰](#), [Ní Chróinín M¹⁰](#), [O'Mahony M¹¹](#), [Plant BJ¹²](#), [Jackson AD¹](#)

[Ann Am Thorac Soc.](#) 2019 Feb;16(2):209-216. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-149OC.



Risultati: nei 36 mesi dopo l'inizio di ivacaftor, il FEV1% previsto è migliorato del 2,26% annuo per i pazienti di età inferiore ai 12 anni, è rimasto invariato per pazienti da 12 a 18- di anni è diminuito negli adulti dell'1,74% all'anno . BMI negli adulti è aumentato di 0,28 kg / m² all'anno e non vi sono stati cambiamenti significativi nei bambini Nell'anno dopo l'inizio di ivacaftor, il trattamento antibiotico per via endovenosa si è ridotto del 46%, il trattamento antibiotico orale ridotto del 49% ; nessuna riduzione significativa dell'ospedalizzazione (IC 95%, da -59,2% a 9,7%).

Conclusioni: in questo studio sui dati del registro della CF nel mondo reale, i risultati clinici sono migliorati e l'utilizzo delle risorse sanitarie è diminuito dopo l'inizio di ivacaftor.

KALYDECO® (ivacaftor) targets the underlying cause of CF in patients age 6 months and older who have ivacaftor-responsive *CFTR* mutations

CFTR MUTATIONS RESPONSIVE TO KALYDECO BASED ON CLINICAL AND/OR *IN VITRO* DATA¹⁻³

A1067T
c.3199G>A

D579G
c.1736A>G

G178R
c.532G>A

K1060T
c.3179A>C

R347H
c.1040G>A

S945L
c.2834C>T

3272-26A→G
c.3140-26A>G

A455E
c.1364C>A

E56K
c.166G>A

G551D
c.1652G>A

L206W
c.617T>G

R352Q
c.1055G>A

S977F
c.2930C>T

3849+10kbC→T
c.3718-2477C>T

D110E
c.330C>A

E193K
c.577G>A

G551S
c.1651G>A

P67L
c.200C>T

R1070Q
c.3209G>A

S1251N
c.3752G>A

D110H
c.328G>C

E831X
c.2491G>T

G1069R
c.3205G>A

R74W
c.220C>T

R1070W
c.3208C>T

S1255P
c.3763T>C

D1152H
c.3454G>C

F1052V
c.3154T>G

G1244E
c.3731G>A

R117C
c.349C>T

S549N
c.1646G>A

711+3A→G
c.579+3A>G

D1270N
c.3808G>A

F1074L
c.3222T>A

G1349D
c.4046G>A

R117H
c.350G>A

S549R
c.1645A>C,
c.1647T>G

2789+5G→A
c.2657+5G>A

■ *CFTR* mutations with clinical and *in vitro* data

■ *CFTR* mutations with *in vitro* data only

■ *CFTR* mutations with clinical data only

ORIGINAL ARTICLE

Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

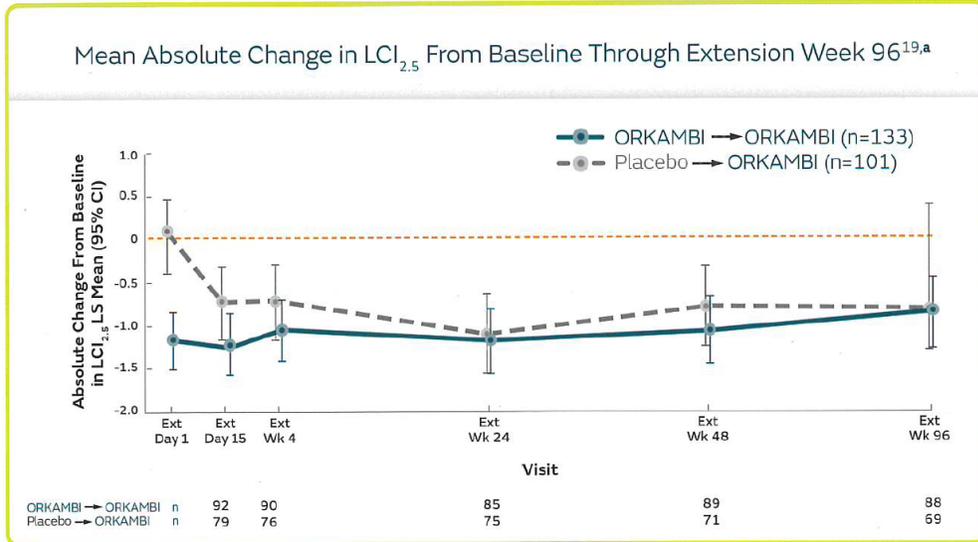
C.E. Wainwright, J.S. Elborn, B.W. Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli, C. Colombo, J.C. Davies, K. De Boeck, P.A. Flume, M.W. Konstan, S.A. McColley, K. McCoy, E.F. McKone, A. Munck, F. Ratjen, S.M. Rowe, D. Waltz, and M.P. Boyle, for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups.*

Lumacaftor/ivacaftor aumenta la quantità di proteina funzionale sulla superficie cellulare e aumenta la probabilità di apertura dei canali CFTR

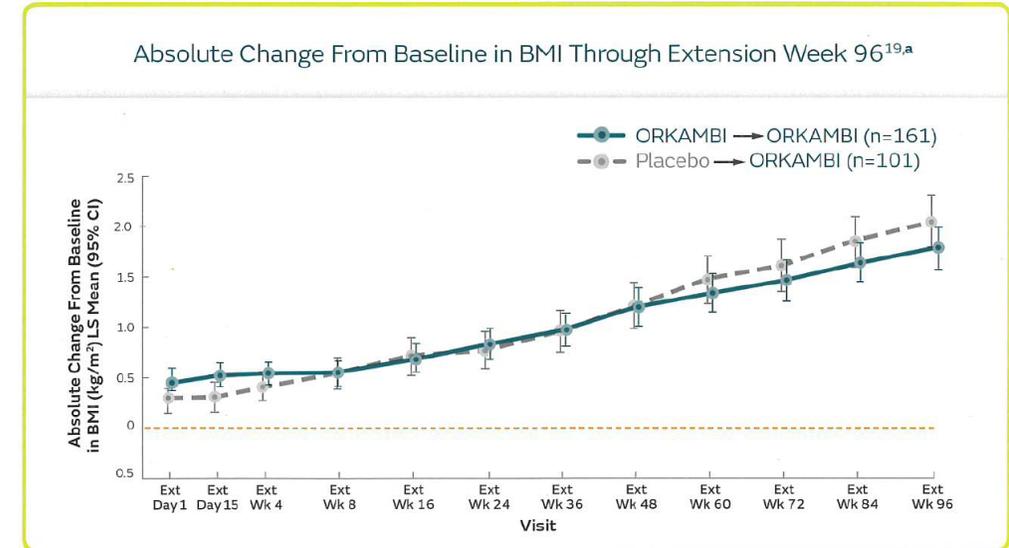
- La mutazione *F508del* è il difetto *CFTR* di Classe II (elaborazione) più diffuso e comporta una quantità scarsa o nulla di proteina CFTR sulla superficie cellulare¹
- Lumacaftor/ivacaftor, una terapia combinata correttore/potenziatore, è indicata per i pazienti affetti da FC con mutazione *F508del*¹
- Meccanismo di azione¹
 - **Aumenta la quantità** di proteina funzionale sulla superficie cellulare
 - **Aumenta la probabilità di apertura** dei canali CFTR

Lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC che presentano una mutazione di gating (Classe III) nel gene *CFTR* su un allele, con o senza mutazione *F508del* sull'altro allele. Lumacaftor/ivacaftor non deve essere usato in questi pazienti²

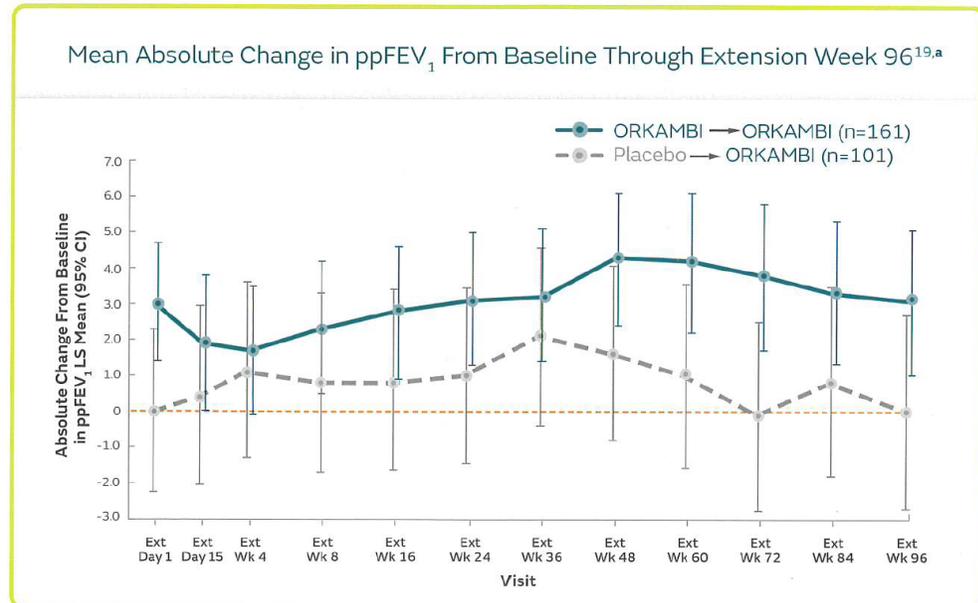
EXTENSION STUDY | LCI_{2.5} CHANGES¹⁹



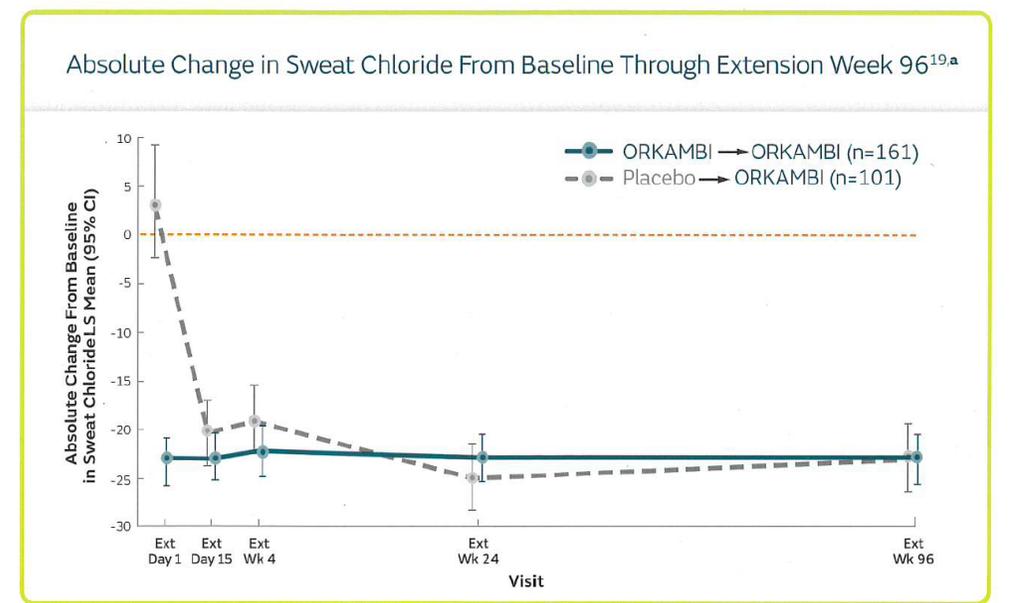
EXTENSION STUDY | BMI RESULTS THROUGH EXTENSION WEEK 96



EXTENSION STUDY | ppFEV₁ CHANGES¹⁹



EXTENSION STUDY | SWEAT CHLORIDE RESULTS¹⁹



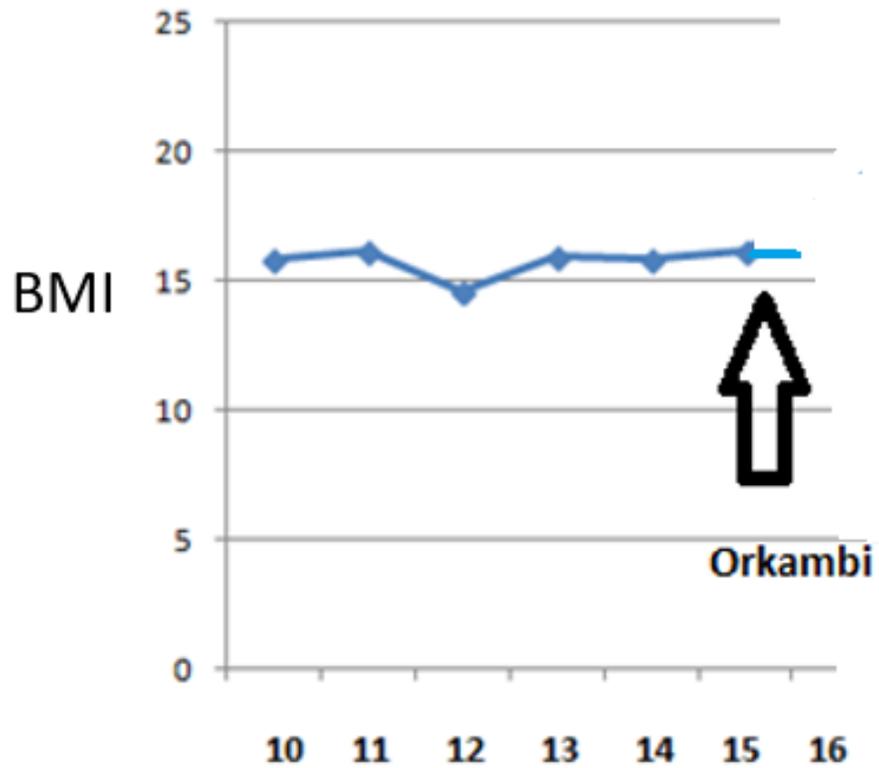
ERGI (15/7/2000)

FC ad espressione completa

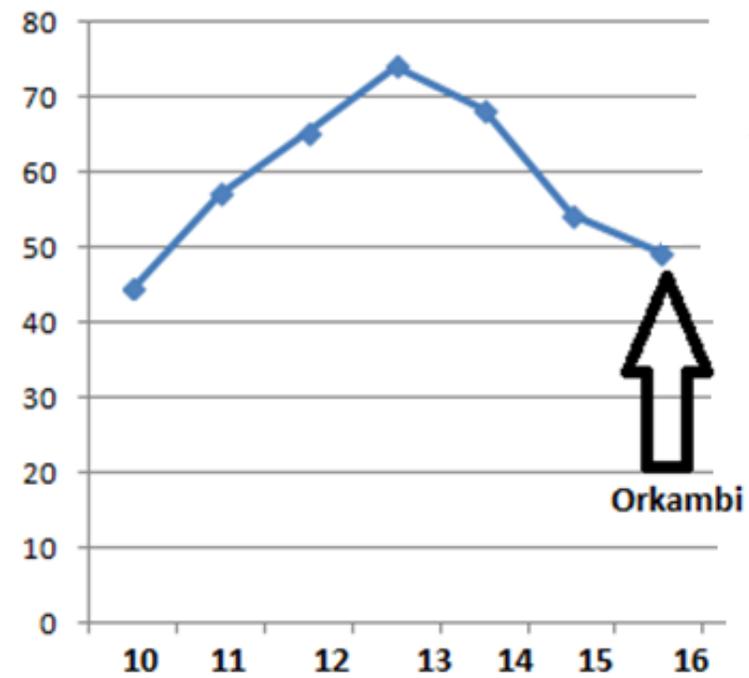
Diagnosi nel 2004 per sintomi respiratori e gastrointestinali

Mutazioni **F508del/F508del**

Colonizzazione cronica da Pseudomonas Aeruginosa, Atopia

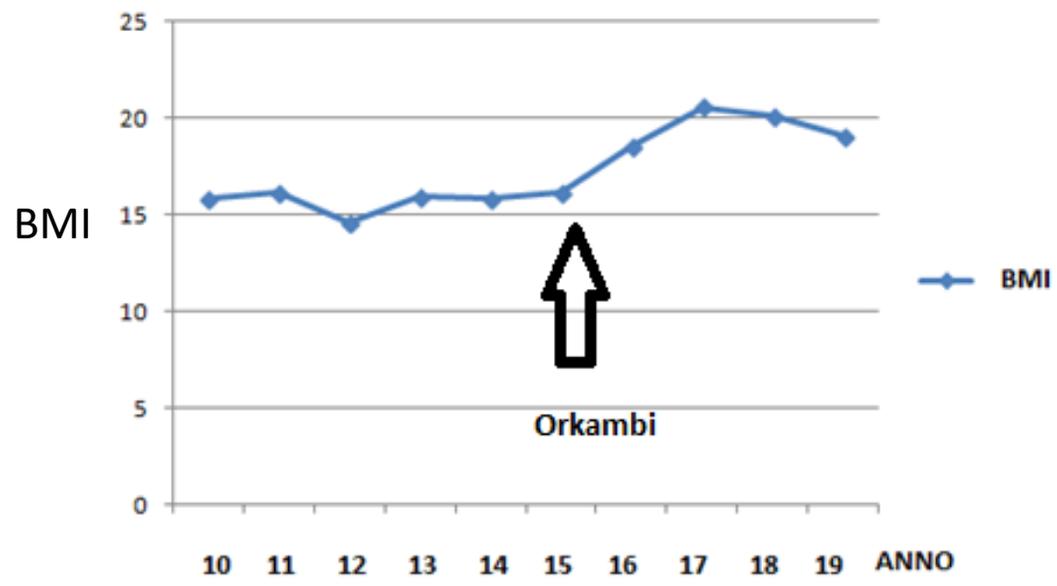


FEV1



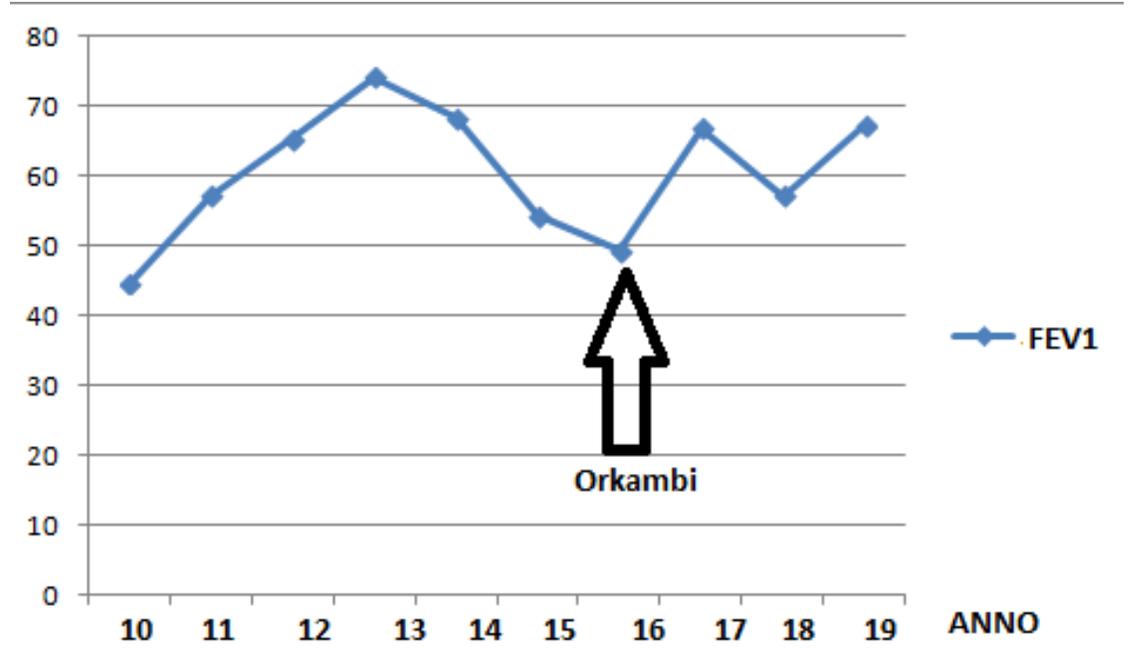
Iniziata terapia con Kalydeco l'8 marzo 2016

D.E.

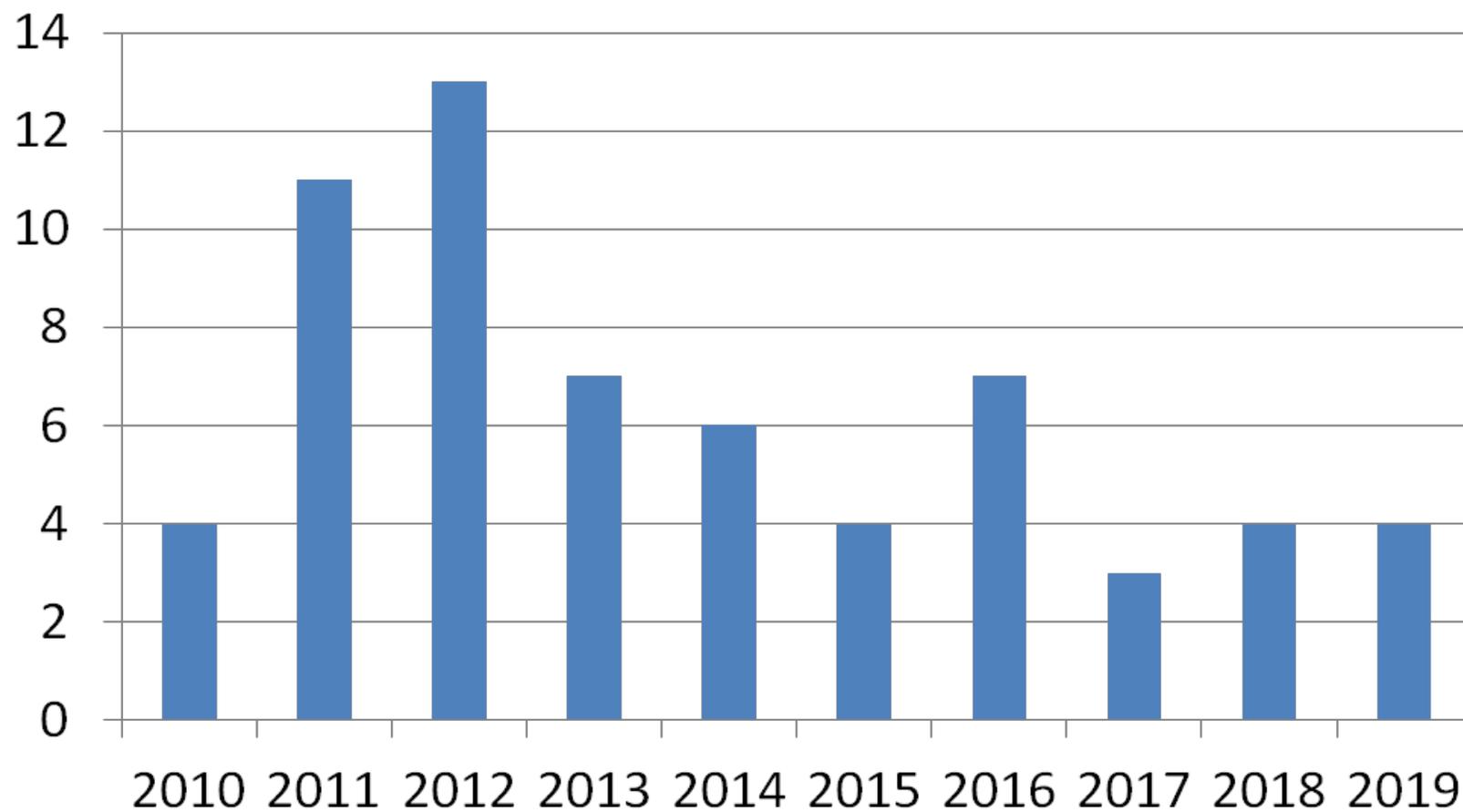


D.E.

FEV1



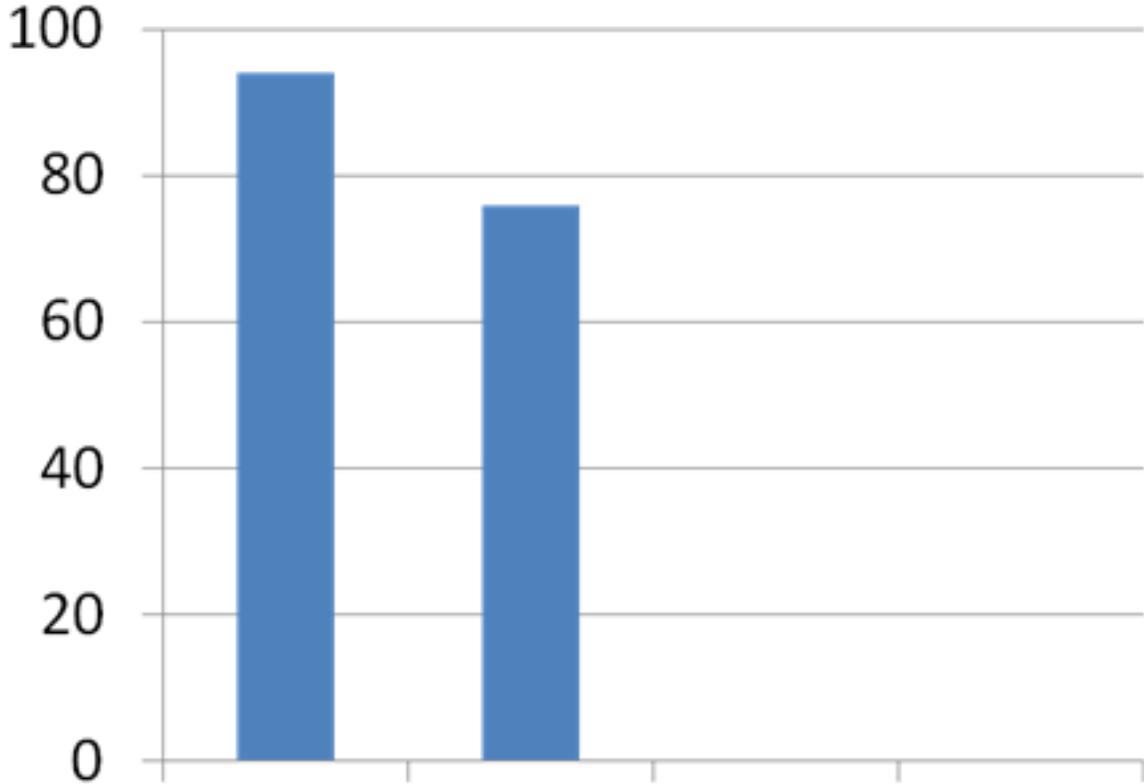
Cicli di terapia antibiotica



↑
ORKAMBI

Test del sudore

Cl mEq/l



■ Test del sudore

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

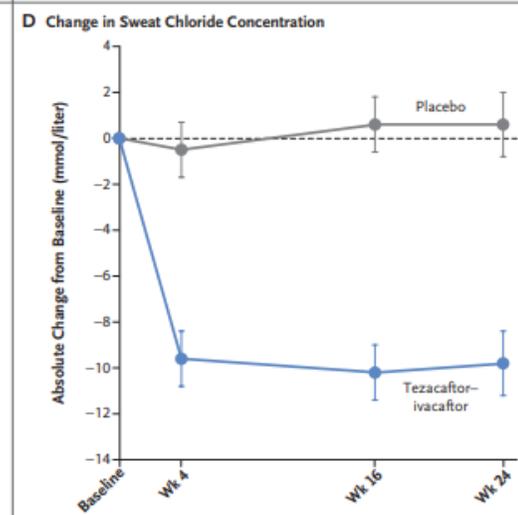
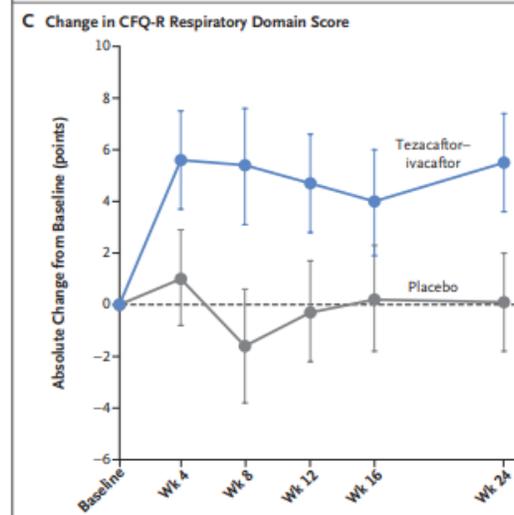
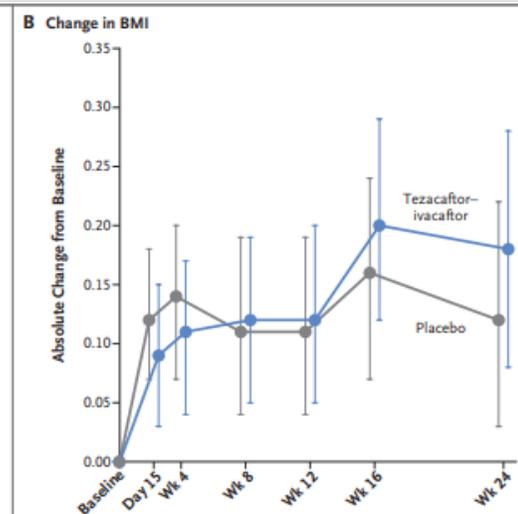
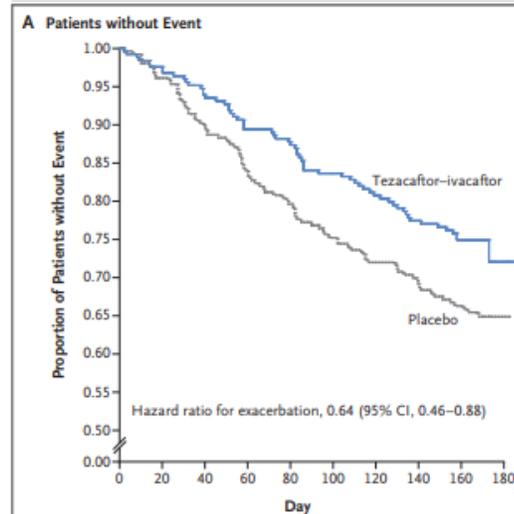
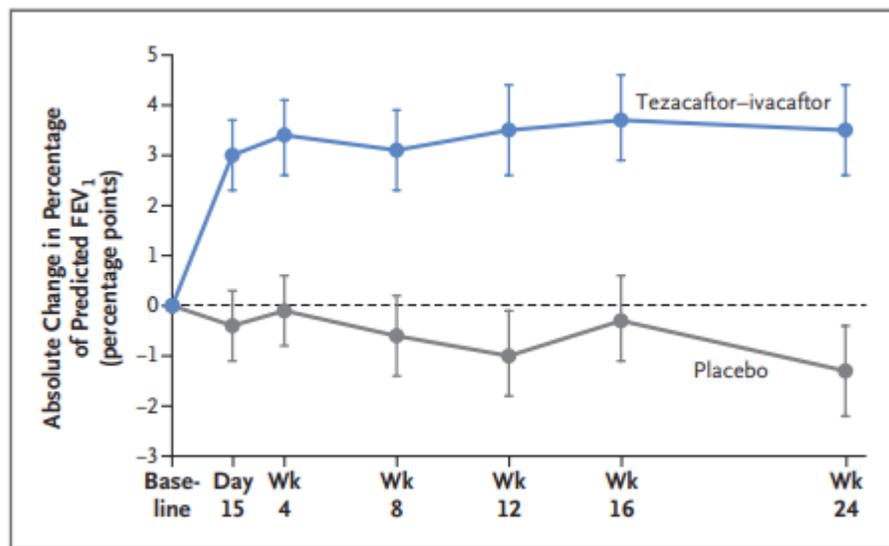
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 23, 2017

VOL. 377 NO. 21

Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del

Jennifer L. Taylor-Cousar, M.D., Anne Munck, M.D., Edward F. McKone, M.D., Cornelis K. van der Ent, M.D., Ph.D., Alexander Moeller, M.D., Christopher Simard, M.D., Linda T. Wang, M.D., Edward P. Ingenito, M.D., Ph.D., Charlotte McKee, M.D., Yimeng Lu, Ph.D., Julie Lekstrom-Himes, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D.



Tezacaftor/ivacaftor, programma di registrazione iniziale dello studio

Studio di fase 3 in soggetti con FC di età ≥ 12 anni con mutazione *F508del-CFTR*¹

Titolo dello studio: **EVOLVE**
Età ≥ 12 anni, *F508del-CFTR*

VX14-661-106

Studio di fase 3 in soggetti con FC di età ≥ 12 anni con mutazione *F508del/CFTR* non responsiva (NR)^{a2}

Età ≥ 12 anni, *F508del-CFTR/NR*

VX14-661-107

Studio di fase 3 in soggetti con FC di età ≥ 12 anni con mutazione *F508del/CFTR* con funzione residua (FR)³

Titolo dello studio: **EXPAND**
Età ≥ 12 anni, *F508del-CFTR/FR*

VX14-661-108

Studio di fase 3 in soggetti con FC di età ≥ 12 anni con mutazione *F508del/difetto di gating di CFTR*⁴

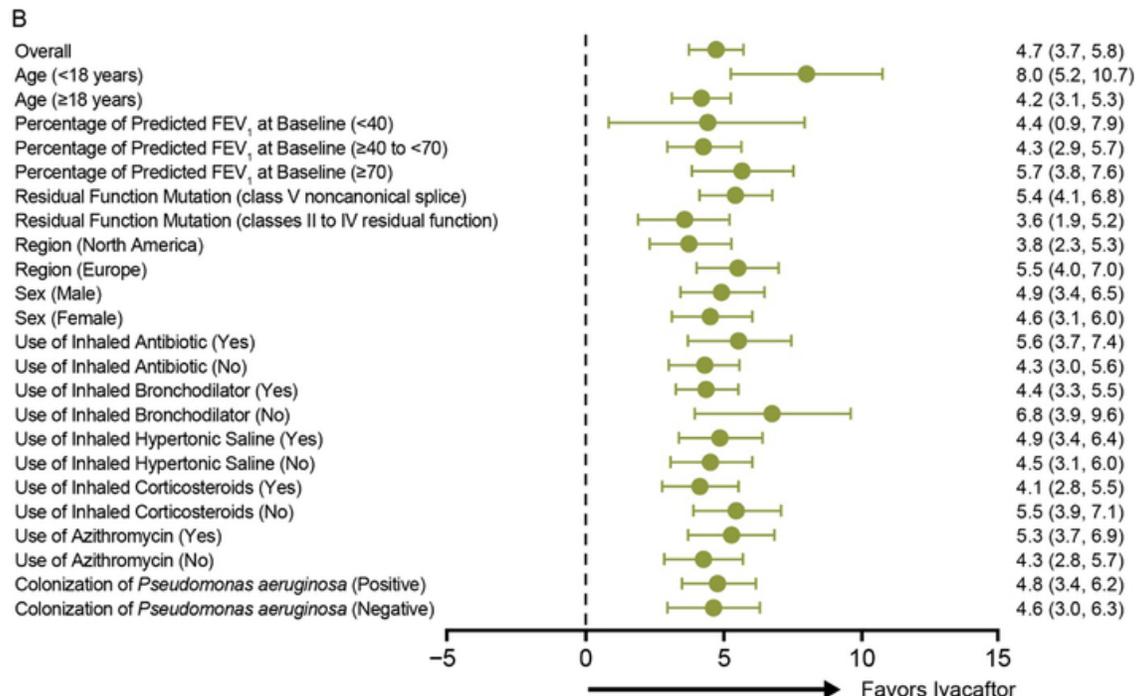
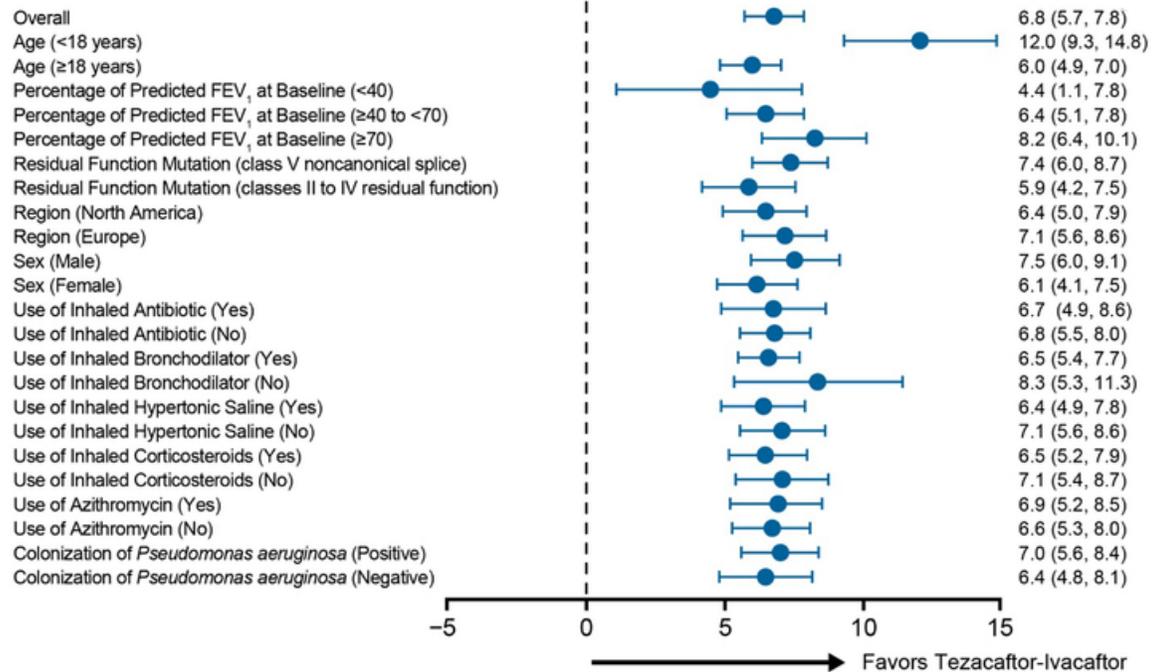
Età ≥ 12 anni, *F580del-CFTR*

VX14-661-109

^aNR a TEZ o IVA (in base ai dati *in vitro* o alla plausibilità biologica, per es. risultati della mutazione in nessuna proteina CFTR sintetizzata).

1. Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013–23; 2. Numero di identificazione ClinicalTrials.gov: NCT02516410; 3. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2024–35;

4. Numero di identificazione ClinicalTrials.gov: NCT02412111.



Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis.

[Rowe SM](#)¹, [Daines C](#)¹, [Ringshausen FC](#)¹, [Kerem E](#)¹, [Wilson J](#)¹, [Tullis E](#)¹, [Nair N](#)¹, [Simard C](#)¹, [Han L](#)¹, [Ingenito EP](#)¹, [McKee C](#)¹, [Lekstrom-Himes J](#)¹, [Davies JC](#)¹.

[N Engl J Med.](#) 2017 Nov 23;377(21):2024-2035. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. Epub 2017 Nov 3

