



forum 2020

PER VIVERE IL PRESENTE
COSTRUIENDO IL DOMANI

SAB 21
NOVEMBRE
2020



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica



digital edition on
www.fibrosicistica.it

Il futuro della fibrosi cistica tra nuove opportunità terapeutiche e nuovi modelli assistenziali

Le novità dall'Italia e dal mondo

Serena Quattrucci

21 Novembre 2020

Argomenti trattati

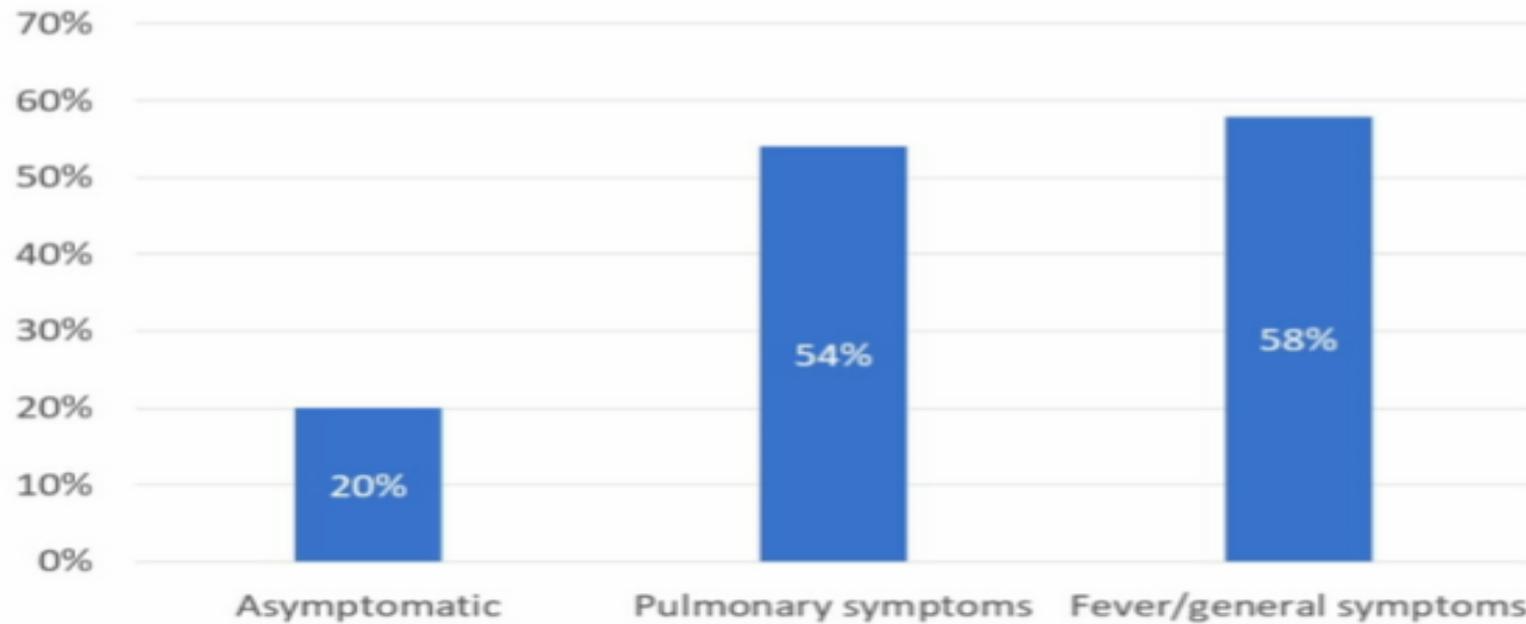
- COVID in FC
- Risultati del trattamento con modulatori CFTR
- Il futuro della ricerca clinica: biomarkers per misurare l'impatto dei nuovi modulatori
- Batteri patogeni non Ps. Aeruginosa con particolare riguardo al Mycobacterium abscessus
- Nuove sfide per la diagnosi di FC: screening neonatale positivo con diagnosi inconclusiva (CFSPID)
- Dai meccanismi di malattia alle nuove terapie
- Cellule primarie come mezzo per terapie di precisione
- TMEM16A via alternativa per la secrezione del Cl. (Nelle cellule epiteliali, TMEM16A può agire come un canale compensatorio del cloruro nella regolazione della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica. L'attivazione di esso può fornire un modo per la secrezione di cloruro e bicarbonato necessaria per migliorare la clearance mucociliare e ripristinare l'attività antimicrobica)

COVID-19 in CF (Europe) (18. Sep. 2020)

<https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>



COVID-19 in CF (Europe): Symptoms



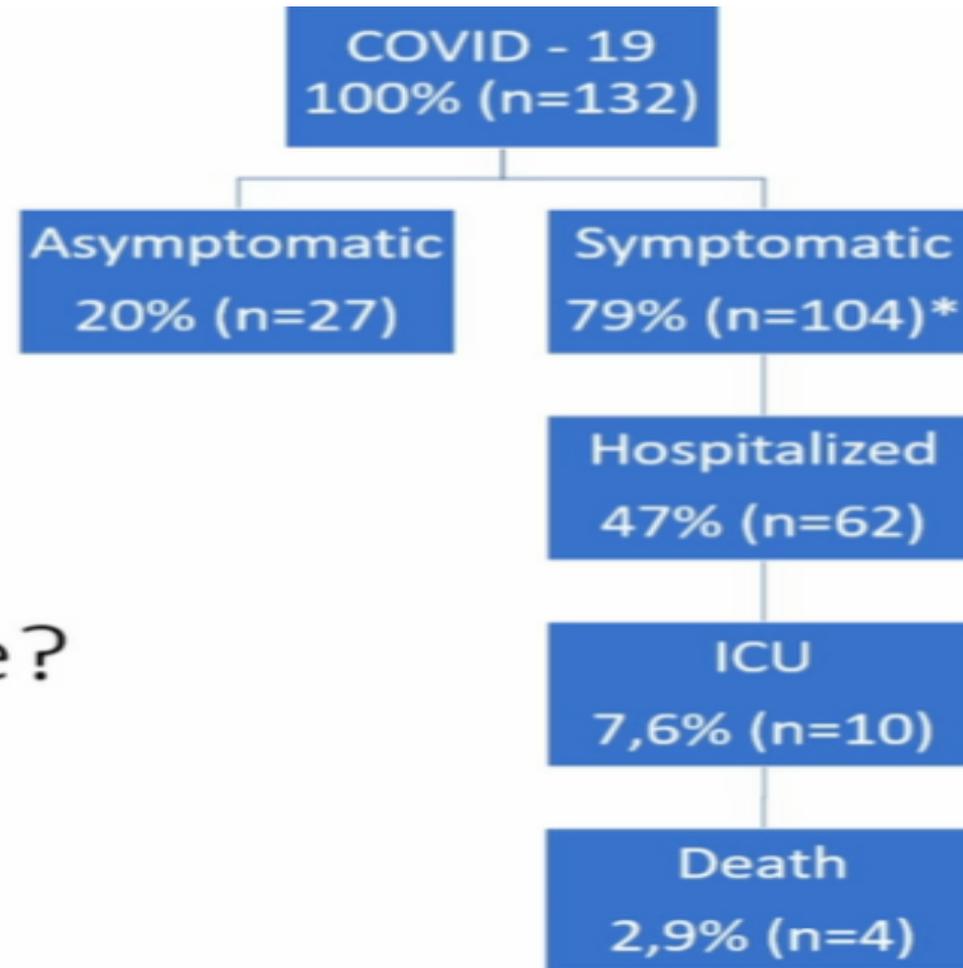
N= 132

Dataset 18. Sep. 2020

8° FORUM sulla FIBROSI CISTICA

ECFS 2020

COVID-19
outcome in CF
in Europe:
Benign disease?



N= 138 (* one missing
information)
Dataset 18. Sep. 2020

8° FORUM sulla FIBROSI CISTICA

ECFS 2020

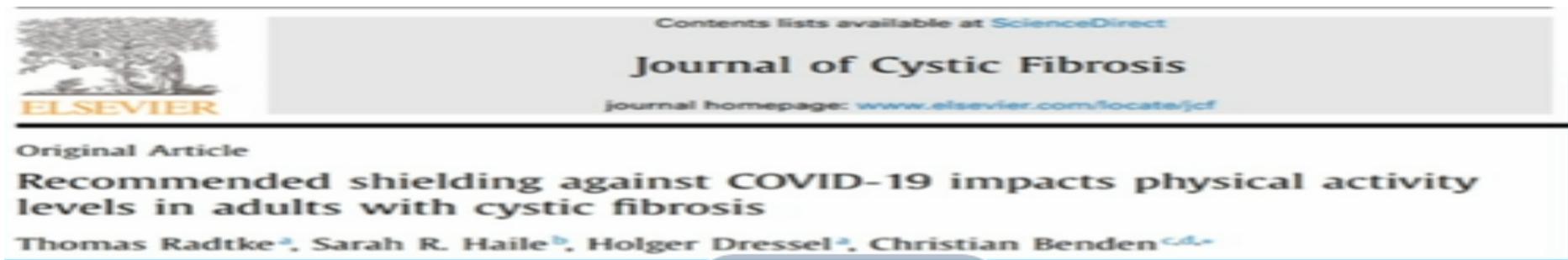
- Covid-19

Conclusioni:

- Sta diventando una sfida globale
- E' meno comune di quanto temuto in FC in Europa?
- Non è una malattia benigna nei pz. FC

Quindi:

- **Stai attento**: “mani, viso, spazio”
- Intensifica la terapia per la FC



- Influenze psicologiche sugli outcomes fisici
 - Impatto emozionale del COVID-19
 - 327 pz intervistati:
 - Paura infezione COVID-19
 - Paura peggioramento FC
 - Paura isolamento sociale
 - Separazione da famiglia e amici
- > 59%



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

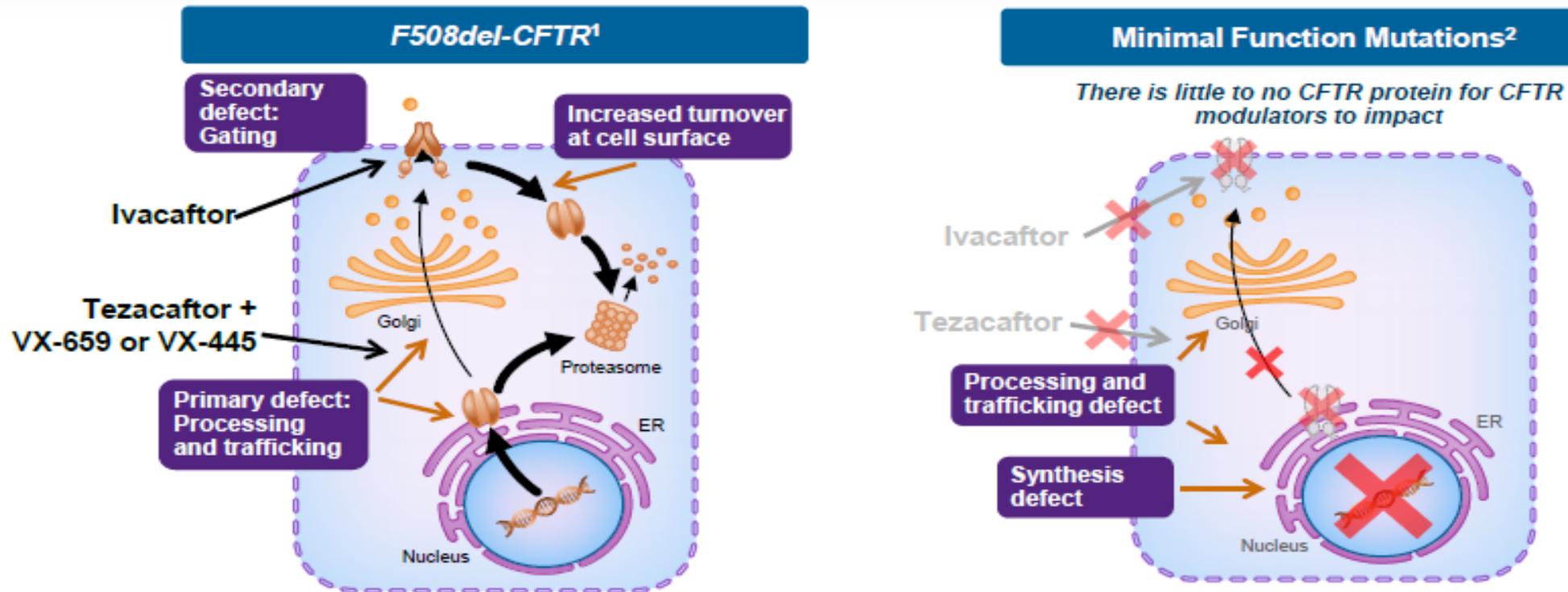
8° FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA

ECFS 2020



**A Phase 3, Open-label Extension Study of
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Interim Analysis of
Safety and Efficacy in People With Cystic Fibrosis and
F508del/Minimal Function (*F*/MF) or *F508del*/*F508del*
(*F*/*F*) Genotypes**

Triple Combination (2 Correctors + 1 Potentiator) Targets F508del-CFTR to Restore CFTR Activity



- The *F508del* mutation results in decreased quantity and function of CFTR at the cell surface^{3,4}
- A **minimal function mutation** results in no CFTR protein or a CFTR protein not likely to respond to tezacaftor and/or ivacaftor

CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ER, endoplasmic reticulum.

1. Wang and Li. *Biomolecules*. 2014;4:498-509. 2. De Boeck and Amaral. *Lancet Respir Med*. 2016;4:862-874. 3. Donaldson et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:214-224. 4. Taylor-Cousar et al. *N Engl J Med*. 2017;377:2013-2023.

Modulatori della CFTR - ELX/TEZ/IVA

- Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA): nuova combinazione terapeutica di modulatori CFTR
- In studi pilota di fase 3 in pz. *F508del/ F508del* e *F508del/MF*, **ELX/TEZ/IVA** è stato generalmente ben tollerato e ha mostrato una efficacia senza precedenti
- Lo studio **VX 445/105** di estensione **in aperto** (OLE) , è stato effettuato per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine in coloro che avevano completato gli studi pilota
- Un analisi dei dati “ad interim” è stata effettuata quando l'ultimo paziente ha raggiunto la 24 settimana di trattamento

Studio VX445-105

Obiettivi

VALUTARE:

- **Sicurezza**
- Percento del valore predetto del FEV₁ (ppFEV₁)
- Concentrazione di Cloro nel sudore
- BMI
- Punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R
- Numero di esacerbazioni polmonari (Pex)

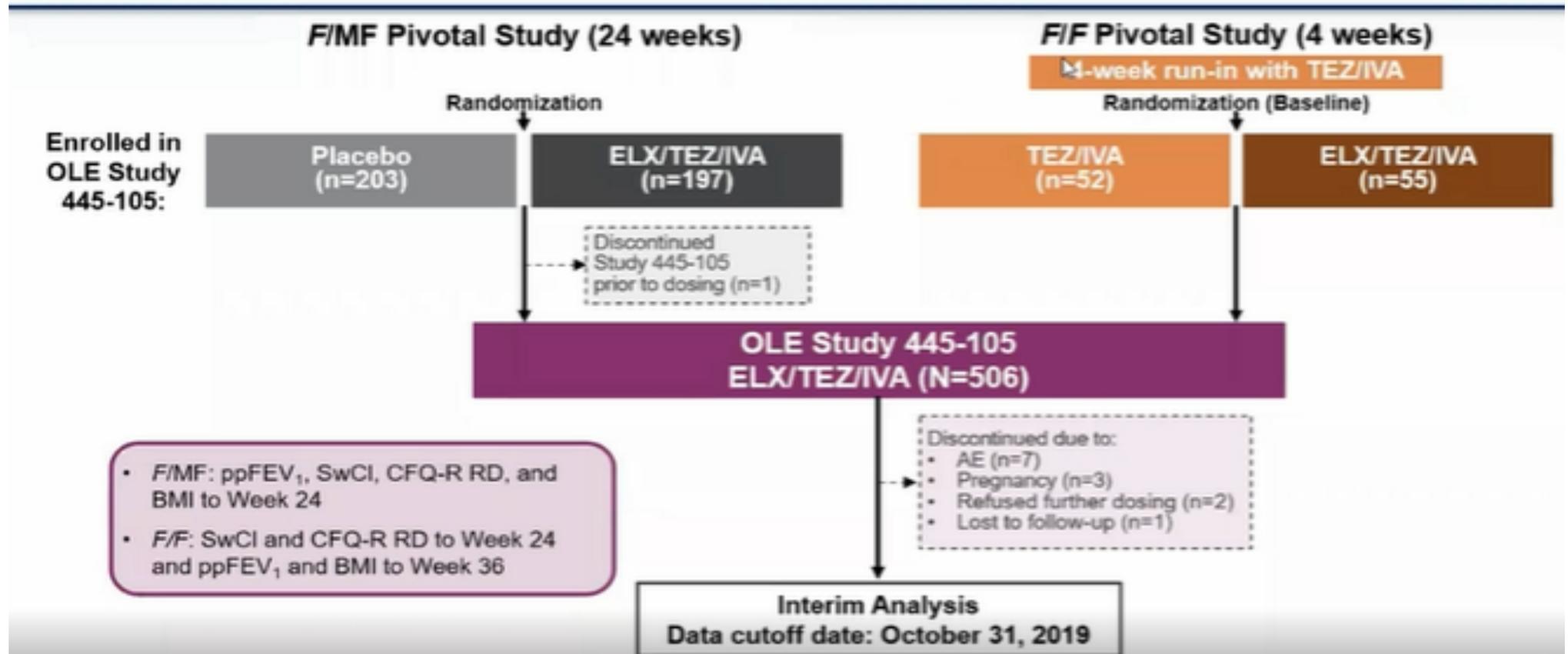


8° FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA

ECFS 2020



OLE Study 445-105 Participant Disposition and Interim Analysis

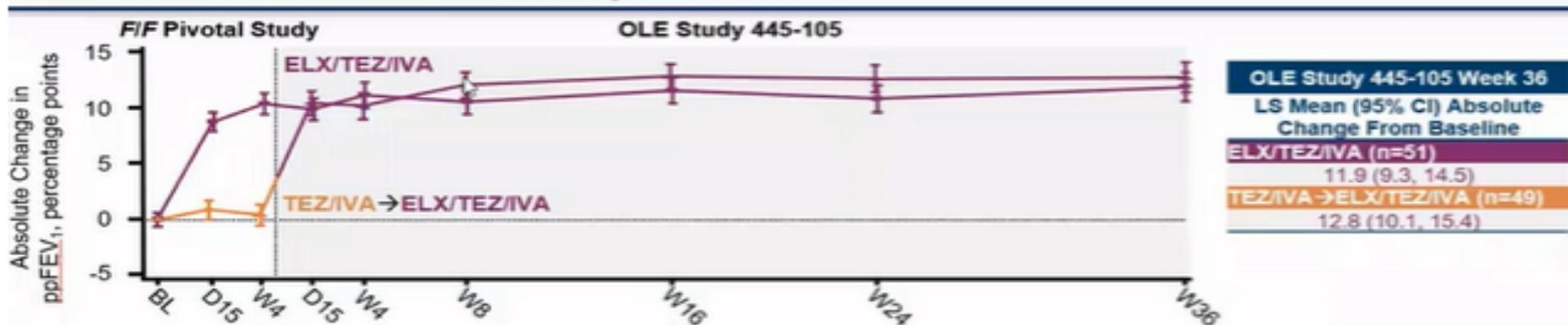


ECFS 2020

445-105

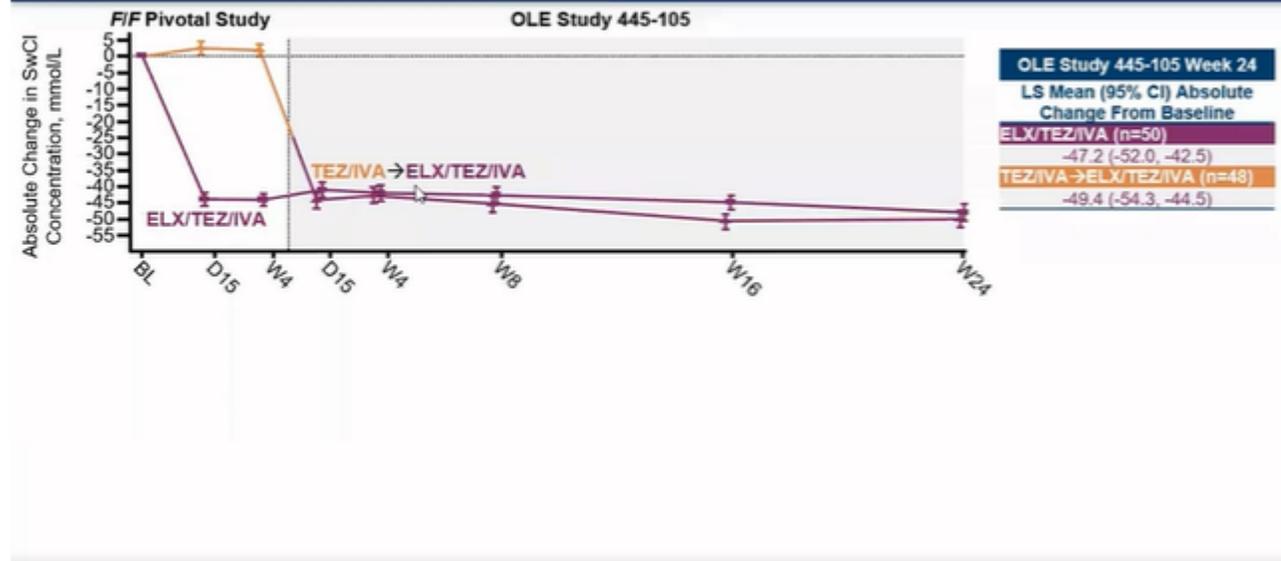
FEV1 in pz F/F

Marked Sustained Improvements in ppFEV₁ and BMI Were Observed in F/F Participants



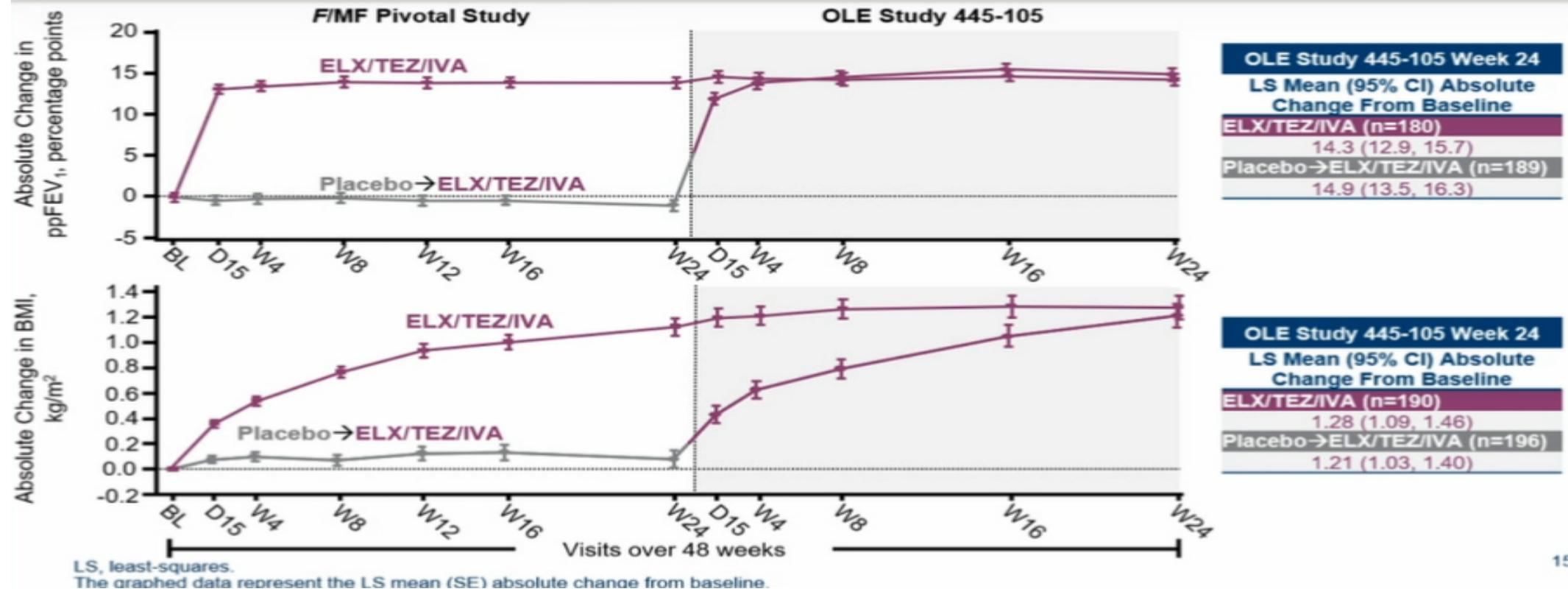
test sudore in pz. F/F

Marked Sustained Improvements in SwCl and CFQ-R RD Were Observed in F/F Participants

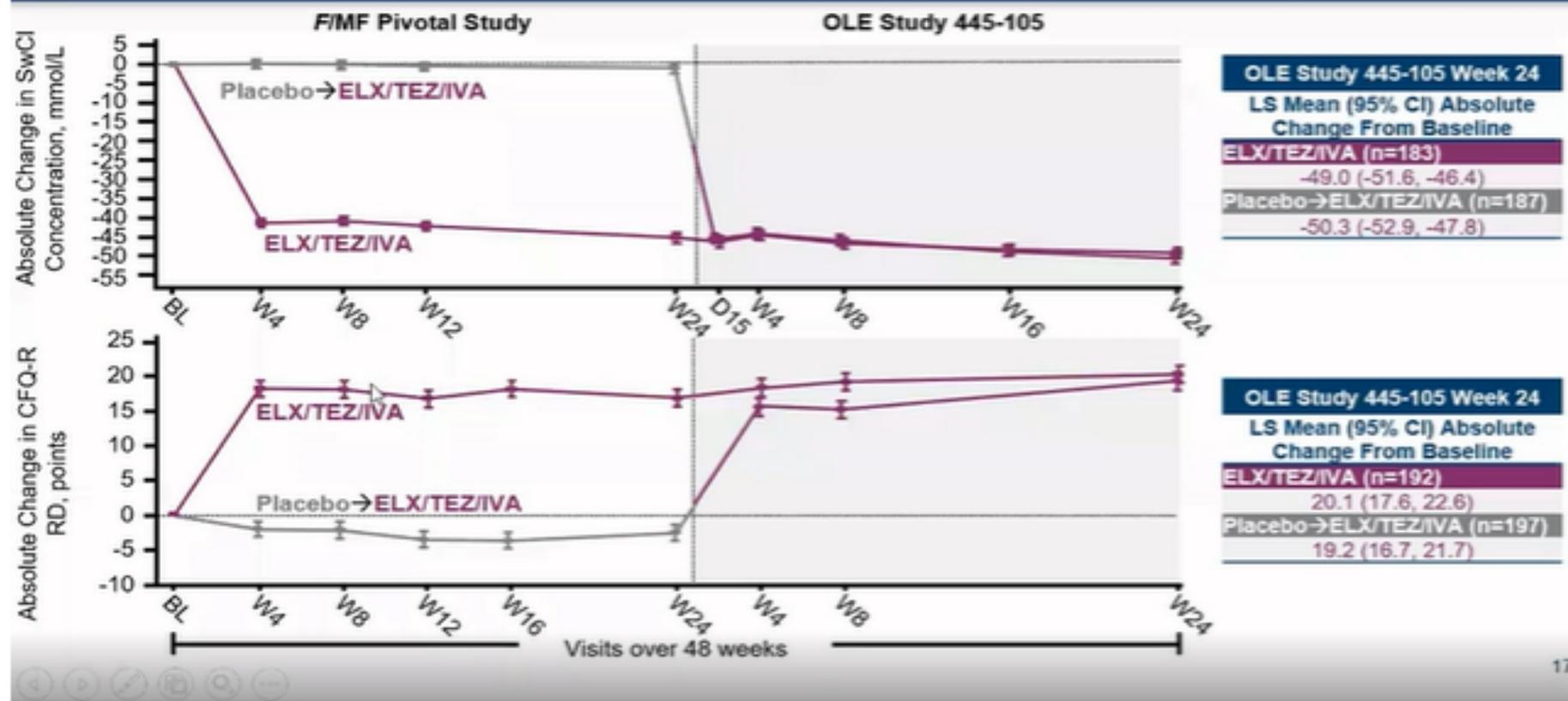


FEV1 e BMI in pz. F/MF

Marked Sustained Improvements in ppFEV₁ and BMI Were Observed in F/MF Participants



Marked Sustained Improvements in SwCl and CFQ-R RD Were Observed in F/MF Participants



Riassumendo:

- Braccio F/F
 - 24 sett. trattamento
 - TEZ/IVA vs ELX/TEZ/IVA
 - ppFEV1= +12,8
 - Cl sudore= - 49,4 mmol/L
- Braccio F/MF
 - 24 sett. trattamento
 - Placebo vs ELX/TEZ/IVA
 - ppFEV1= +14,9
 - Cl sudore= - 50,3 mmol/L
 - BMI= +1,21
 - CFQ-R= + 19,2

Eventi avversi seri nello studio OLE 445-105

Serious AEs Occurring in $\geq 1\%$ of Participants

	OLE Study 445-105 (N=506)		F/MF Pivotal Study ELX/TEZ/IVA Arm (n=202)		F/MF Pivotal Study Placebo Arm (n=201)	
	Participants with AEs, n (%)	Event Rate per 100 Participant- Years	Participants with AEs, n (%) ¹	Event Rate per 100 Participant- Years	Participants with AEs, n (%) ¹	Event Rate per 100 Participant- Years
Infective PEx of CF	42 (8.3)	12.2	11 (5.4)	12.0	33 (16.4)	44.0
Haemoptysis	5 (1.0)	1.5	2 (1.0)	2.0	3 (1.5)	3.0
Distal intestinal obstruction syndrome	5 (1.0)	1.5	1 (0.5)	1.0	0	0

Studio OLE 445-105 Eventi avversi epatici

Summary of LFT Elevations

	OLE Study 445-105 (N=506)		F/MF Pivotal Study ELX/TEZ/IVA Arm (n=202)		F/MF Pivotal Study Placebo Arm (n=201)	
	Participants with AEs, n (%)	Event Rate per 100 Participant- Years	Participants with AEs, n (%) ¹	Event Rate per 100 Participant- Years	Participants with AEs, n (%) ¹	Event Rate per 100 Participant- Years
ALT or AST increase, n (%)						
>3× to ≤5× ULN	21 (4.2)		11 (5.4)		8 (4.0)	
>5× to ≤8× ULN	8 (1.6)		2 (1.0)		1 (0.5)	
>8× ULN	3 (0.6)		3 (1.5)		2 (1.0)	
Elevated transaminase AEs, n (%)						
Any AE	36 (7.1)	16.5	22 (10.9)	42.9	8 (4.0)	13.0
Serious AEs	2 (0.4)	1.0	0	0	1 (0.5)	1.0
Leading to interruption	11 (2.2)	5.1	2 (1.0)	3.0	3 (1.5)	4.0
Leading to discontinuation	3 (0.6)	1.5	0	0	0	0

Studio OLE 445-105

Eventi avversi in $\geq 10\%$ dei pz

- Riaccutizzazioni respiratorie 25%
- Tosse 23%
- Faringodinia 14,6%
- Cefalea 13%
- ↑Escreato 12,5%
- Astenia 10%



8° FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA

studio OLE 445-104



Conclusioni:

- ELX/TEZA/IVA è sicuro e generalmente ben tollerato
- Non nuovi problemi sono emersi nello studio di estensione
- I miglioramenti riguardanti l'efficacia si sono mantenuti fino alla 36 settimana di trattamento
- I risultati della analisi "ad interim" supportano la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di ELX/TEZA/IVA in pz.> 12 anni con 1 o 2 mutazioni F508del

8° FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA

Pillole dal Registro Italiano Fibrosi Cistica

Sintesi dei dati RIFC per gli anni 2017-2018

	2017			2018		
	M	F	Totale	M	F	Totale
Pazienti inclusi nel RIFC con diagnosi di FC, n (%)	2882 (51.8)	2683 (48.2)	5565 (100.0)	2858 (51.5)	2688 (48.5)	5546 (100.0)
Età mediana dei pazienti (min - max), anni	22.1 (0.1 - 80.5)	20.7 (0.0 - 85.1)	21.4 (0.0 - 85.1)	22.0 (0.1 - 81.5)	20.5 (0.1 - 86.1)	21.3 (0.1 - 86.1)
Età alla diagnosi Mediana (min - max), mesi	4.7 (0.0 - 889.8)	3.7 (0.0 - 867.1)	4.2 (0.0 - 889.8)	4.2 (0.0 - 889.8)	3.4 (0.0 - 931.4)	3.8 (0.0 - 931.4)
Pazienti di età ≥18 anni, n (%)	1696 (58.8)	1484 (55.3)	3180 (57.1)	1701 (59.5)	1500 (55.8)	3201 (57.7)
Pazienti con almeno una mutazione [delta]F508 su un allele	1921 (66.8)	1820 (68.0)	3741 (67.4)	1941 (68.0)	1838 (68.6)	3779 (68.3)
Nuove diagnosi, n (%)	86 (2.98)	76 (2.83)	162 (2.91)	62 (2.2)	81 (3.0)	143 (2.6)
Età mediana alla diagnosi (min - max), mesi	1.9 (0.0 - 723.6)	2.0 (0.0 - 773.6)	2.0 (0.0 - 773.6)	5.0 (0.0 - 609.6)	2.4 (0.0 - 820.4)	3.0 (0.0 - 820.4)
Pazienti deceduti, n (%)	20 (0.69)	31 (1.15)	51 (0.92)	20 (0.36)	18 (0.32)	38 (0.68)
Età mediana al decesso (min - max), anni	40.8 (9.5 - 74.3)	32.5 (8.5 - 61.3)	34.7 (8.5 - 74.3)	36.8 (21.0 - 68.7)	31.6 (12.8 - 57.2)	33.2 (12.8 - 68.7)
Età mediana al decesso esclusi i pazienti trapiantati (min - max), anni	38.0 (17.5 - 74.3)	33.4 (8.5 - 61.3)	33.9 (8.5 - 74.3)	31.0 (21.0 - 68.7)	36.0 (19.6 - 57.2)	35.8 (19.6 - 68.7)
Pazienti con patologie correlate a CFTR, n (%)	87 (0.88)	86 (0.90)	173 (0.89)	151 (2.12)	134 (2.47)	285 (2.29)

IN GENERALE DALLE ANALISI DEI DATI 2010-16

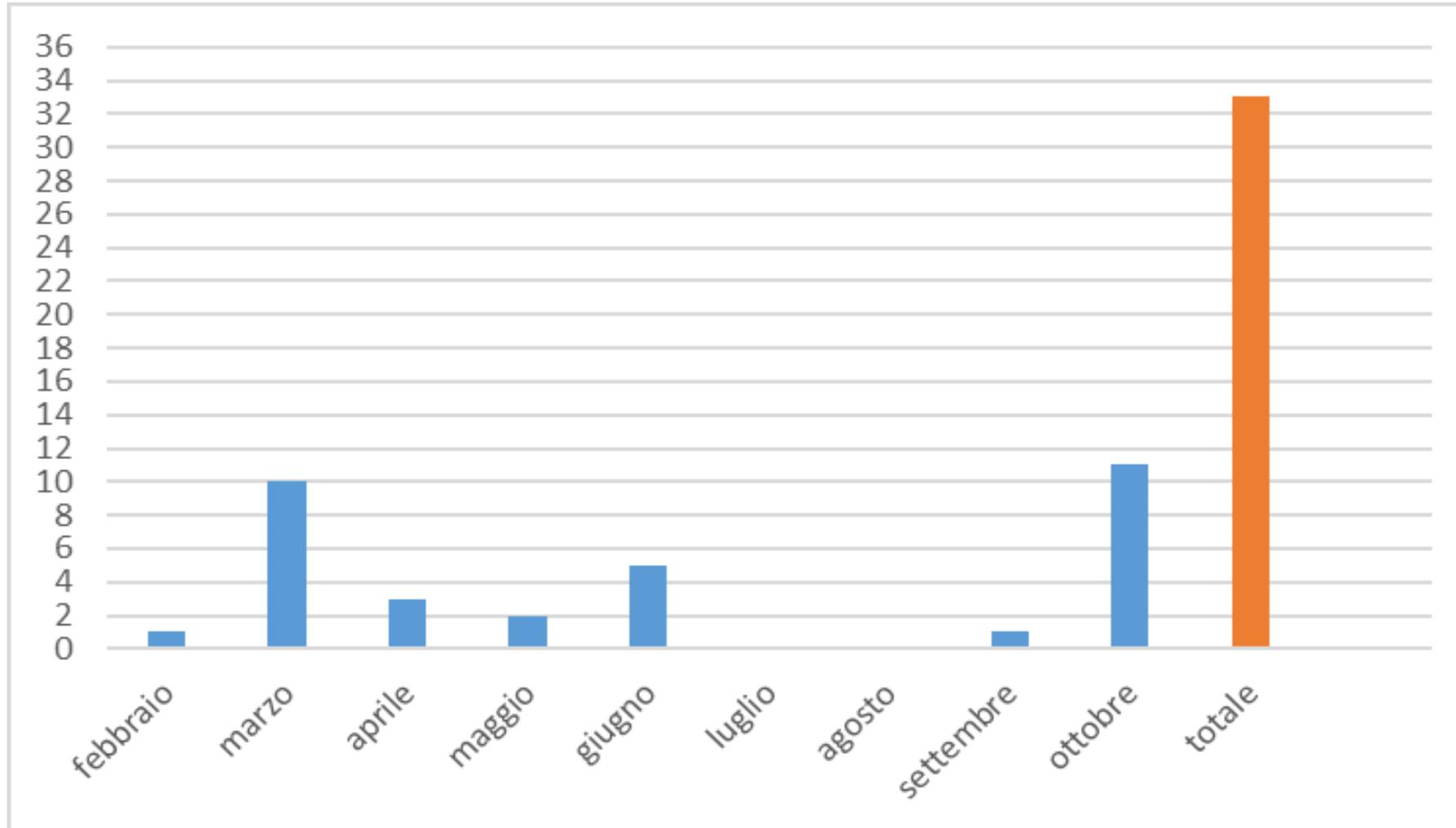
- Migliora la qualità dei dati nel periodo 2010-2018
- Ridotta percentuale di dati mancanti ???
- Aumenta il numero dei pazienti inclusi nel RIFC dal 2010 (4.159) al 2018 (5.546) (**+1387 pazienti**)
- Mancanza dati da parte della Regione Sardegna (pronta a partire e bloccata a causa dell'emergenza sanitaria)

IN GENERALE DALLE ANALISI DEI DATI 2010-16

- Continua l'aumento dell'età mediana dei pazienti FC (da **17** anni nel **2010** a **21** anni del 2016 a **21,4** del 2017 e **21,3** nel **2018**)
- Aumenta la prevalenza dei pazienti adulti (nel 2018 è **57.7%**)
- Diminuisce ancora l'età mediana alla diagnosi rispetto agli anni precedenti (da **4,2** nel 2017 a **3,8** mesi nel 2018)
- Aumenta l'età mediana al decesso (esclusi i pazienti trapiantati) (da **33,9** nel 2017 a **35,4** nel 2018)

Pazienti FC SARS-CoV2 positivi

Covid-19



Distribuzione geografica per centro dei pazienti

I 33 pazienti positivi a infezione da SARS-Cov-2 afferivano ad un totale di 14 centri di riferimento e supporto per la FC

- 7 centri (N pazienti = 16) nel Nord Italia (Liguria, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige, Veneto)
- 2 centro (N pazienti = 6) nel Centro Italia (Marche, Toscana e Umbria);
- 5 centri (N pazienti = 11) nel Sud Italia (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Molise, Puglia, Sardegna, Sicilia).

NB. Nel solo mese di ottobre 4 nuovi centri ci hanno segnalato la presenza di nuovi casi

8^o FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA

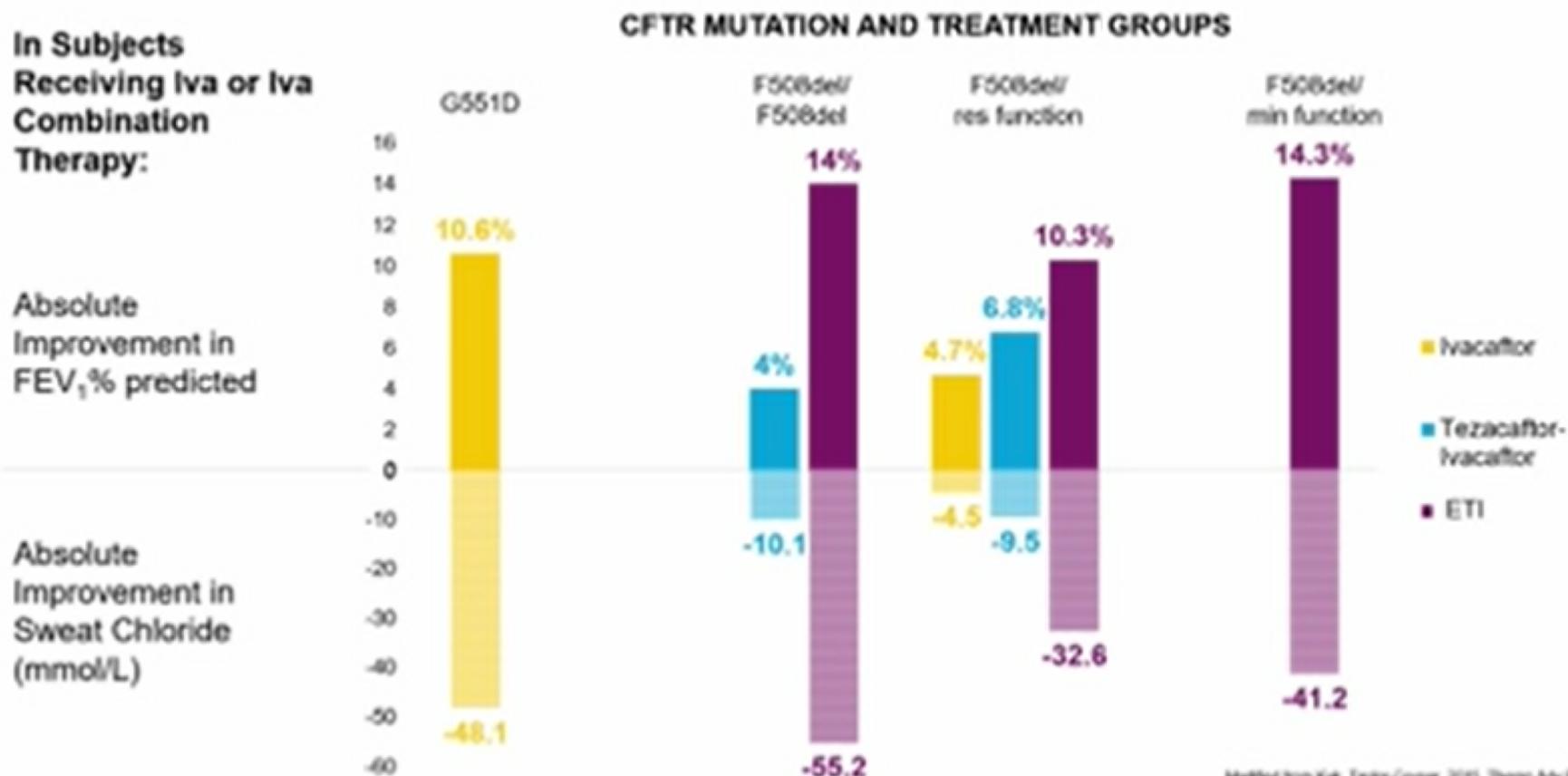
Pillole dalla NACFC 2020

Obiettivi della ricerca nella FC

- La ricerca ha consentito di produrre nuovi farmaci modulatori della CFTR:
- IVACAFTOR
- LUMACAFTOR/IVACAFTOR
- TEZACAFTOR/IVACAFTOR
- ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR

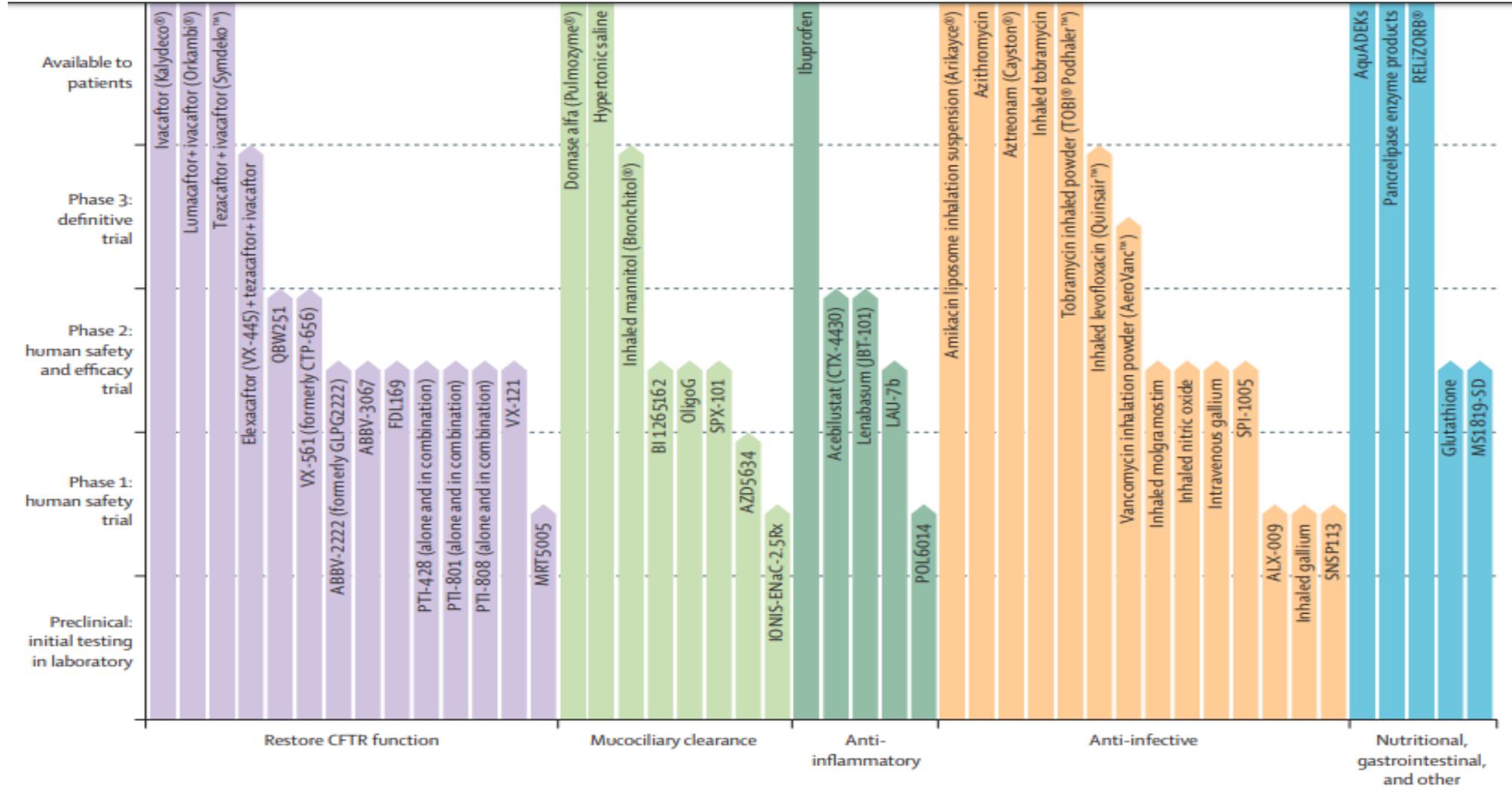
Questi sono attivi su circa il 70% dei pazienti italiani con mutazioni RF, F508del , ma circa il 30% dei pz ancora non ha una terapia efficace

WHAT IS HIGHLY EFFECTIVE MODULATOR TREATMENT (HEMT)?





8° FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA





8° FORUM ITALIANO sulla FIBROSI CISTICA

Diverging CF populations across Europe based on differences in reimbursement of CFTR modulators



Kalydeco



Orkambi



Symkevi

Impatto dei modulatori a lungo termine

Occorre valutare nel tempo:

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

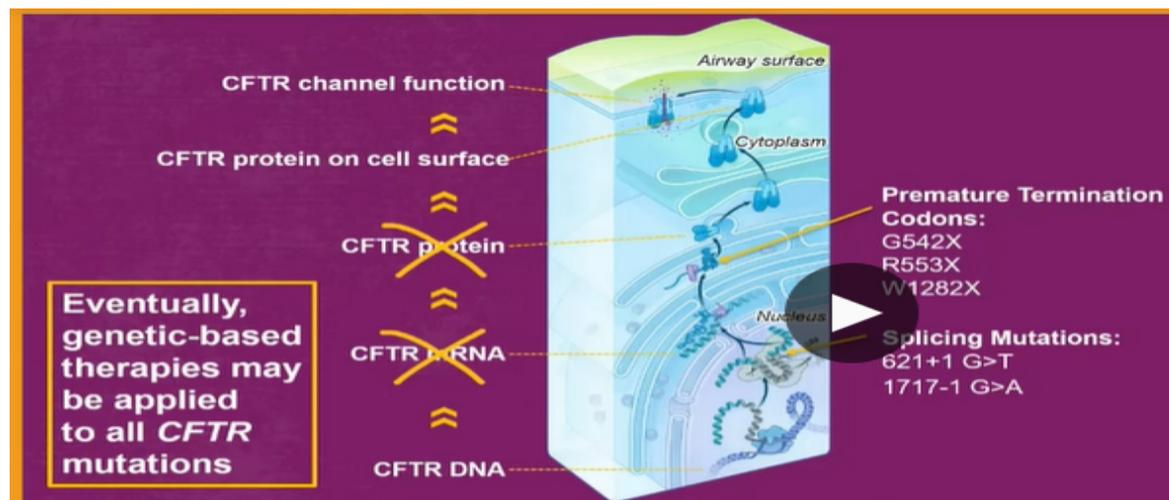
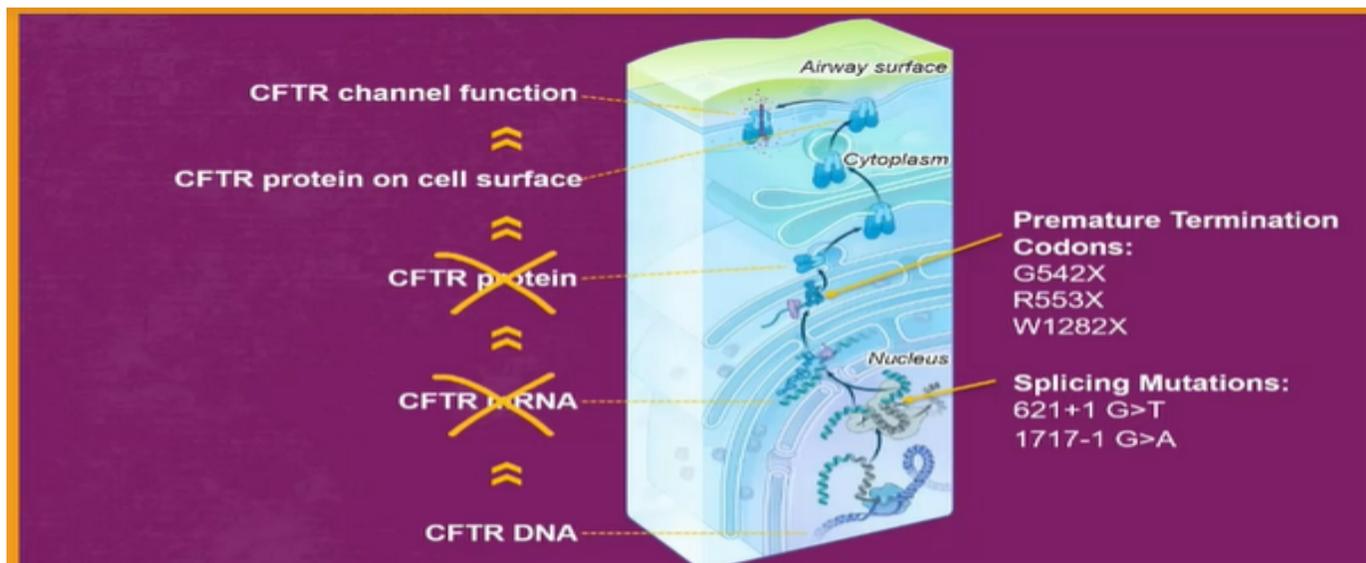
NextGen Gene Therapeutics to Treat All People with CF

- I modulatori possono dare beneficio ad una alta percentuale di pazienti FC.

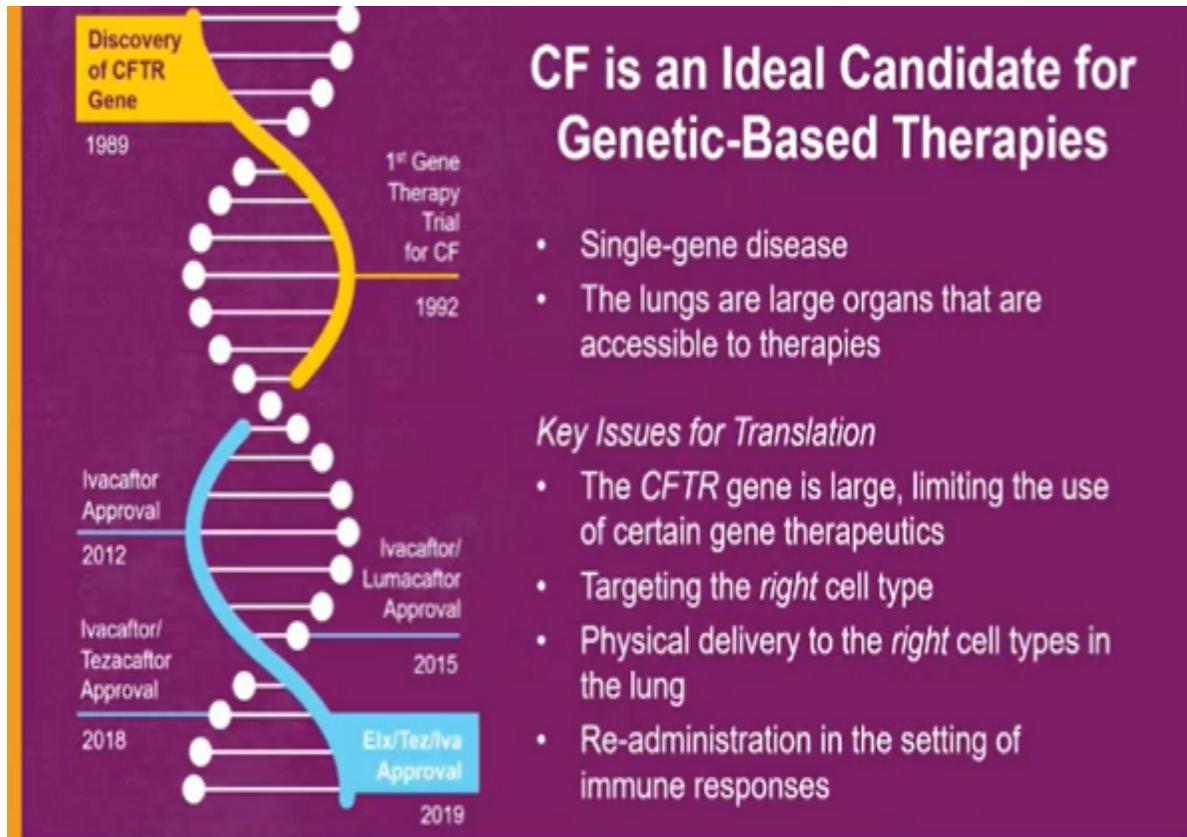
ma

- L'obiettivo futuro è quello di una terapia efficace per tutti i pazienti specialmente per i “non responders” ai modulatori

Obiettivi della ricerca nella FC

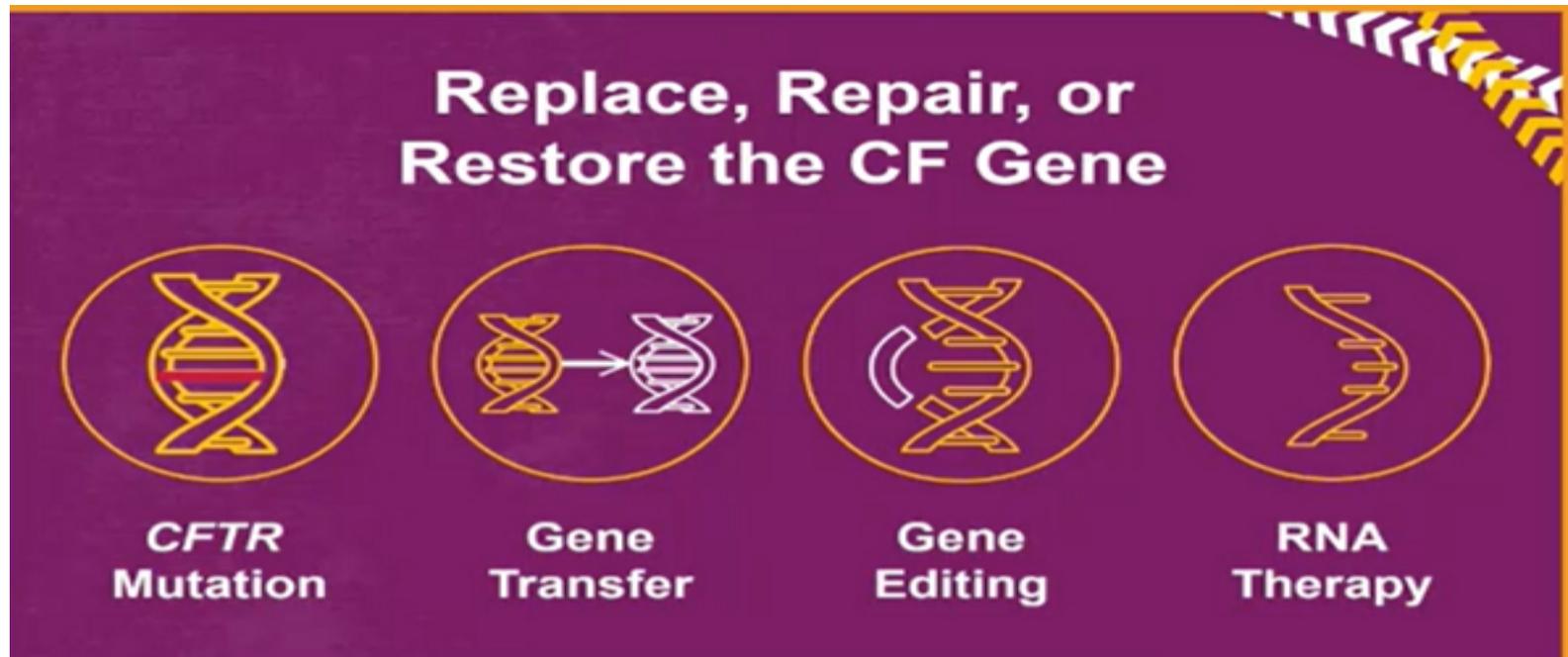


NextGen Gene Therapeutics to Treat All People with CF



- La FC è una candidata ideale per la terapia genetica
- E' una malattia monogenica
- I polmoni sono organi accessibili alle terapie
- Problemi chiave:
- Il gene CFTR è grande e quindi limita l'uso di terapie genetiche certe
- Mirare i tipi giusti di cellule
- Colpire i tipi giusti cellule
- Risomministrazione nel contesto della risposta immunitaria

Obiettivi della ricerca nella FC



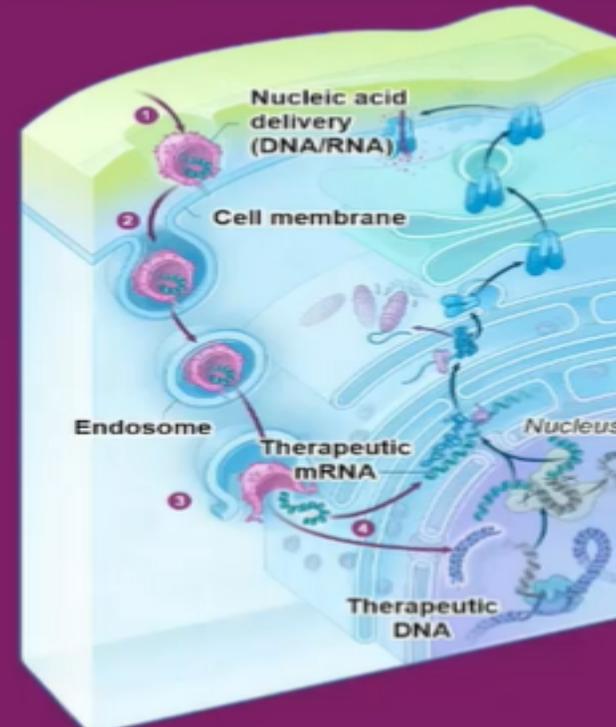
Obiettivi della ricerca nella FC

mRNA delivery:

- Delivery (nonviral) into cytoplasm
- mRNA translated into CFTR protein
- mRNA short-lived, requiring repeated delivery

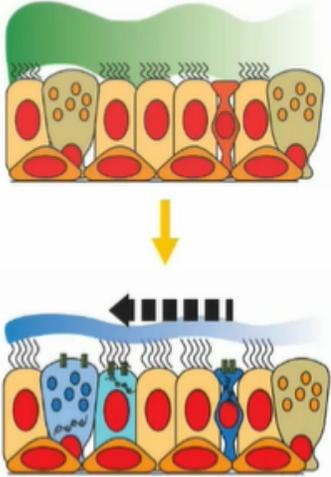
Gene (DNA) delivery:

- Delivery (viral or nonviral) into nucleus
- DNA transcribed into mRNA, translated into CFTR protein
- Stability of DNA depends on vector used, whether integrated into chromosomal DNA, frequency of cell division



Obiettivi della ricerca nella FC

Trasferimento di mRNA



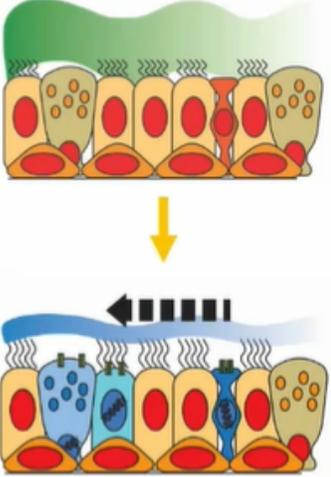
mRNA delivery

- Restores CFTR protein irrespective of mutation.
- Since mRNA has a limited half-life in the cell, restoration of CFTR protein will last only so long; also, airway cells will slough off with aging/injury. Will need to re-administer.
- Desire delivery to ionocytes/secretory cells, perhaps to ciliated cells. Do not require delivery to basal cells.
- Level of CFTR protein is unlikely to be regulated in its normal cell-type specific pattern.

- Ripristinare/recuperare la proteina CFTR indipendentemente dalla mutazione
- Avendo mRNA una emivita limitata nella cellula, il recupero della proteina CFTR sarà limitato e così occorrerà somministrarlo ripetutamente

Obiettivi della ricerca nella FC

Rilascio/trasferimento gene CFTR



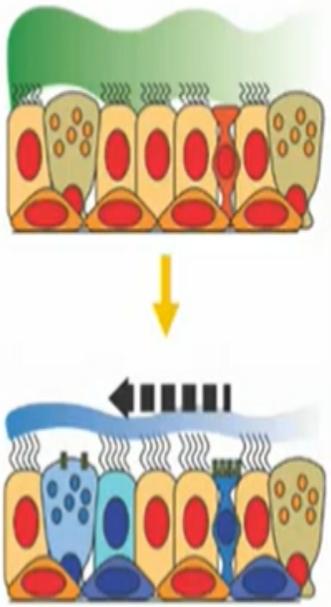
Gene delivery

- Restores CFTR protein irrespective of mutation.
- *CFTR* DNA delivered via certain vectors (e.g., AAV, nonviral) will not be integrated into the chromosomal DNA.
- *CFTR* DNA delivered via integrating vectors (e.g., lentivirus) will be integrated into chromosomal DNA. Long-term benefit would require delivery to basal cells.
- Level of CFTR protein is unlikely to be regulated in its normal cell-type specific manner.

- Il recupero della proteina CFTR è indipendente dalla mutazione
- Il CFTR DNA trasferito per mezzo di vettori certi(AAV,non virali) non si integrerà nel DNA cromosomiale
- Il CFTR DNA trasferito con vettori integranti si integrerà nel DNA cromosomiale

Obiettivi della ricerca nella FC

Correzione del Gene



Gene editing

- Editing may be performed in either a mutation-specific or mutation-independent manner.
- Level of CFTR protein is regulated in its normal cell-type specific manner.
- Editing of basal cells may result in long-term correction of basal cells and their progeny.
- Editing of basal cells may be possible via targeting of basal cell-specific surface proteins.
- Delivery to the basal cell layer may require transient depletion of secretory/ciliated cells.

- la modifica può essere eseguita in modo specifico per mutazione o indipendente dalla mutazione
- Il livello della proteina CFTR è regolato in modo specifico per il tipo di cellula
- La correzione delle cellule basali può determinare una correzione a lungo termine di esse e della loro progenie

Modelli cellulari per theratyping

- Cellule Bronchiali (espianti polmonari in corso di trapianti) ma difficilmente di genotipi rari)
- Cellule nasali (brushing nasale)
- Organoidi intestinali
- Tutti fondamentali per studiare il tipo di difetto genetico e saggiare l'attività di nuovi farmaci