Nuovi farmaci

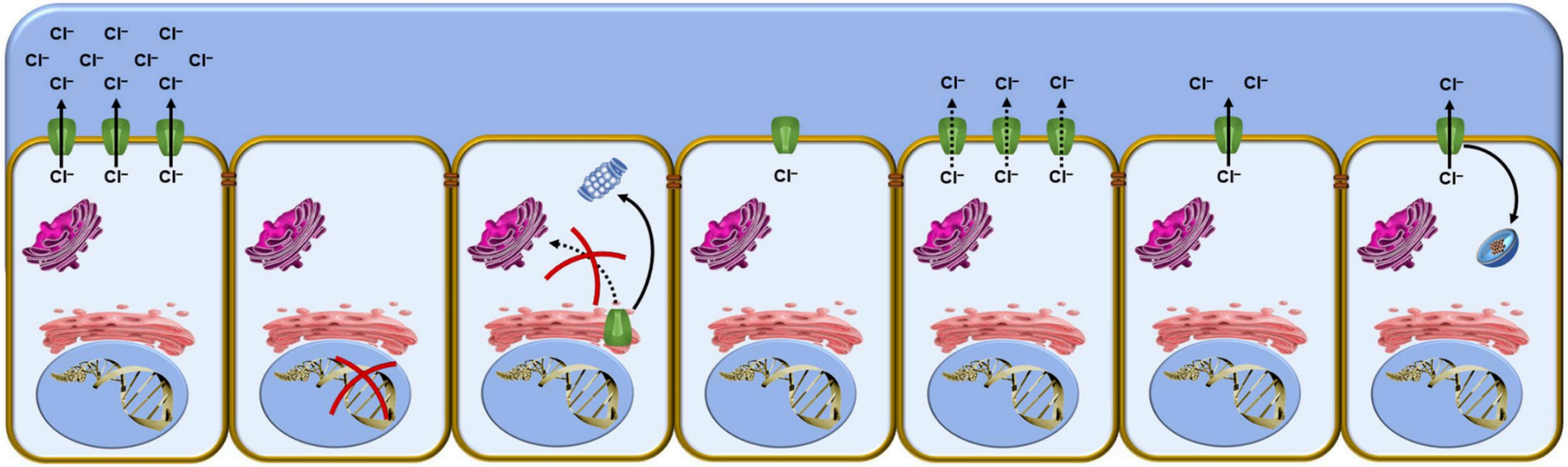
Dott. Vincenzo Carnovale

AOU Federico II, Napoli

Centro di Fibrosi Cistica dell'Adulto

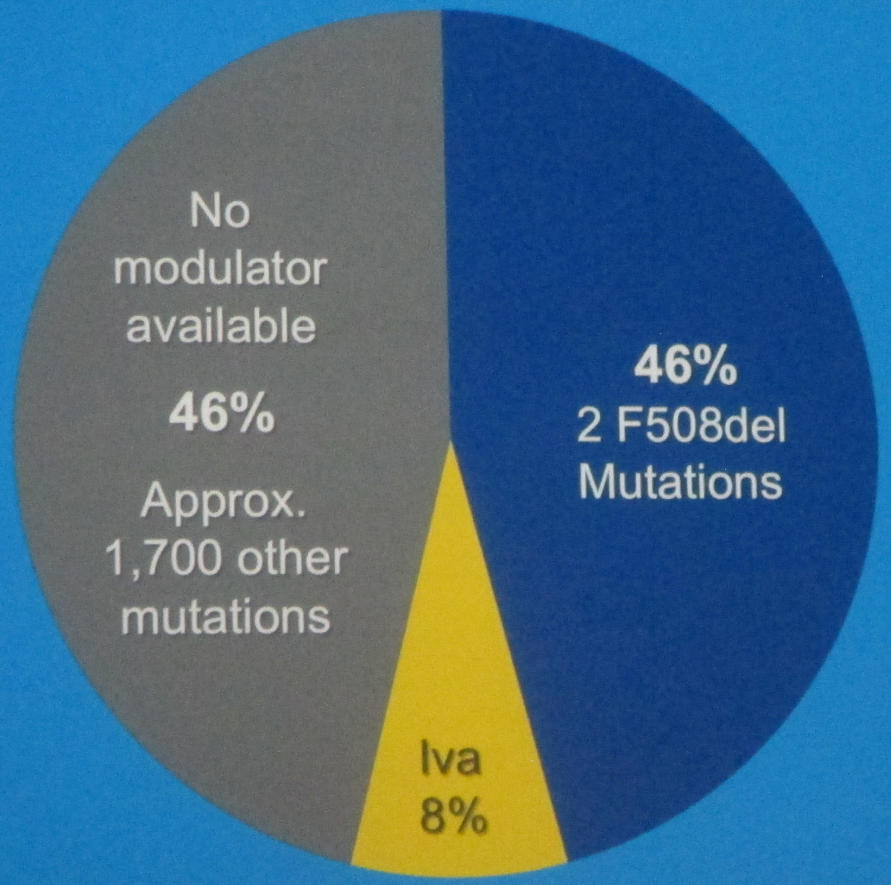
6 Classi di Mutazioni CFTR

2023 mutazioni note



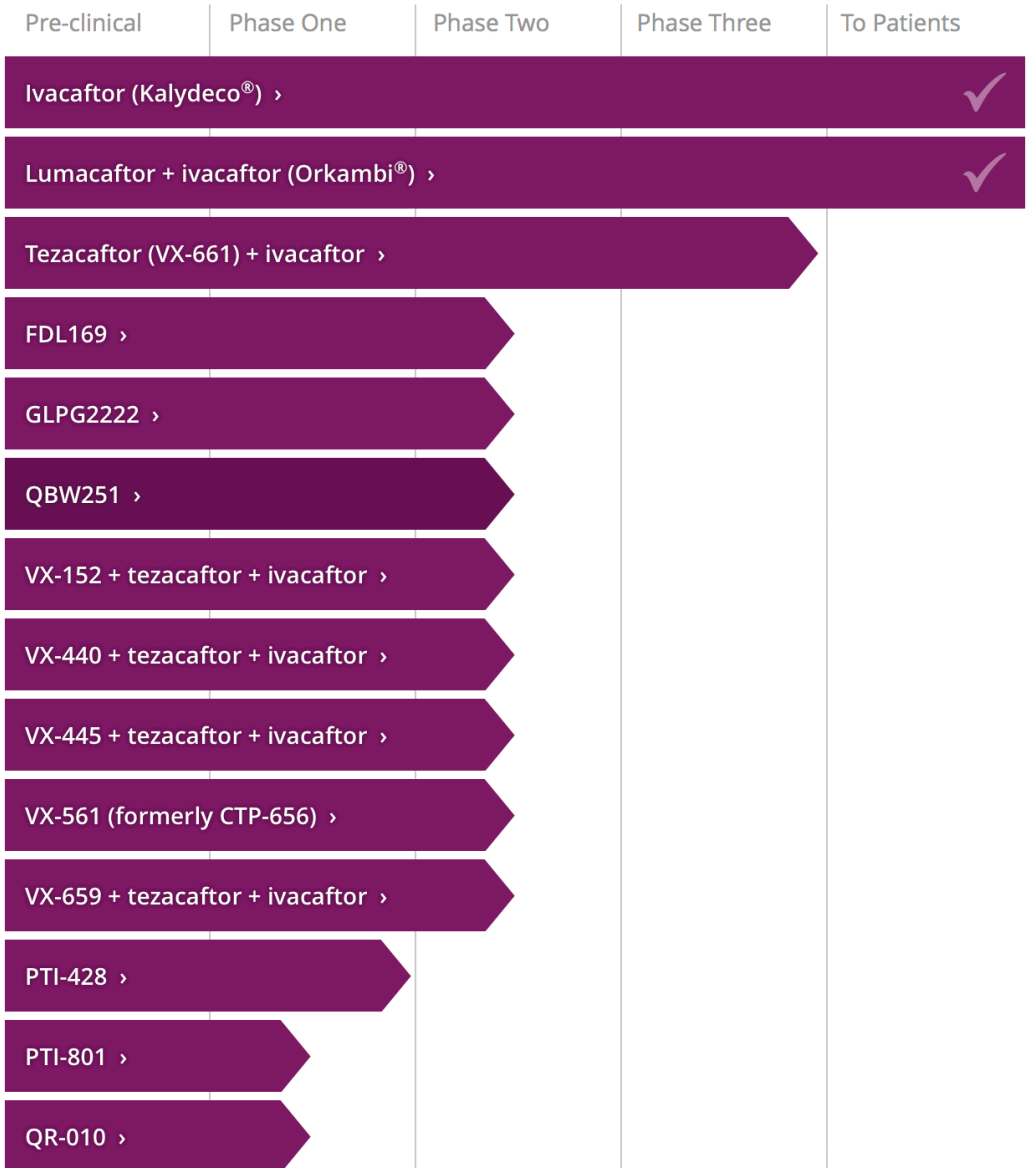
wt-CFTR	I	II	III	IV	V	VI
Defect types	**No protein**	**No traffic**	**No function**	**Less function**	**Less protein**	**Less stable**
Mutation examples	G542X R553X W1282X	G85E ΔI507 **ΔF508** N1303K	V520F S549R G551D	R117H R334W S1235R	A455E 1680-886A>G 2657+5G>A	**rΔF508** Q1412X
Required approaches	Rescue protein synthesis	Correct protein folding	Restore channel conductance	Restore channel conductance	Maturation / Correct misplicing	Promote protein stability

CFTR Modulators at the End of 2016



- LUMACAFTOR/IVACAFTOR
  Two F508del mutations
- IVACAFTOR ALONE
  G551D, other gating, R117H
- NO MODULATOR AVAILABLE

MODULATORI DELLA CFTR



Pipeline CF Foundation

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

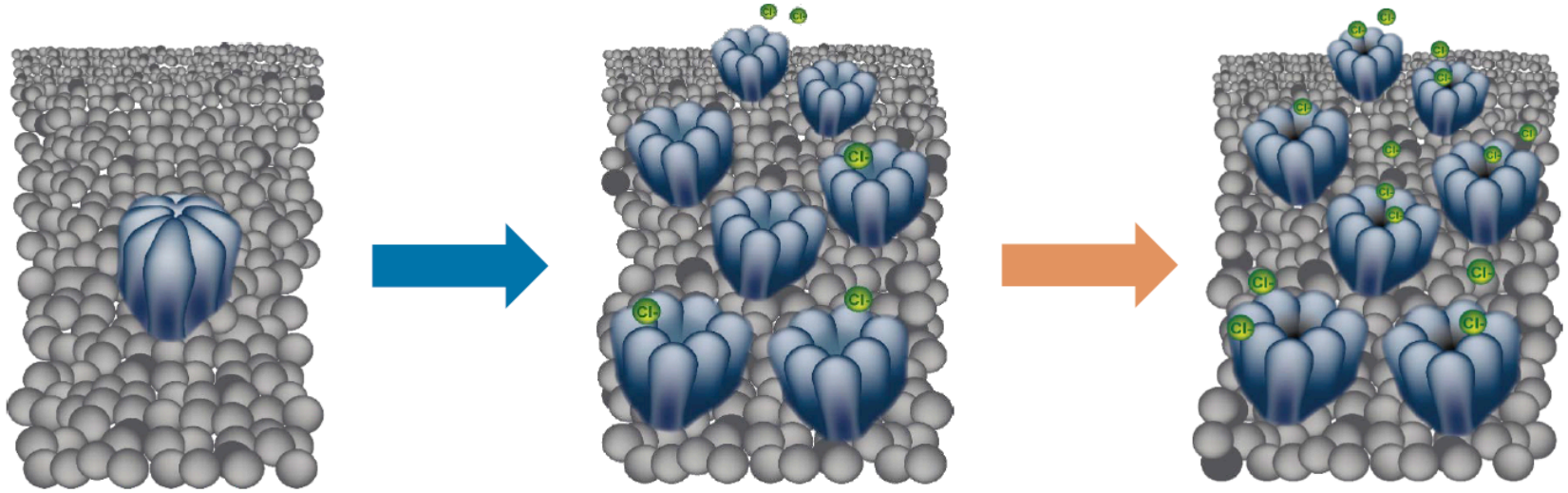
Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del

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, an Investigational CFTR Modulator Therapy

TEZ (a CFTR corrector) increases delivery of CFTR to the cell surface

IVA (a CFTR potentiator) increases the channel-open probability of CFTR

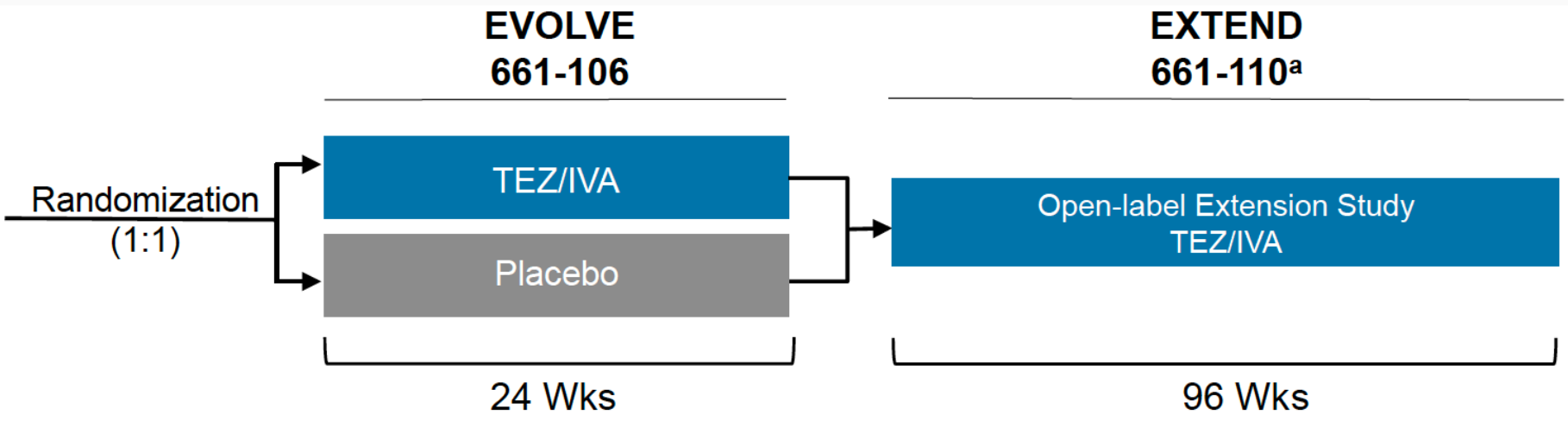


- TEZ/IVA was safe and significantly improved lung function in patients homozygous for *F508del-CFTR* in a previous Phase 2 trial[1]
- TEZ/IVA has no effect on major CYP450 function *in vitro* and has a low risk of drug-drug interactions[2]

CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CYP450, cytochrome P450; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor.

1. Donaldson SH, et al. *Am J Resp Crit Care Med.* 2017 Sep 20 [Epub ahead of print]; 2. Van Goor F, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(suppl 45):S274.

EVOLVE: Phase 3 Placebo-controlled Trial in *F508del/F508del*



- Aged ≥12 years; $ppFEV_1$ ≥40 to ≤90 at screening
- TEZ/IVA dose (TEZ 100 mg qd; IVA 150 mg q12h)
- Patients maintained standard of care while on treatment

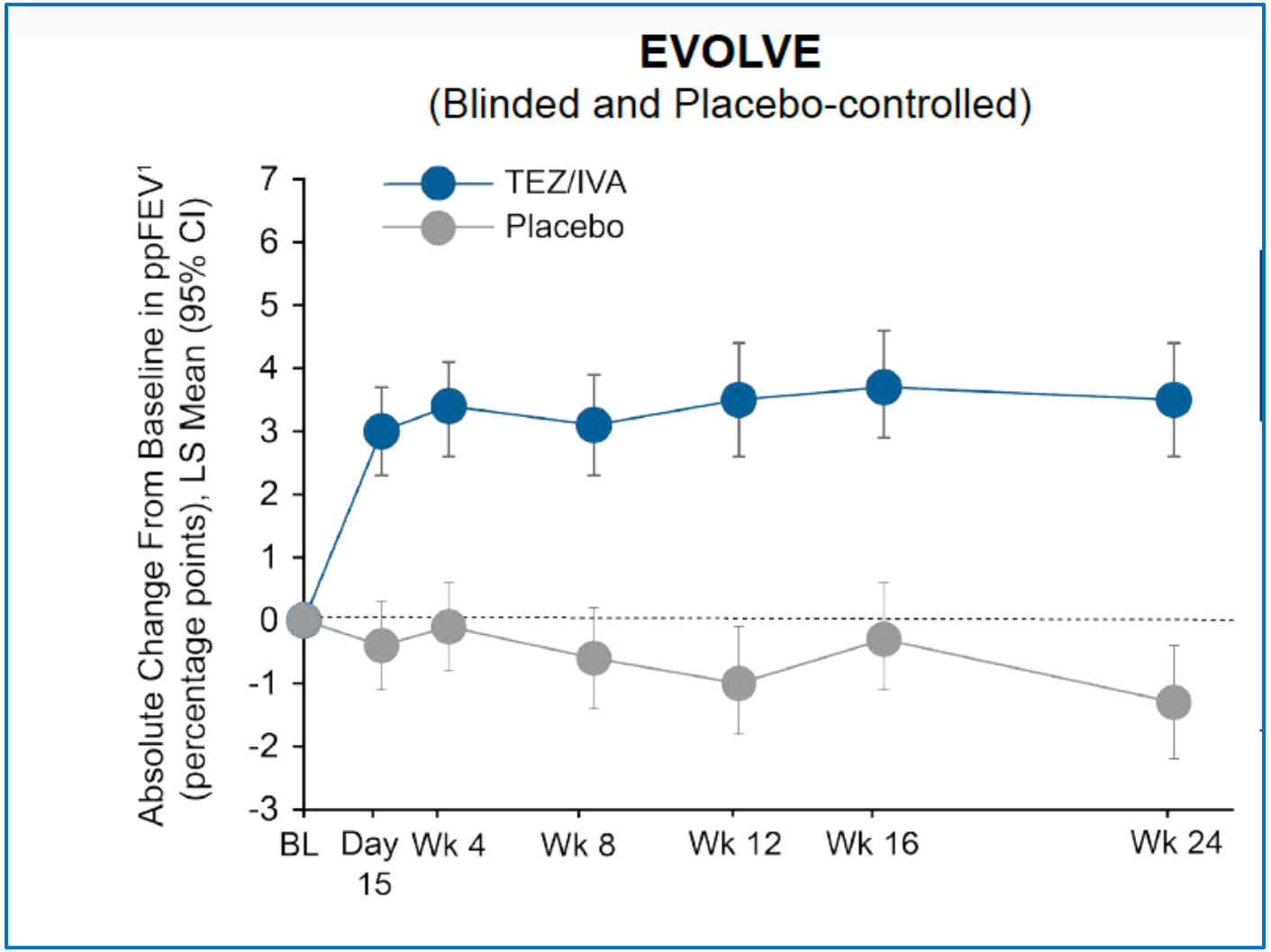
[a]NCT02565914.
$ppFEV_1$, percent predicted forced expiratory volume in 1 second; q12h, every 12 hours; qd, once daily; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor.

EVOLVE: Endpoints and Testing Hierarchy

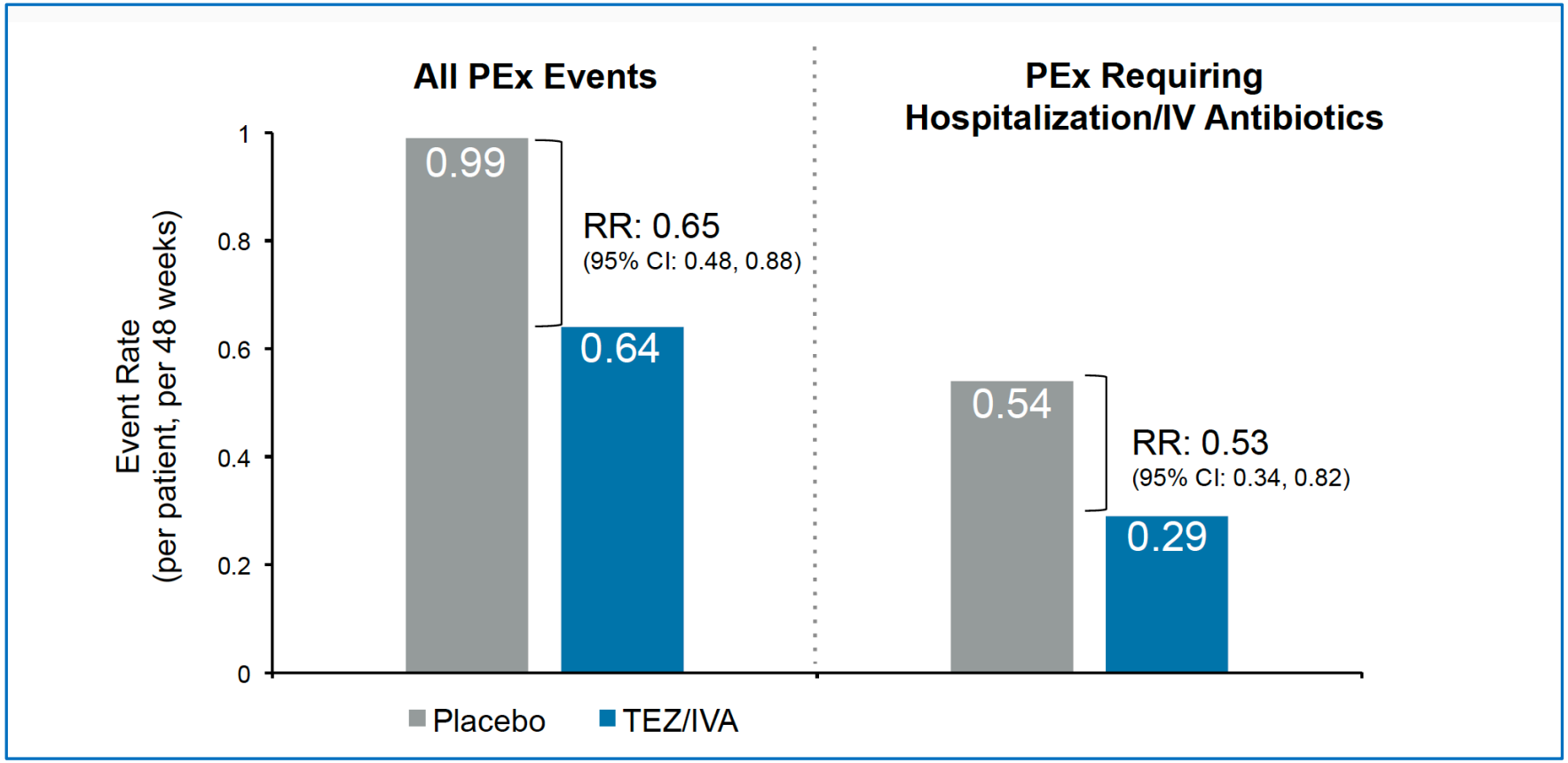
- **Primary**
  - Absolute change in $ppFEV_1$ from baseline through week 24
- **Key secondary**
  - Relative change in $ppFEV_1$ through week 24
  - Number of PEx through week 24
  - Absolute change in BMI at week 24
  - Absolute change in CFQ-R respiratory domain score through week 24
- **Other secondary**
  - Safety
  - Time to first PEx
  - Absolute change in sweat chloride through week 24

Primary and key secondary endpoints followed a fixed sequence testing procedure to control the overall type I error

EVOLVE: FEV1

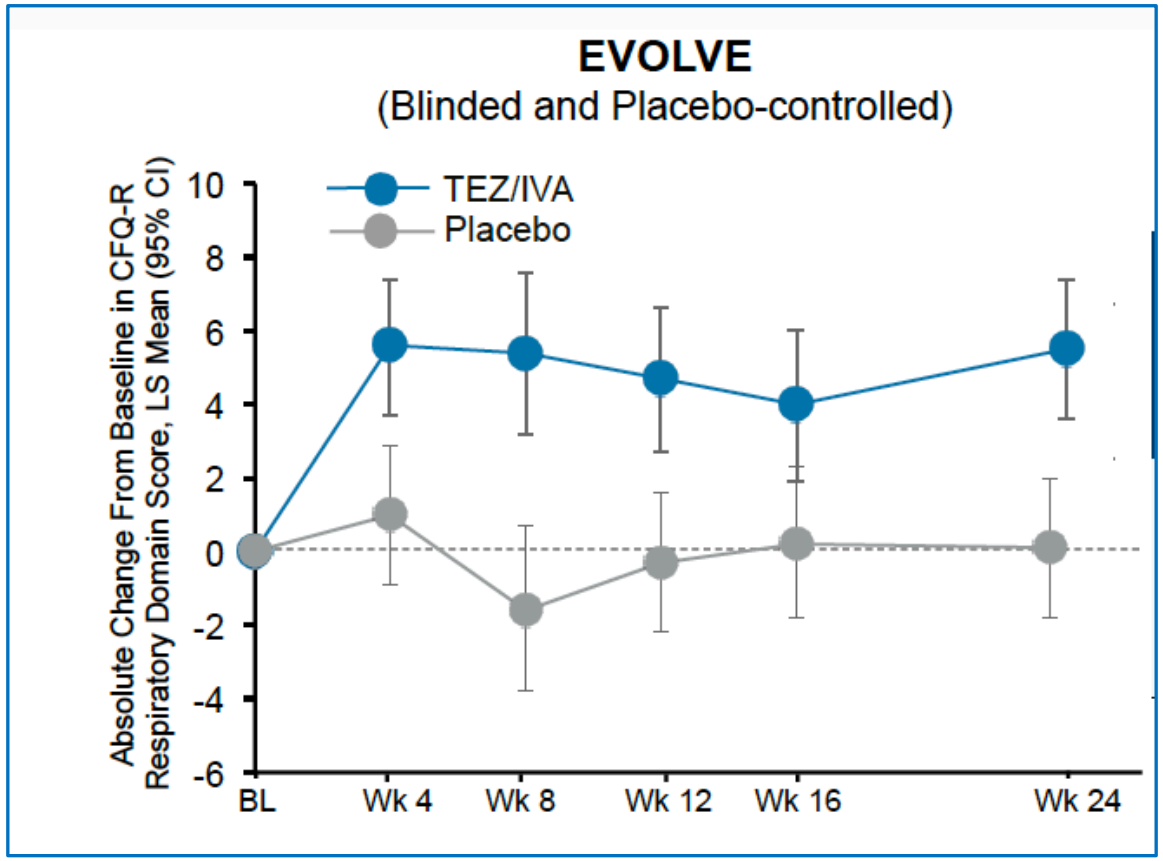

EVOLVE
(Blinded and Placebo-controlled)
TEZ/IVA
Placebo
Absolute Change From Baseline in ppFEV1
(percentage points), LS Mean (95% CI)
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
BL
Day 15
Wk 4
Wk 8
Wk 12
Wk 16
Wk 24

EVOLVE: Esacerbazioni polmonari e ospedalizzazioni

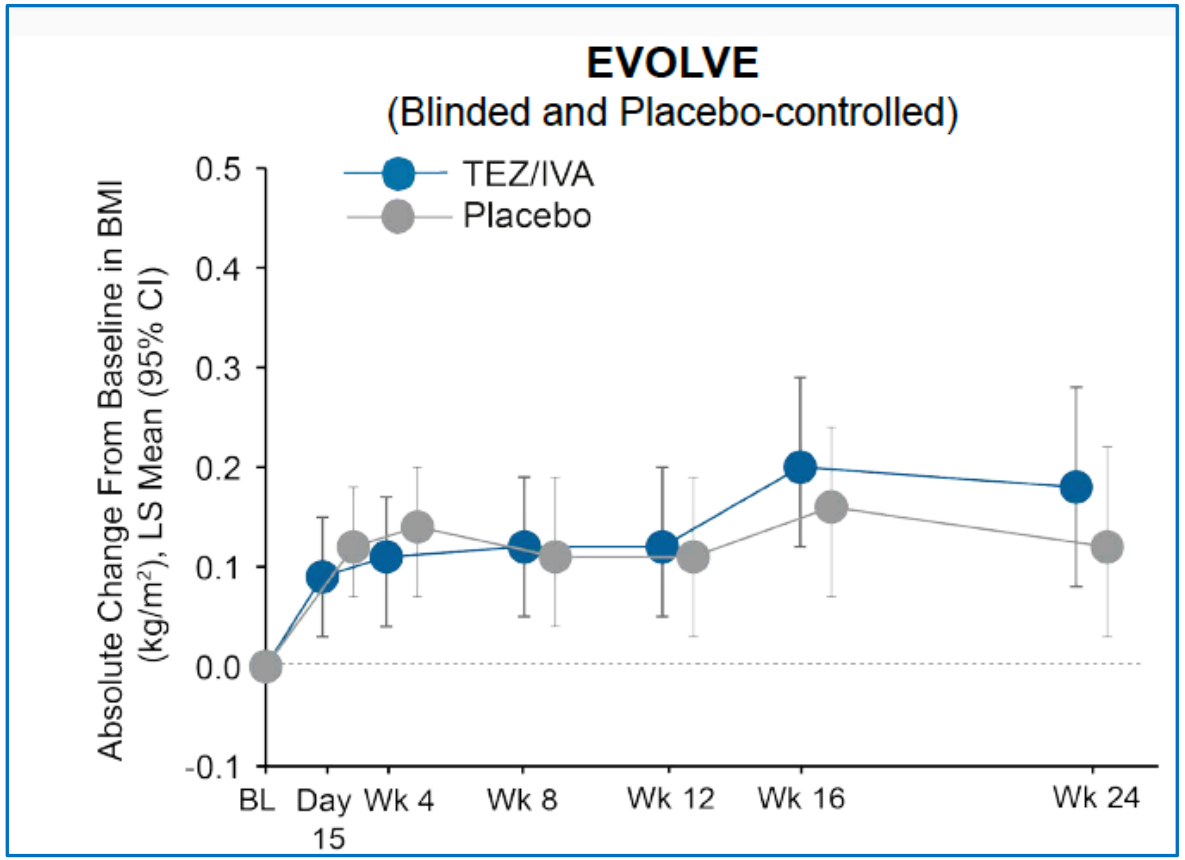


I pazienti in trattamento con tezacaftor-ivacaftor hanno avuto una riduzione del 35% del numero di esacerbazioni polmonari

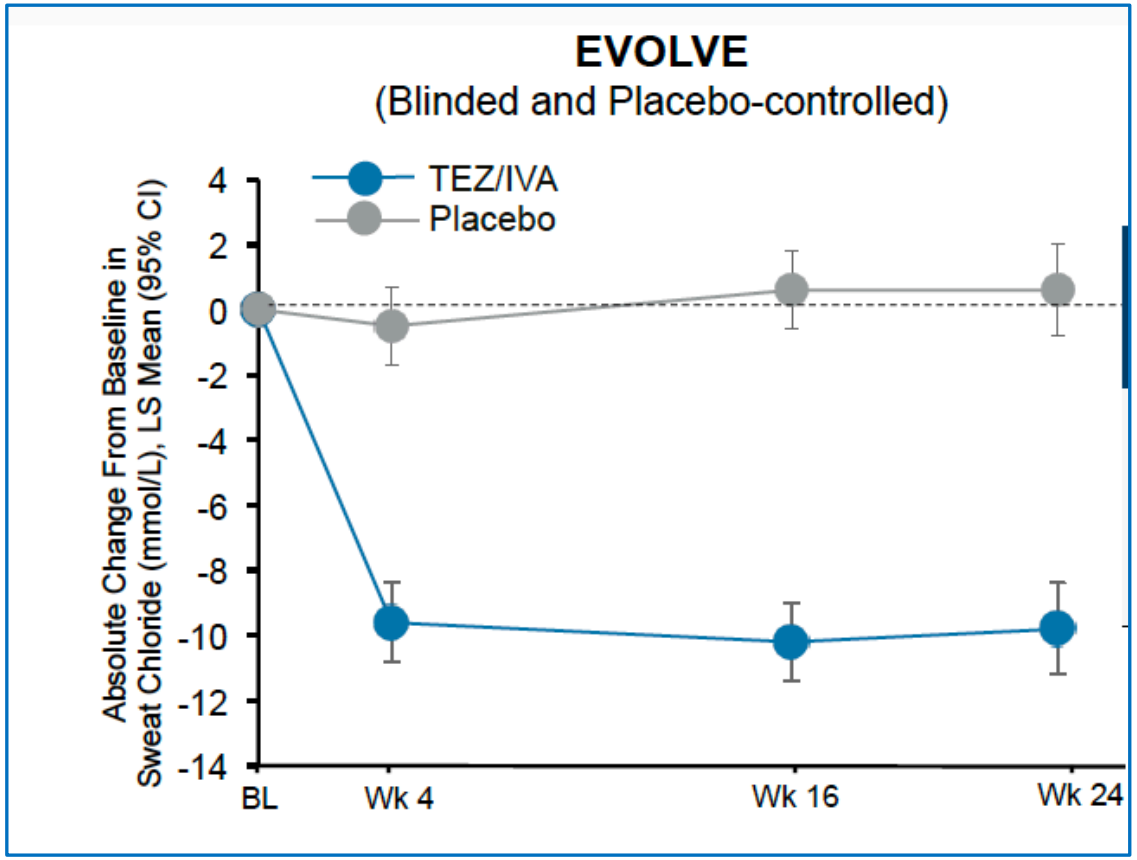
EVOLVE: CFQ-R


EVOLVE
(Blinded and Placebo-controlled)
Absolute Change From Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score, LS Mean (95% CI)
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
TEZ/IVA
Placebo
BL
Wk 4
Wk 8
Wk 12
Wk 16
Wk 24

EVOLVE: BMI


EVOLVE
(Blinded and Placebo-controlled)
TEZ/IVA
Placebo
Absolute Change From Baseline in BMI
(kg/m²), LS Mean (95% CI)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
BL
Day 15
Wk 4
Wk 8
Wk 12
Wk 16
Wk 24

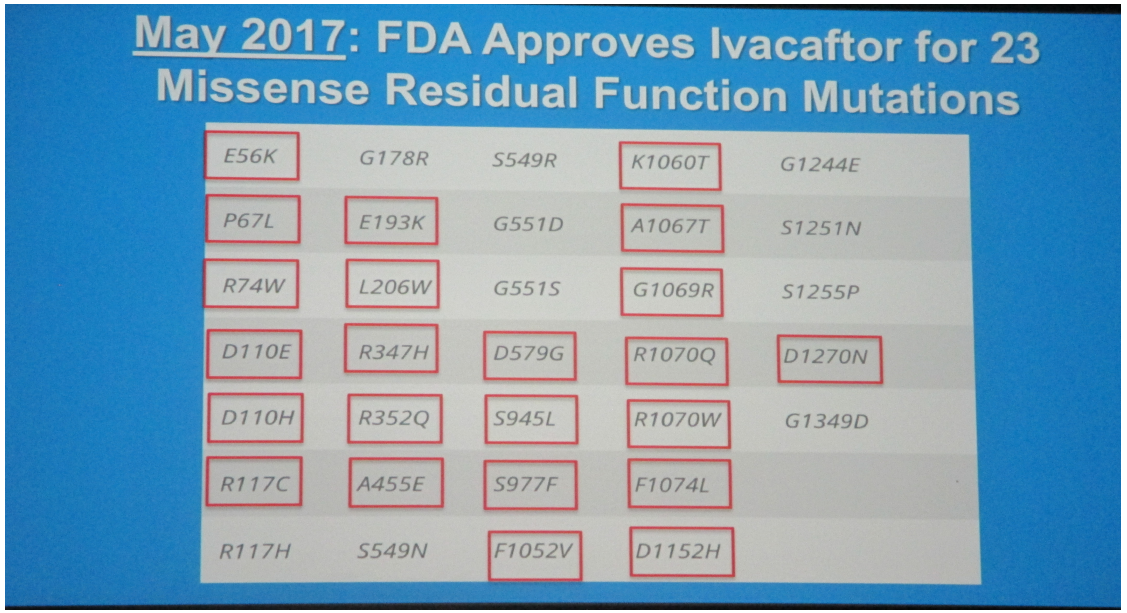
EVOLVE: Cloro sudorale

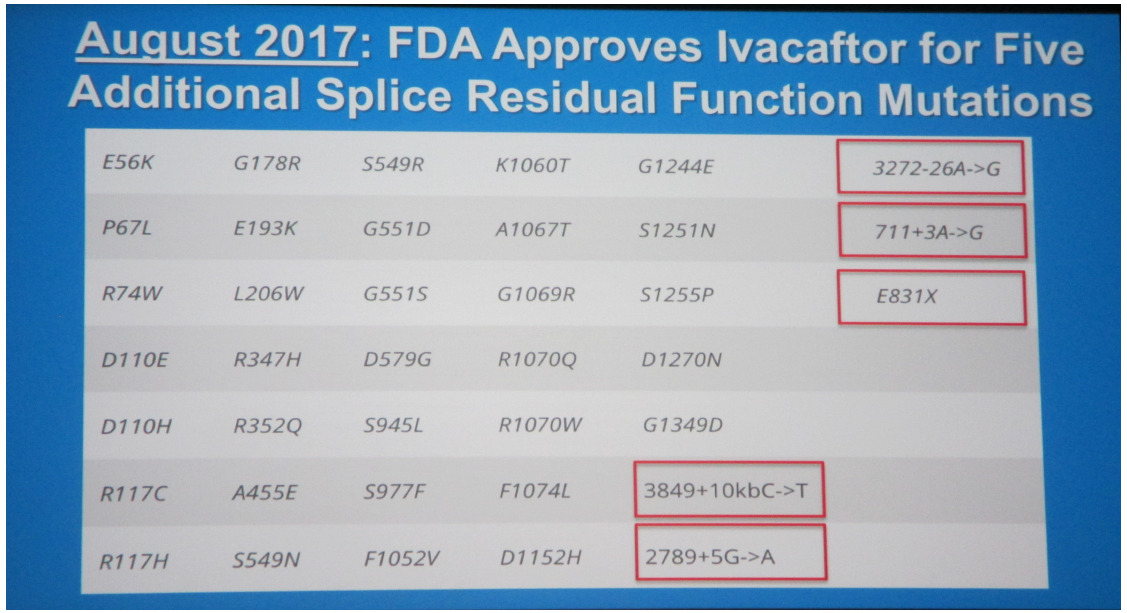


EVOLVE: Conclusioni

- Effetto statisticamente e clinicamente significativo su ppFEV1 del trattamento TEZ / IVA fino alla settimana 24;
- Riduzione statisticamente significativa (35%) in PEx con TEZ / IVA;
- Il TEZ / IVA è stato generalmente sicuro e ben tollerato in questo studio cardine
- Nello studio di fase 3, non si è evidenziato nessun aumento degli eventi avversi respiratori nel braccio di trattamento attivo rispetto al braccio placebo;
- TEZ / IVA ha un profilo di interazione farmaco-farmaco favorevole, non inibendo o inducendo gli enzimi CYP450.

Trattamento delle mutazioni con funzione residua





THERATYPING: testare in laboratorio l'effetto che il farmaco può avere su cellule di soggetti con specifiche mutazioni. FDA ha deciso che questa prova è valida per dimostrare l'efficacia del farmaco.

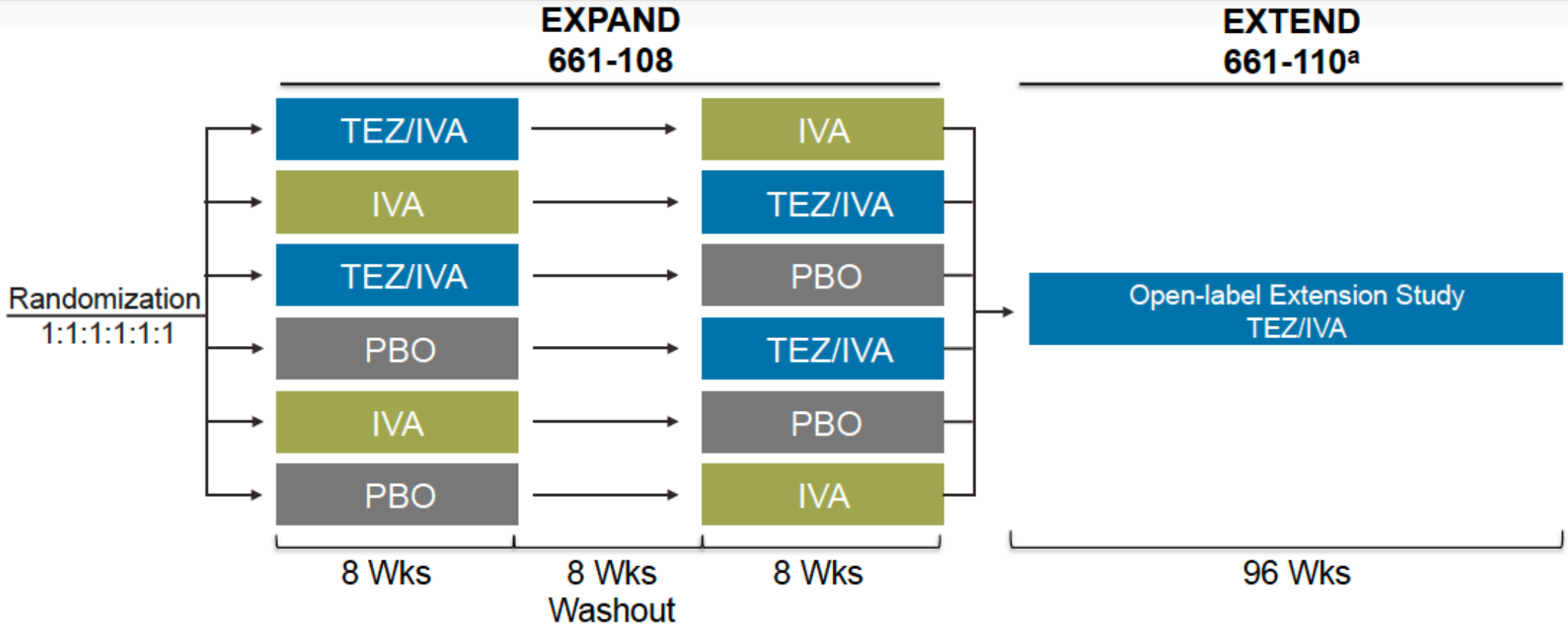
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis

Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Cori Daines, M.D., Felix C. Ringshausen, M.D., Eitan Kerem, M.D., John Wilson, F.R.A.C.P., Ph.D., Elizabeth Tullis, M.D., Nitin Nair, Ph.D., Christopher Simard, M.D., Linda Han, M.D., M.P.H., Edward P. Ingenito, M.D., Charlotte McKee, M.D., Julie Lekstrom-Himes, M.D., and Jane C. Davies, M.D., M.B., Ch.B.

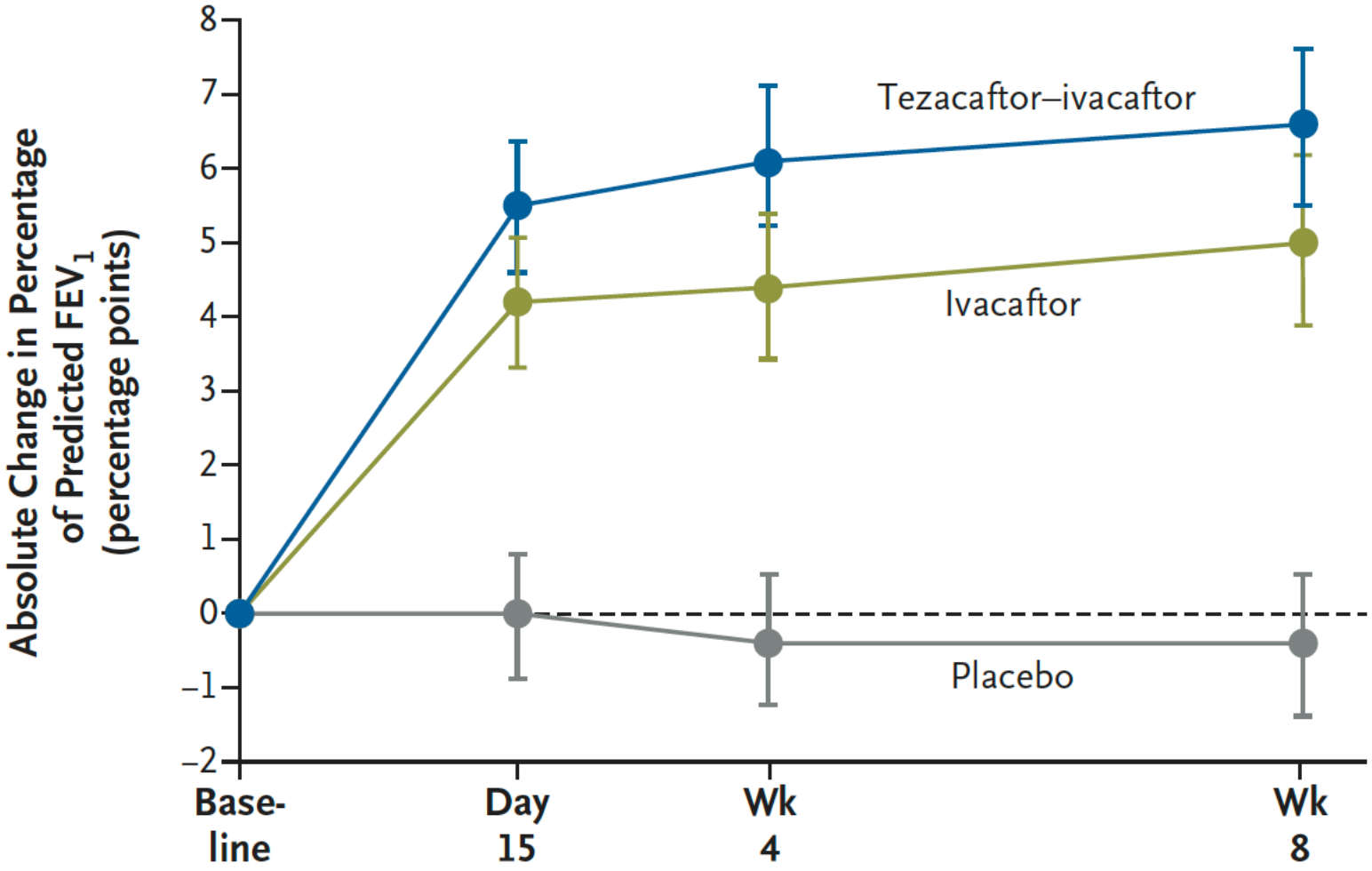
EXPAND: Phase 3 Placebo-controlled Trial in *F508del/RF*



- Aged ≥12 years; $ppFEV_1$ ≥40 to ≤90 at screening
- Patients maintained standard of care during treatment
- TEZ/IVA dose (TEZ 100 mg qd; IVA 150 mg q12h)
- IVA dose (IVA 150 mg q12h)

[a]661-110 (NCT02565914). IVA, ivacaftor; PBO, placebo; qd, once daily; q12h, every 12 hours; RF, residual function; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor.

EXPAND: FEV1


Absolute Change in Percentage of Predicted FEV1 (percentage points)
8
7
6
5
4
3
2
1
0
–1
–2
Tezacaftor–ivacaftor
Ivacaftor
Placebo
Base-line
Day 15
Wk 4
Wk 8

CONCLUSIONI

- Sostanziale, rapido e sostenuto aumento nel ppFEV1 con TEZ/IVA and IVA nei pazienti con DF508/RF;
- Significativo aumento della qualità di vita (CFQ-R), endpoint secondario;
- TEZ/IVA è generalmente sicuro e ben tollerato; nessun significativo rischio identificato;
- Questi dati dimostrano i benefici clinici della terapia combinata con TEZ/IVA(e monoterapia con IVA) in pazienti con mutazioni di funzione residua;
- Questo è il primo studio effettuato in pazienti con mutazioni di funzione residua che dimostra il beneficio delle terapie con modukatori della CFTR

Nov 10, 2017

Vertex Receives CHMP Positive Opinion for ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) for the Treatment of Children with Cystic Fibrosis Ages 6-11 with Two Copies of the F508del Mutation in the European Union

- Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq: VRTX) ha annunciato che il comitato dell'Unione europea per i medicinali per uso umano (CHMP) ha emesso un parere positivo che raccomanda l'estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ORKAMBI® (lumacafator / ivacaftor) a bambini con fibrosi cistica (CF) di età compresa tra 6 e 11 che hanno due copie della mutazione F508del.
- In Europa ci sono circa 3.400 pazienti di età compresa tra 6 e 11 che possono beneficiare di questo medicinale;
- I pareri positivi del CHMP sono raccomandazioni per l'approvazione alla Commissione europea, che ha l'autorità di approvare i medicinali per l'Unione europea. La Commissione europea segue generalmente le raccomandazioni del CHMP e in genere estende l'autorizzazione all'immissione in commercio entro tre mesi. In alcuni paesi, disponiamo di accordi esistenti che renderanno ORKAMBI disponibile per questa fascia di età immediatamente dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. In altri paesi, Vertex inizierà la procedura di rimborso paese per paese dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio.

“ Studio osservazionale retrospettivo degli esiti del trattamento, per uso compassionevole, con ivacaftor/lumacaftor (Orkambi)”

IN

Pazienti affetti da Fibrosi Cistica con omozigosi deltaF508

Centri partecipanti

Città	Denominazione Centro	Medico Responsabile
Ancona	CRR Fibrosi Cistica Regione Marche	Marco Cipolli
Bari	CRR Fibrosi Cistica Regione Puglia	Antonio Manca
Cagliari	CRR Fibrosi Cistica Regione Sardegna	Maurizio Zanda
Catania	Servizio di supporto Fibrosi Cistica	Novella Rotolo
Cerignola (FG)	Servizio di supporto Fibrosi Cistica	Pamela Vitullo
Cesena (FO)	CRR Fibrosi Cistica Regione Emilia-Romagna	Fiorella Battistini
Firenze	CRR Fibrosi Cistica Regione Toscana	Cesare Braggion
Genova	CRR Fibrosi Cistica Regione Liguria	Laura Minicucci
Gubbio	CRR Fibrosi Cistica Regione Umbria	Valeria Mencarini
Lametia Terme (CZ)	CRR Fibrosi Cistica Regione Calabria	Giuseppe Tuccio
Messina	CRR Fibrosi Cistica Regione Sicilia	Giuseppe Magazzù
Milano	CRR Fibrosi Cistica Regione Lombardia	Carla Colombo
Milano	CRR Fibrosi Cistica Regione Lombardia	Francesco Blasi
Napoli	**CRR Fibrosi Cistica Regione Campania Unità Adulti**	**Vincenzo Carnovale ***
Palermo	CRR Fibrosi Cistica Regione Sicilia	Mirella Collura
Parma	CRR Fibrosi Cistica Regione Emilia-Romagna	Giovanna Pisi
Roma	CRR Fibrosi Cistica Regione Lazio	Bertasi/Cimino
Roma	UOC Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Vincenzina Lucidi
Teramo	CRR Fibrosi Cistica Regione Abruzzo	Paolo Moretti
Torino	CRR Fibrosi Cistica Regione Piemonte Unità Pediatrica	Elisabetta Bignamini
Trieste	CRR Fibrosi Cistica Regione Friuli-Venezia-Giulia	Massimo Maschio
Verona	CRR Fibrosi Cistica Regione Verona	Ciro D'Orazio

* **Centro coordinatore dello studio**

Pazienti pervenuti: 68 – Drop out: 7 (10.3%)

Campione Analizzato

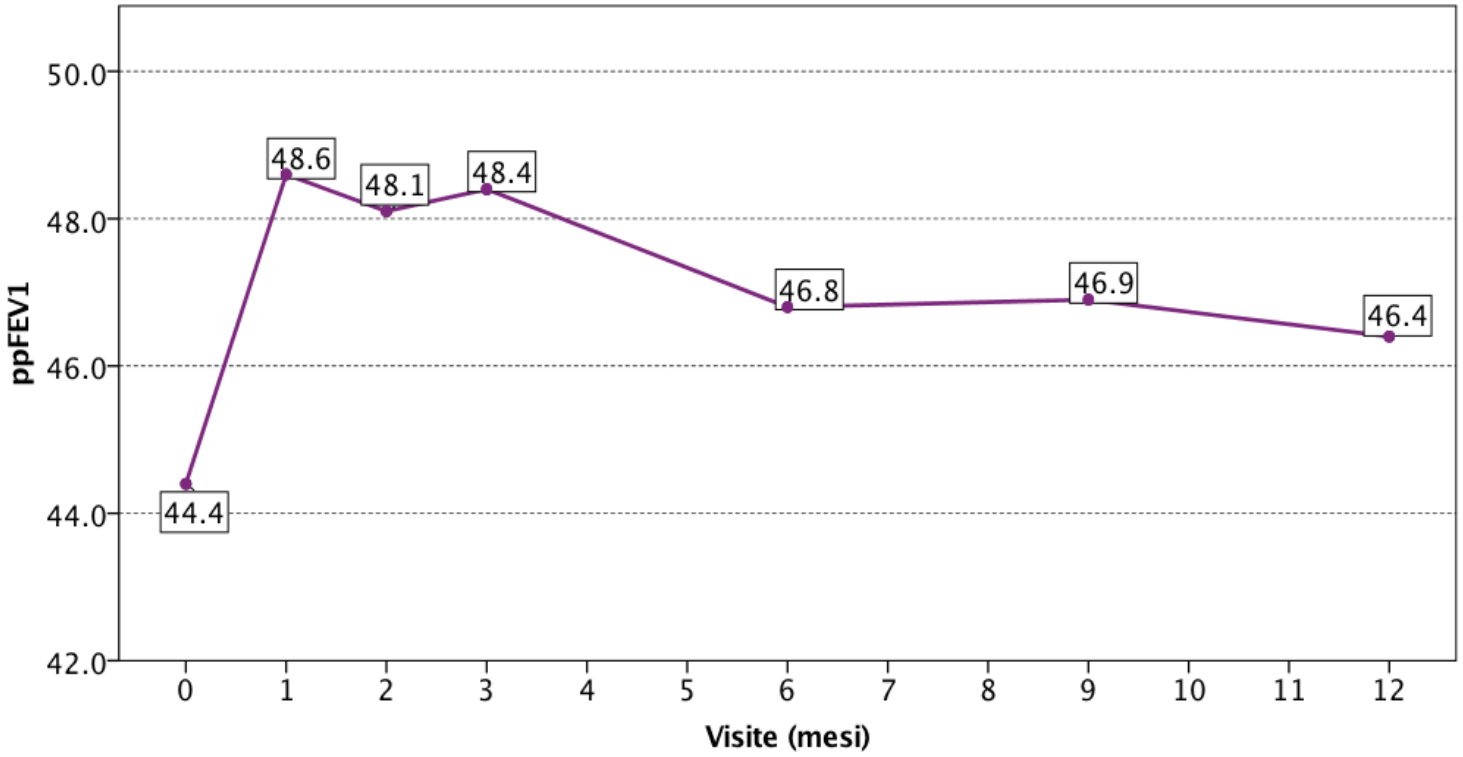
Genere	N	%
Maschi	22	51,2%
Femmine	21	48,8%
Totale	43	

	Media	DS
Età	28,6	9,5
$ppFEV_1$ in T0	44,4	21,9
6MWT (metri) in T0	577	69,3
Cl sudore in T0	88,9	16,6

	N	%
% Riacutizzazioni in T0	33	77%
Drop Out	0	0
N° pazienti che hanno iniziato il trattamento a dosaggio standard	40	93%

	Media	IC95%
Persistenza in terapia (gg.)	584	558-612

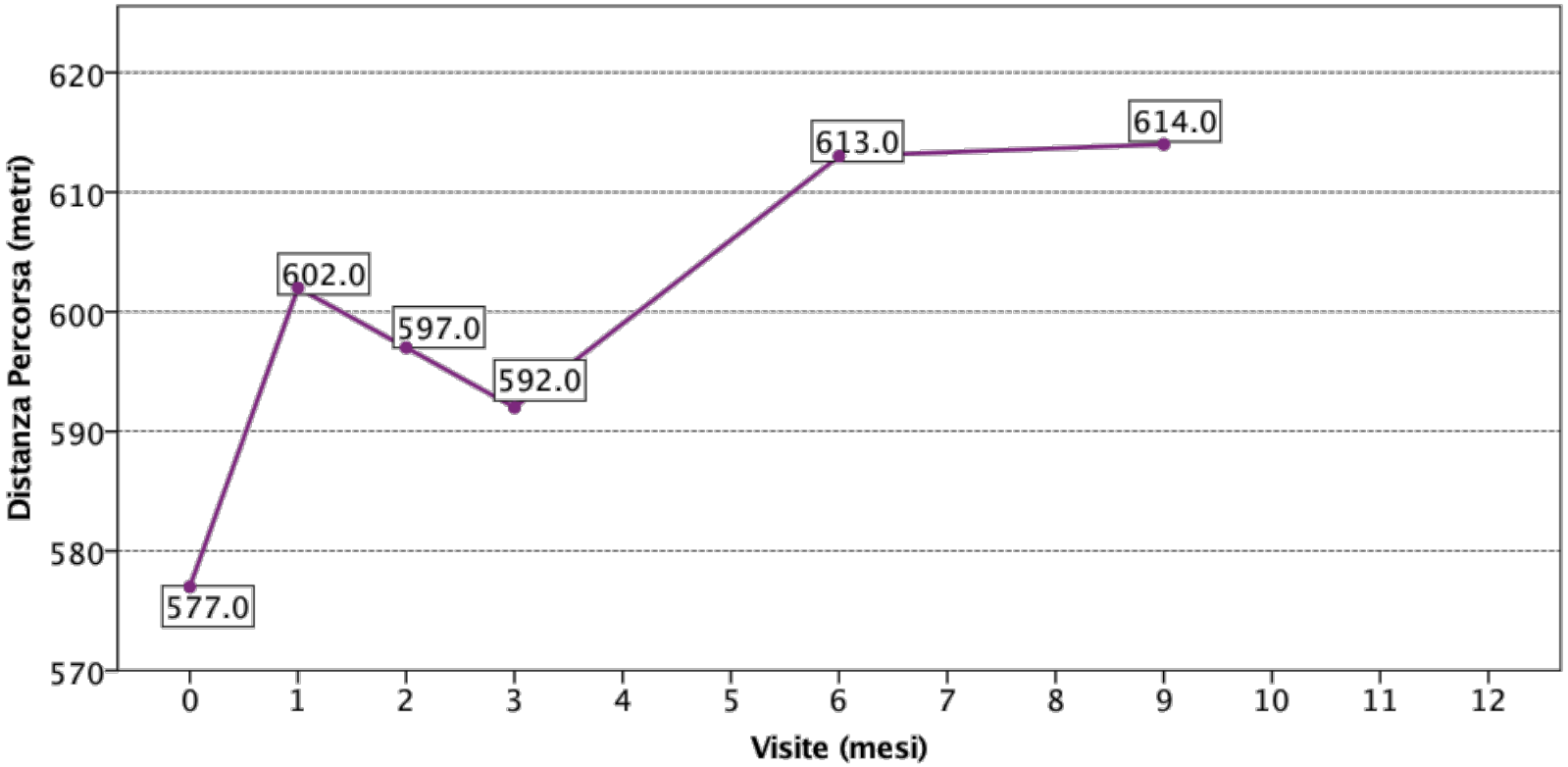
Miglioramenti del ppFEV1 medio mantenuti sui 12 mesi di osservazione



*ANOVA misure ripetute: F=0,013; p=0,911

	Baseline	1 mese	2 mesi	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
Dev. Std.	21,96	22,88	22,04	21,24	21,94	21,78	21,98

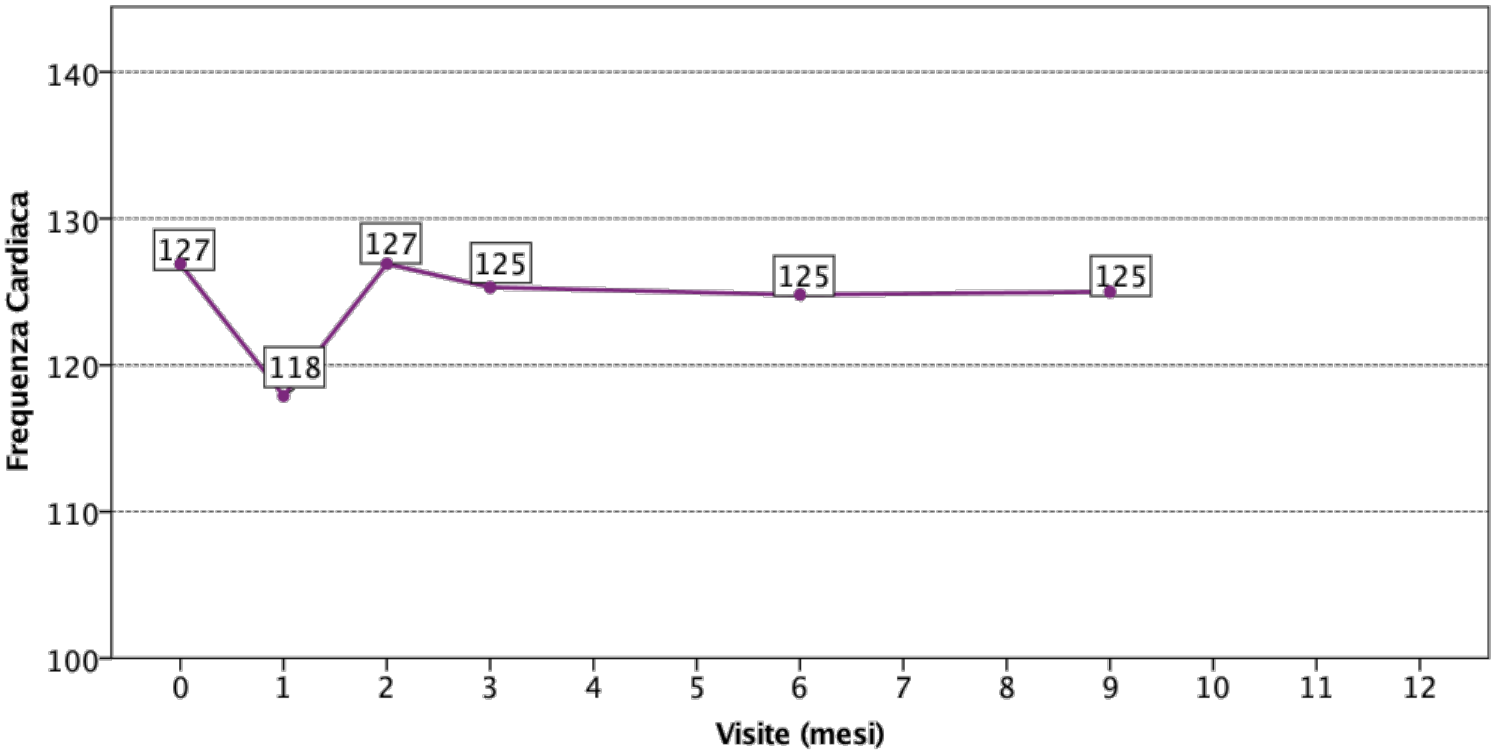
6MWT
significativamente migliorato



*ANOVA misure ripetute: F=4,415; p=0,041;
Post hoc test Bonferroni: Mese 1, Mese 6 e Mese 9 sign. superiori a T0

	Baseline	1 mese	2 mesi	3 mesi	6 mesi	9 mesi
Dev. Std.	69,35	66,92	65,31	68,06	79,50	77,37

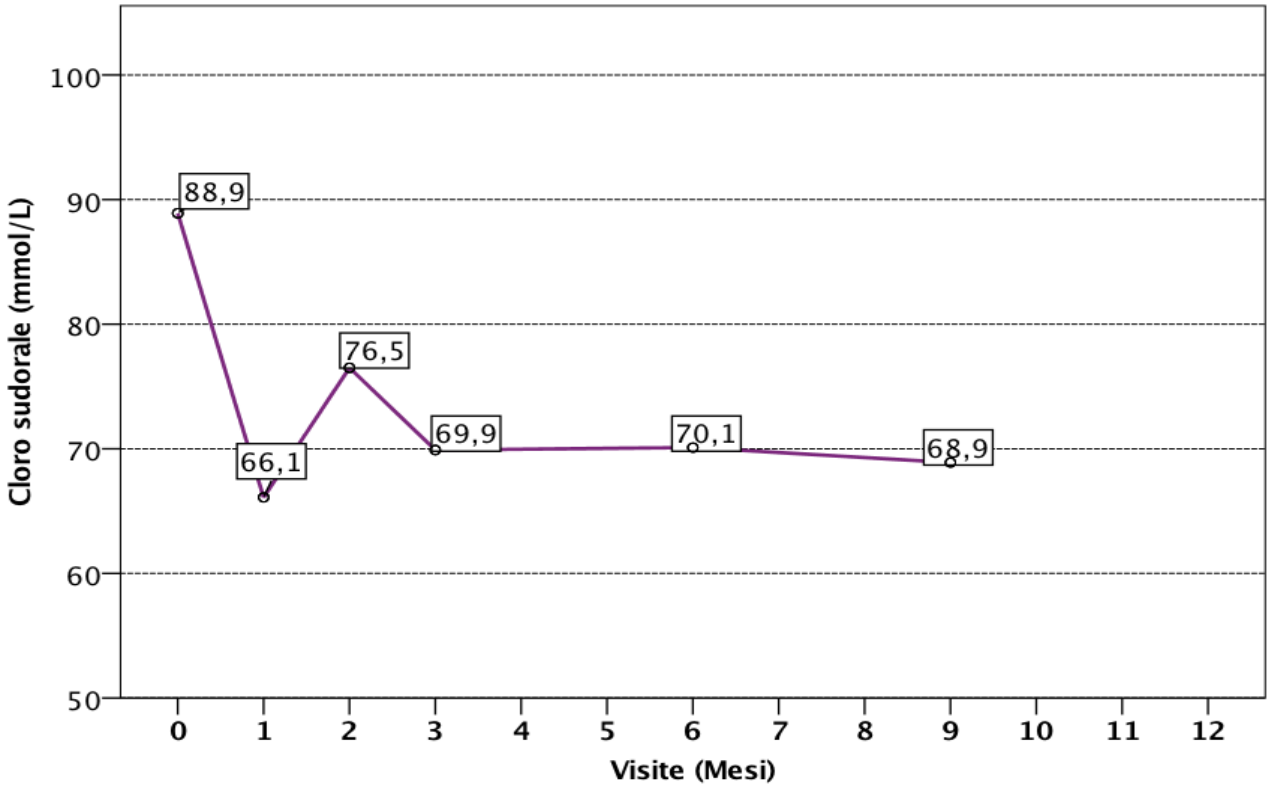
6MWT: frequenza cardiaca media stabile sui 12 mesi di osservazione



*ANOVA misure ripetute: F=0,0275; p=0,603

	Baseline	1 mese	2 mesi	3 mesi	6 mesi	9 mesi
Dev. Std.	19,80	24,07	20,40	20,40	23,99	23,74

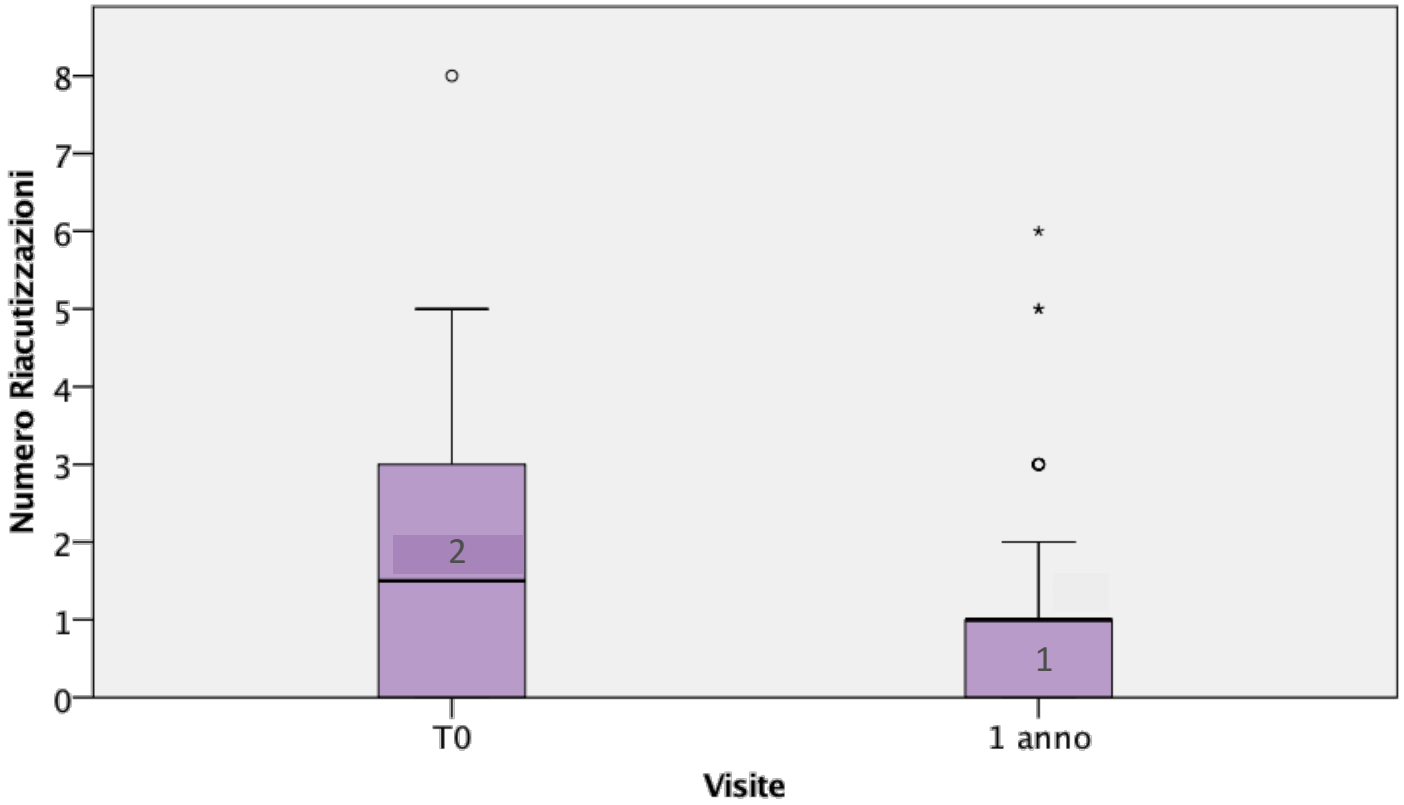
I valori medi di Cloro sudorale significativamente* ridotti sin dal primo mese



*ANOVA misure ripetute: F=26,783; p=0,0001;
Post hoc test Bonferroni: T0 sign. superiore a Mese 1

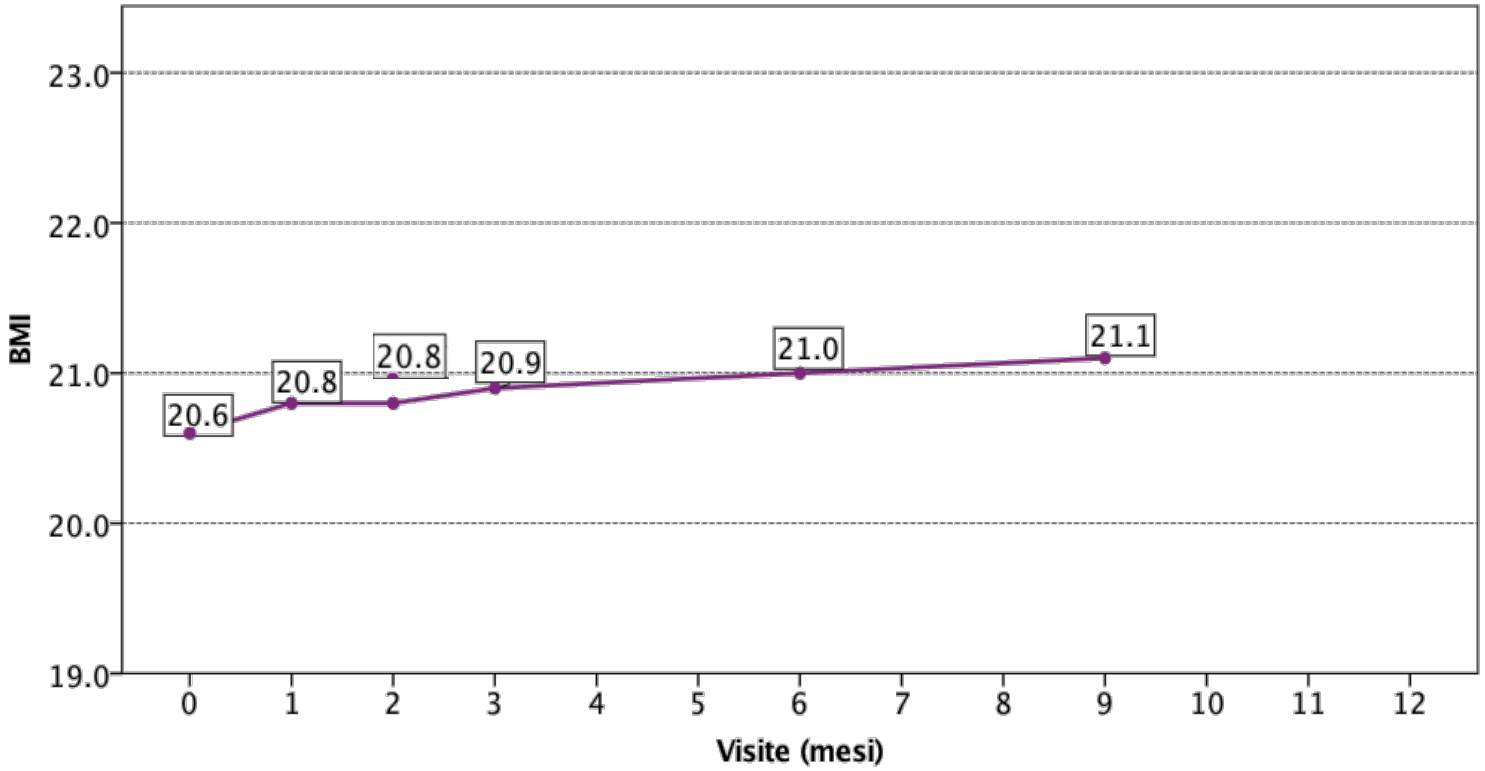
	Baseline	1 mese	2 mesi	3 mesi	6 mesi	9 mesi
Dev. Std.	15,93	28,83	17,99	26,37	26,67	27,45

Riduzione della frequenza delle riacutizzazioni rispetto all'anno precedente



*Test di Wilcoxon: Z=-3,787; df=7; p=0,0001
Riacutizzazioni: T0: Mediana=2 (25p=0; 75p=3) ; 1 Anno: Mediana=1 (25p=0; 75p=1)

BMI medio tende a migliorare nel periodo di osservazione



*ANOVA misure ripetute: F=4,589; p=0,058

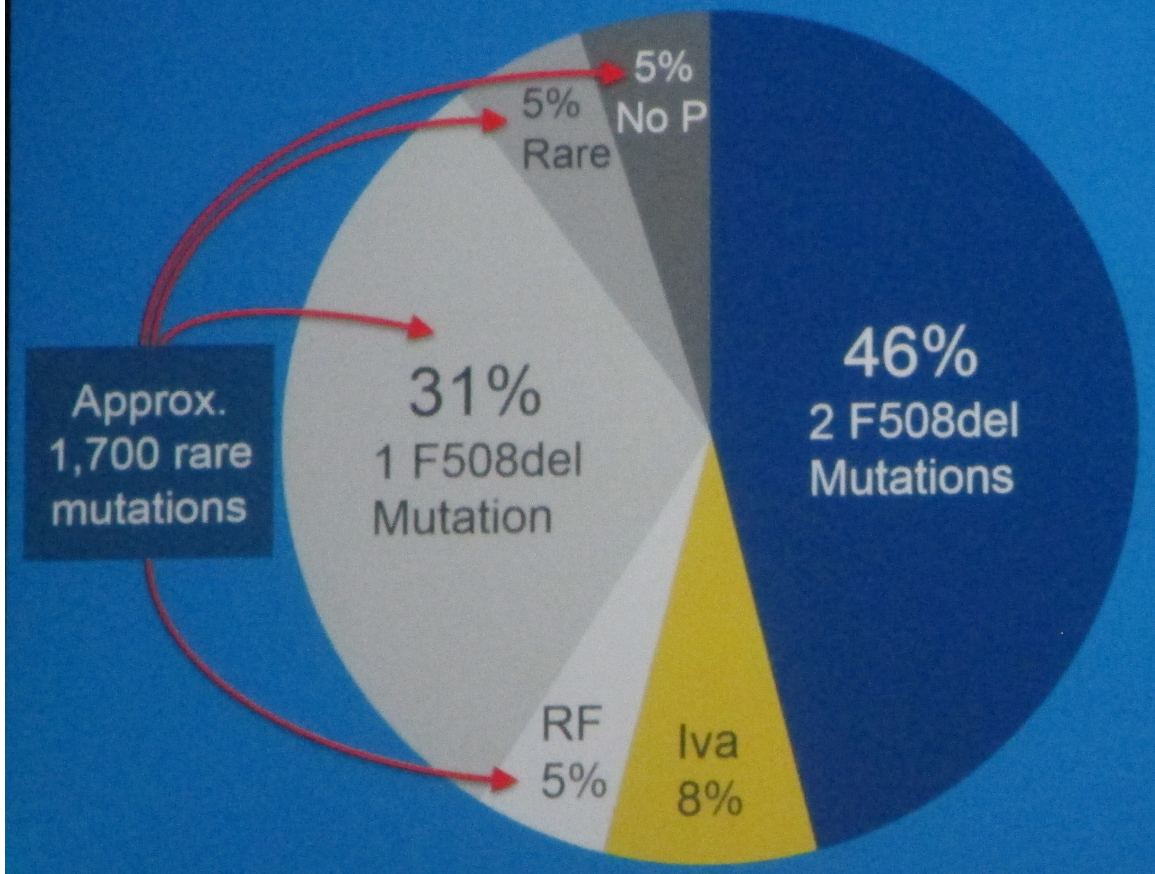
	Baseline	1 mese	2 mesi	3 mesi	6 mesi	9 mesi
Dev. Std.	2,75	2,80	2,73	2,80	2,72	2,83

Sintesi

I risultati dello studio evidenziano l'efficacia nel tempo del trattamento con ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) dei pazienti affetti da fibrosi cistica con omozigosi deltaF508, in termini di:

- Stabilizzazione di alcuni indicatori di stato della patologia (ppFEV1 e BMI)
- Abbassamento del livello di Cloro sudorale
- Riduzione della frequenza delle riacutizzazioni
- Incremento delle distanze percorse nel 6MWT
- Persistenza in terapia

Getting to 100%: How to Address the Remaining 46%



- LUMACAFTOR/IVACAFTOR
- IVACAFTOR ALONE
- OTHER RESIDUAL FUNCTION MUTATIONS
- A SINGLE F508del MUTATION AND OTHER MUTATION
- NO F508del AND AT LEAST ONE RARE MUTATION THAT MAKES PROTEIN
- TWO CLASS I MUTATIONS THAT DON'T MAKE PROTEIN

Future-Trend in Fibrosi Cistica dal 2010–2025

Country	Children age ⩽17 years				Adults age ⩾18 years				Total			
	2010	2015	2020	2025	2010	2015	2020	2025	2010	2015	2020	2025
Austria	361	393	419	433	344	440	530	612	705	833	949	1045
Switzerland	294	320	341	353	281	360	433	500	575	680	774	853
Cyprus	19	21	22	23	18	23	28	32	37	44	50	55
Spain	1311	1429	1521	1573	1250	1600	1925	2225	2561	3029	3446	3798
Finland	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	65	77	87	97
Greece	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	589	697	793	874
Italy	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	5258	6219	7075	7798
Luxembourg	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	22	26	30	33
Malta	12	13	14	14	11	14	17	20	23	27	31	34
Portugal	147	160	171	176	140	179	216	249	287	339	387	425
All in group	5180	5645	6010	6215	4942	6326	7612	8797	10 122	11 971	13 622	15 012

Incremento pazienti pediatrici del 20 %

Incremento pazienti adulti del 77 %

Assumptions on population dynamics based on observed dynamics of countries within group A: increase by 9% in children and by 28% in adults between 2010 and 2015; increase by 16% in children and by 54% in adults between 2010 and 2020; increase by 20% in children and by 78% in adults between 2010 and 2025.

Burgel PR *et al*. Eur Respir J. 2015 Jul;46(1):133-41.

Nature 428: 116-8, 2004

Growing old gracefully

Nuovi farmaci

Dott. Vincenzo Carnovale

AOU Federico II, Napoli

Centro di Fibrosi Cistica dell'Adulto