



V FORUM ITALIANO SULLA FIBROSI CISTICA  
Hotel ROYAL CONTINENTAL, NAPOLI  
24-26 Novembre 2017

**Dalla Conferenza ECFS di Siviglia al 31<sup>^</sup>  
Congresso Nordamericano le novità nel  
trattamento della fibrosi cistica**

Serena Quattrucci, Marco Magrì

# Classi Mutazioni CFTR

Normal	I	II	III	IV	V	VI
<p>Mature functional CFTR</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>	<p>Absent functional CFTR</p> <p>Absent nascent CFTR</p> <p>Unstable truncated RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>	<p>Absent functional CFTR</p> <p>Protease destruction of misfolded CFTR</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>	<p>Defective channel regulation</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>	<p>Defective CFTR channel</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>	<p>Scarce functional CFTR</p> <p>Scarce nascent CFTR</p> <p>Correct RNA</p> <p>Incorrect RNA</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>	<p>Decreased CFTR membrane stability</p> <p>Nascent CFTR</p> <p>Full-length CFTR RNA</p> <p>CFTR DNA</p> <p>Nucleus</p> <p>Endoplasmic reticulum</p> <p>Golgi</p>
CFTR defect	No functional CFTR protein	CFTR trafficking defect	Defective channel regulation	Decreased channel conductance	Reduced synthesis of CFTR	Decreased CFTR stability
Type of mutations	Nonsense; frameshift; canonical splice	Missense; aminoacid deletion	Missense; aminoacid change	Missense; aminoacid change	Splicing defect; missense	Missense; aminoacid change
Specific mutation examples <sup>11</sup>	G542X, R1162X 2183AA → G 1717-1G → A	N1303K, S549R ΔF508, ΔI507	G551D, G1244E G551S	R1066C R334W, R347P R117H, R347H	2789+5G → A 3849+10KbC → T allele 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

# Amplificatori

(Proteostasis therapeutics)

- Nuova classe di modulatori che aumentano i livelli di proteina CFTR immatura da sottoporre all'azione degli altri modulatori (correttori e potenziatori)
- **Non** ha attività di correttore né di attivatore ma agisce come complemento dell'attività degli altri modulatori
- L'aumento della proteina CFTR in risposta agli amplificatori è stata osservata in modelli cellulari derivati da donatori FC con **differenti** genotipi
- .Aumentano la stabilità del m-RNA

# AMPLIFICATORI: PTI 428

- Studio fase 1, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato
- Scopo studio: valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica
- PTI-428 aumenta la produzione di CFTR immatura e aumenta il CFTR mRNA in mutazioni di qualsiasi classe.
- L'aumento della produzione della proteina CFTR produce un substrato addizionale per l'attività degli altri modulatori.

# AMPLIFICATORI: PTI 428 (2)

- Metodo: pz FC  $\geq 18$  anni in terapia con Orkambi<sup>®</sup> (ivacaftor/lumacaftor) con FEV1 tra 40-90% del predetto, randomizzati 6:2 (active:placebo) trattati per 7 giorni con dosi giornaliere di PTI-428 o placebo, seguiti da 7 giorni di follow-up.
- Sono stati valutati: sicurezza, tollerabilità, PK, altri marcatori biologici.
- Risultati: PTI-428 si è dimostrato, sicuro ben tollerato, e si prevedono studi ulteriori di fase 2 e 3

# PTI-C1811

(Proteostasis therapeutics)

- Nuovo **correttore** di F508del CFTR che agisce potenziando azione di Lumacaftor agendo su un **diverso sito di azione**
- PTI+ LUMA aumenta del 60% attività CFTR
- Se PTI+LUMA+IVA attività canale aumenta rispetto a LUMA+ IVA
- Attività del correttore PTI si mantiene dopo 24 ore dalla sospensione della somministrazione

# Correttore FDL 169 studio fase I (Flatley)

- **Ristabilisce l'attività di trasporto del Cl di F508del**
- **E' un correttore con efficacia e potenza in vitro equivalente a Lumacaftor**
- Aumenta la quantità di F508del- CFTR sulla superficie cellulare
- La biodistribuzione a livello polmonare è 4 volte maggiore rispetto a Lumacaftor

# Potenziatore CTP-656

Concert Pharmaceutical/Vertex

- **Potenziatore** di nuova generazione analogo a Ivacaftor
- E' un analogo di Ivacaftor con la sostituzione dell'idrogeno con deuterio. Perciò meno sensibile all'azione di degradazione dei citocromi P
- Può essere somministrato in dose unica al dì
- Programmato studio fase 2 con 40 pts con mutazioni ***gating***

# Correttori di next generazione come parte di una tripla terapia

AbbVie e Galapagos

- Per ottenere la massima correzione di F508delCFTR dovrebbero agire almeno 2 correttori con meccanismi complementari, tipo 1 (C1) e tipo 2 (C2), per aumentare la CFTR sulla superficie cellulare, in combinazione con un potenziatore (P) per aumentare l'attività del canale.
- A tal fine, AbbVie e Galapagos hanno sviluppato più modulatori CFTR per testare una tripla terapia combinata.

# Correttori di next generazione come parte di una tripla terapia (2)

- Il principale correttore C1, ABBV / GLPG-2222, presenta miglioramenti significativi rispetto ai correttori esistenti di tipo 1, lumacaftor e tezacaftor. Sono in studio anche i nuovi potenziatori (P). Per completare la combinazione tripla, sono stati identificati e caratterizzati in vitro dei correttori di tipo 2. Due composti C2 provenienti da diverse serie chimiche, ABBV / GLPG-2737 e ABBV / GLPG-3221, presentano proprietà farmacologiche promettenti e stanno per iniziare i primi studi clinici

# SPX-101

- SPX-101, un nuovo peptide che favorisce il mantenimento del liquido di superficie delle vie aeree tramite l'attività del canale **EnaC indipendentemente dal tipo di mutazione del CFTR**
- SPX-101 agisce inibendo l'assorbimento del sodio.
- **Obiettivo** dello studio: determinare se SPX-101 può ripristinare l'altezza ASL nelle cellule epiteliali umane bronchiali CF (HBECS) indipendentemente dalla mutazione CFTR.
- **Risultati:** SPX-101 aumenta notevolmente l'altezza ASL rispetto al peptide di controllo indipendentemente dalla mutazione CFTR.
- **Conclusione:** Per il suo meccanismo d'azione, SPX-101 ha il potenziale di beneficiare tutti gli individui con fibrosi cistica, a prescindere dalla mutazione CFTR .

# Alidornase alfa (1)

- Dornase alfa (RhDnase ) riduce la viscoelasticità dell'espettorato, migliora l'espettorazione, la clearance delle vie aeree e la funzione respiratoria.
- L'actina un potente inibitore della RhDnase è presente in alta concentrazione nell'espettorato dei pz FC e può ridurre l'efficacia dell'inalazione con RhDnase nei polmoni dei pz FC
- Alidornase alfa è nuovo ricombinante chimicamente modificato della RhDnase, resistente all'azione dell'actina.

## Alidornase alfa (2)

- Sono stati effettuati studi di fase 1 (sicurezza e farmacocinetica) su volontari sani con dosi differenti : 1,5mg/die, 2.5mg/die, 5mg/die e fase 2 per valutare la sicurezza e l'efficacia di Alidornase alfa in monodose giornaliera con particolare device in pazienti FC già trattati con Dornase alfa.
- Alidornase alfa al contrario di Dornase alfa non è inibita dalle concentrazioni di Actina che si trovano nei pz con FC

## Alidornase alfa (3)

- Alidornase alfa è sicuro e ben tollerato
- Alidornase alfa inibisce la formazione del biofilm di *P. aeruginosa* e la biomassa del biofilm già formato
- Il FEV1% aumenta di 3,4 punti entro 2 settimane di terapia e di 3.3 punti rispetto al trattamento con Dornase alfa
- Migliora la clearance mucociliare

# Trattamento dell'insufficienza pancreatica

# Liprotamase (1)

- Il trattamento dell'insufficienza pancreatica (PI) nella FC è costituito dalla supplementazione enzimatica con preparati di derivazione suina (PEP) contenenti lipasi, proteasi, amilasi
- Liprotamase è una miscela di 3 enzimi di derivazione biotecnologica non suina: lipasi formulata in cristalli (CLEC), proteasi e amilasi, miscelati rispettivamente in rapporto costante (1:1:0.15)
- Scopo dello studio: comparare gli effetti di Liprotamase rispetto al pancrelipasi (Creon) in dosi equivalenti, sullo stato nutrizionale e di salute in maiali con PI indotta chirurgicamente

## Liprotamase (2)

- Sono stati valutati all'inizio e alla fine dello studio per ciascun gruppo: peso, coefficiente di assorbimento dei grassi (CFA), coefficiente di assorbimento delle proteine (CNA), indice lipemico (LI), trigliceridi (TG) e acidi grassi non esterificati (NEFA)
- Aumenti significativi in CFA e CNA sono stati osservati sia con liprotamase che con pancreolipase rispetto ai controlli. Gli effetti di liprotamase and pancrelipasi sono comparabili per CFA ( $80 \pm 12\%$  and  $83 \pm 14\%$  rispettivamente), CNA ( $61 \pm 16$  and  $72 \pm 8$ ), indice lipemico, trigliceridi, NEFA, peso corporeo.

## Liprotamase (3)

- **Conclusioni:**
- Nei maiali con PI simile a quella dei pazienti FC la miscela di enzimi preparata biotecnologicamente "liprotamase", è paragonabile a "pancrelipasi" di derivazione porcina nel migliorare l'assorbimento dei grassi, proteine e lo stato nutrizionale.

# Nuovi antimicrobici (1)

- **Ceftaroline**, è un cefalosporina di 5a generazione attiva contro **germi gram-negativi e gram-positivi**. E' attiva contro lo stafilococco meticillino resistente (**MRSA**). Tuttavia sono limitati i dati sulla farmacocinetica nei pz. FC soprattutto bambini e quindi l'uso è limitato.
- **Ceftolozanet-azobactam** è una combinazione di una nuova cefalosporina di 5° generazione con un inibitore delle betalattamasi.
- **Ceftazidime-avibactam** è simile al precedente. Ambedue mostrano una buona attività contro **Pseudomonas aeruginosa** ed una attività variabile contro altre specie di gram-negativi presenti nei pz FC come Burkholderia, Achromobacter, and Stenotrophomonas.
- **Tedizolid** ha mostrato una buona attività contro **MRSA**, alcuni ceppi di Streptococco anginosus e in vitro contro i micobatteri non tubercolari ( Mycobacterium abscessus).

## Nuovi antimicrobici (2)

- in USA oltre a questi farmaci recentemente approvati vi sono altri 40 nuovi antibiotici in sperimentazione clinica studiati per il trattamento sistemico delle infezioni. Questi includono alcune associazioni di beta-lattamici / inibitori beta-lattamasi come **meropenem-vaborbactam**, **cefipime-zidebactam** (phase 1), **aztreonam-avibactam** (phase 2), and **imipenem/cilastatin-relebactam** (phase 3).
- Oltre a questi farmaci sono in sviluppo altre molecole appartenenti ad altre già esistenti (oxazolidinone, tetracycline, quinolone, macrolide, and aminoglycoside), come anche nuovi composti appartenenti ad almeno 11 nuove classi.
- Tuttavia è bene ricordare che solo 1 su 5 farmaci in sperimentazione sarà approvato per l'uso terapeutico.

# Risultati preliminari sulla sicurezza ed efficacia di regimi terapeutici con 3 modulatori della CFTR in associazione

## INTRODUZIONE

- Nuovi modulatori sono stati sviluppati per correggere la causa della FC, tuttavia studi precedenti con modulatori della CFTR in pazienti eterozigoti per ***F508del e una mutazione con funzione residua minima (MF)***, hanno dimostrato in vitro il loro fallimento (tezacaftor (TEZ), ivacaftor (IVA) o combinazione di TEZ/IVA)
- Pertanto rimangono non risolte le necessità cliniche dei pazienti con mutazioni MF(*F508del/MF*) ed anche degli omozigoti per *F508del (F508del/F508del)*

3 correttori di nuova generazione VX-440, VX-152 e VX-659, in vitro, migliorano il difetto di “processing” e di “trafficking” della proteina F508del in una tripla associazione terapeutica (TC) con TEZ+IVA consentendo un maggiore trasporto di Cl rispetto alla terapia con 1 o 2 modulatori della CFTR

# F/F Study: Eligible Genotypes

## Homozygote

*F508del/  
F508del*

## Het-residual

*F508del/RF*

## Het-gating

*F508del/G*

### Gating

G178R  
S549N  
S549R  
G551D  
G551S  
G1244E  
S1251N  
S1255P  
G1349D

### Residual function

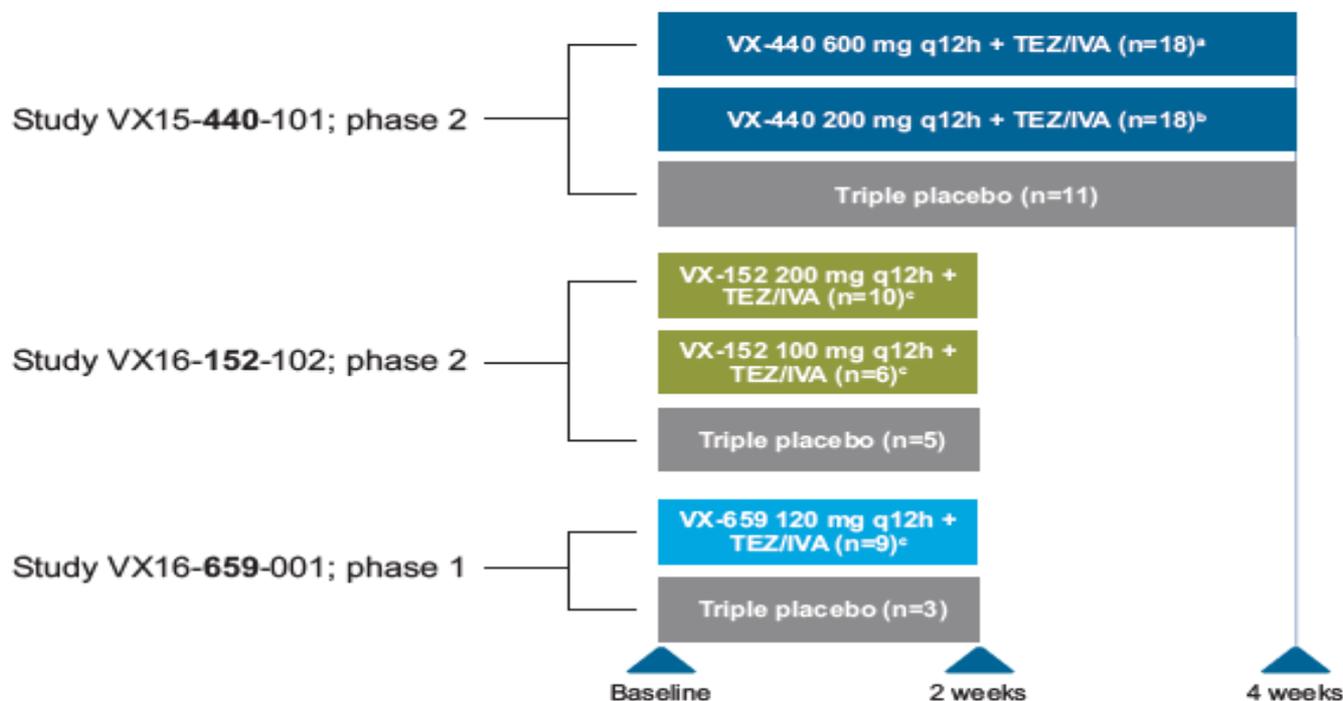
2789+5G>A	R347H
3849+10kbC>T	R352Q
3272-26A>G	A455E
711+3A>G	D579G
E56K	E831X
P67L	S945L
D74W	S977F
D110E	F1052V
D110H	K1060T
R117C	R1070W
R117H	F1074L
E193K	D1152H
L206W	D1270N

# Obiettivo

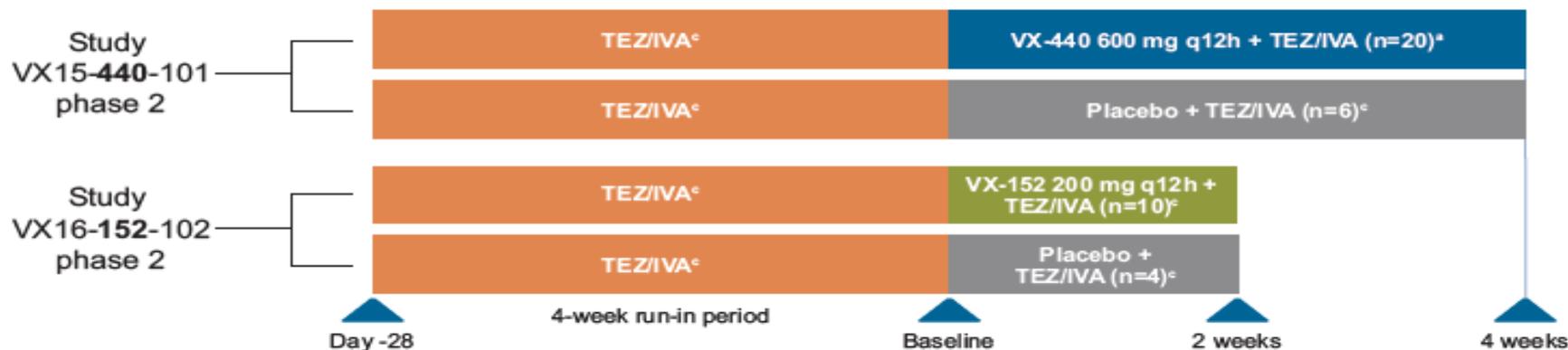
Valutare la sicurezza e l'efficacia di correttori di nuova generazione VX-440, VX-152, VX-659 in TC con TAZ/IVA in pazienti adulti con FC eterozigoti per F508del/MF o F508del/F508del

**Figure 1. Study Design for *F508del/MF* and *F508del/F508del* Cohorts**

*F508del/MF* Patients



*F508del/F508del* Patients



d, every day; q12h, every 12 hours; TC, triple-combination therapy; TEZ/IVA, tezacaftor/ivacaftor. <sup>a</sup>TEZ 50 mg q12h/IVA 300 mg q12h. <sup>b</sup>TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h (n=9) or TEZ 50 mg q12h/IVA 150 mg q12h (n=9). <sup>c</sup>TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h. VX-440 ClinicalTrials.gov identifier, NCT02951182; VX-152 ClinicalTrials.gov identifier, NCT02951195; VX-659 ClinicalTrials.gov identifier, NCT03029455.

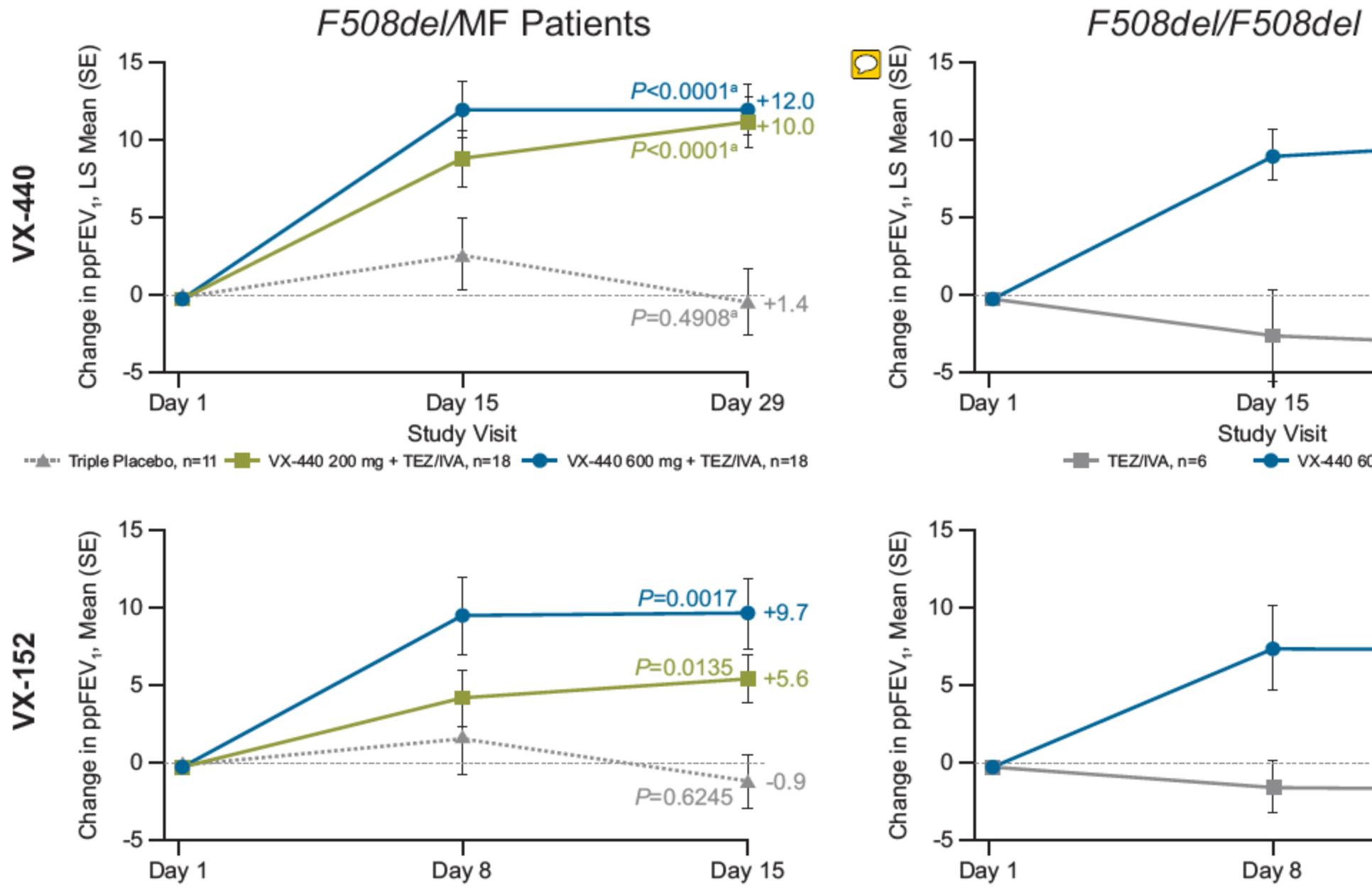
# Selezione dei pazienti e obiettivi

- Criteri di inclusione: età  $\geq 18$  years
- Genotipo CFTR confermato
- ppFEV1 40% to 90%
- **Obiettivi:**
  1. Sicurezza
  2. Efficacia: cambiamento nel ppFEV1
  3. Modificazione del test del sudore

# EFFICACIA

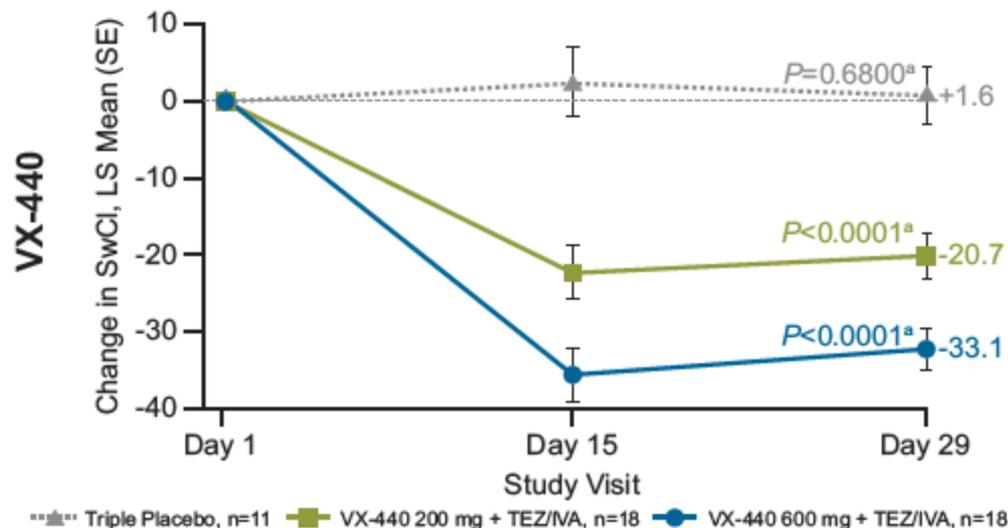
- Nei pz. **F508del/MF** il miglioramento medio del ppFEV1 tra **9.6 e 12.0** punti percentuali è stato evidenziato con il trattamento al massimo dosaggio dei 3 correttori di nuova generazione a 2 e 4 settimane di trattamento (Figura 2)
- Nei pz. **F508del/F508del** il miglioramento medio del ppFEV1 di **7.3 e 9.5** punti percentuali è stato osservato con VX-152 +TEZ/IVA e VX 440 + TEZ/IVA (vs Tez+IVA) a 4 settimane di trattamento (Figura 2)
- Nei pz. **F508del/MF** un miglioramento rispetto al valore di base è stato visto nel Cloro sudorale con una diminuzione media assoluta compresa tra **-14 e -41.6 mmol/L** con i 3 correttori di nuova generazione+ TEZ+IVA alla 2 e alla 4 settimana di trattamento (Figura3)
- Nei pz. **F508del/F508del** i cambiamenti medi assoluti rispetto al valore di base nel cloro sudorale sono stati rispettivamente di **-20.9 e -31.3 mmol/L** con VX-152 +TEZ/IVA e VX-440 +TEZ/IVA (vsTEZ+IVA) alla 2 e alla 4 settimana di trattamento (Figura3)

# Figure 2. Mean Absolute Change in ppFEV<sub>1</sub>

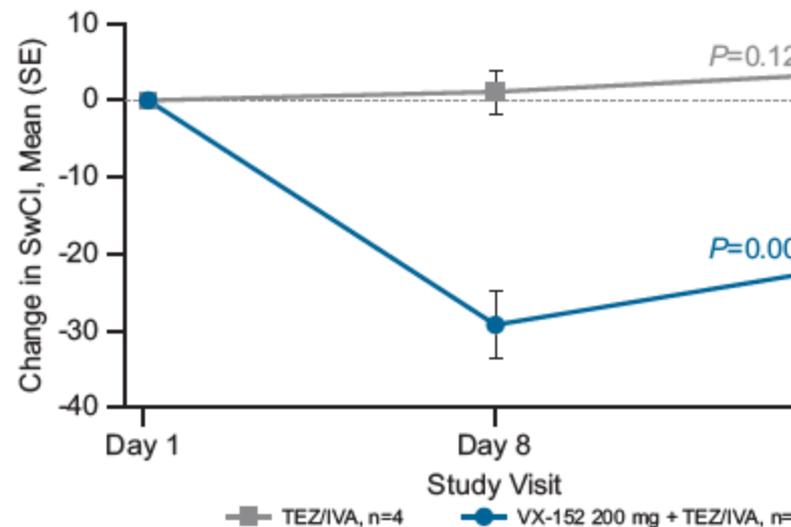
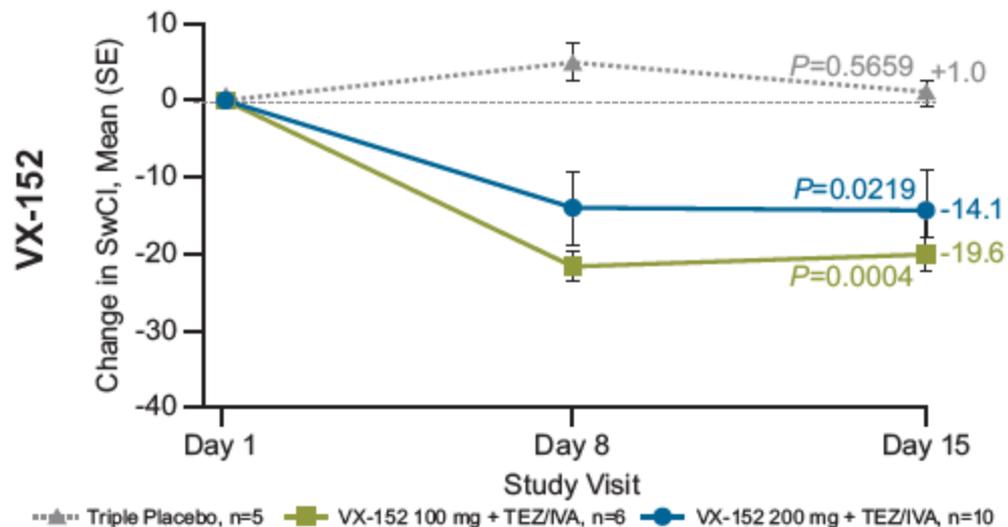
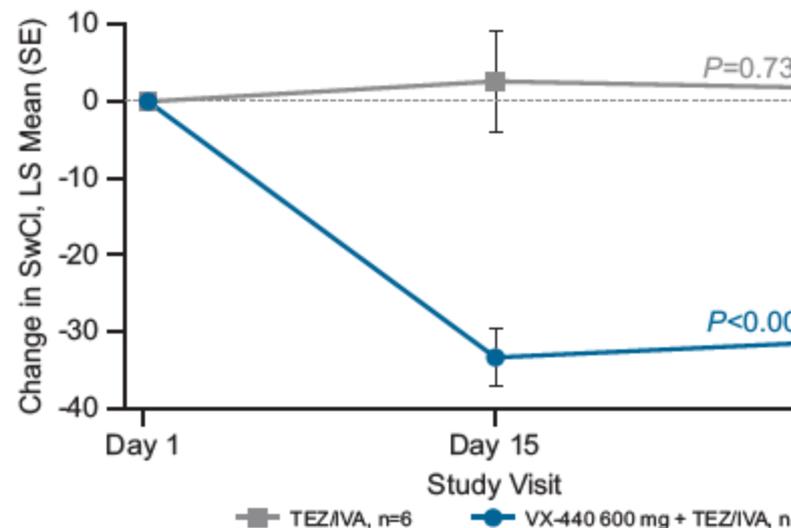


# Figure 3. Mean Absolute Change in Sweat Chloride

## F508del/MF Patients



## F508del/F508del Patients



# SICUREZZA

- VX-440, VX-152, VX-659 sono stati ben tollerati e i maggiori eventi avversi(SAE) sono stati lievi o moderati
- Per tutti 3 correttori i più frequenti SAE (>10%)sono stati:riacutizzazioni polmonari,tosse, aumento escreato, diarrea.
- **inoltre**
- 2 pz in VX-440 alla dose 600mgx2 transaminasi > 5 volte vn rientrate nella norma dopo sospensione/fine trattamento.

# Discontinuazione studio

- • **VX-440: 1 paziente nel gruppo triplo placebo per dispnea e aumento escreato**
- **2 pazienti nel gruppo 600-mg (per aumento di ALT/AST and 1per non compliance nella contraccettazione)**
- • **VX-152: 1 paziente nel gruppo 200-mg per polmonite**
- • **VX-659: nessuno**

# Conclusioni

I correttori di next generazione VX-152, VX-440, and VX-659 in combinazione con TEZ/IVA migliorano in modo sostanziale la funzione polmonare e il cloro sudorale con risultati consistenti per tutti 3 regimi terapeutici e in ambedue le popolazioni di pazienti.

- I 3 TC regimi terapeutici sono stati generalmente ben tollerati
- Sono in corso studi di fase 2 per identificare il regime di TC da sviluppare in futuro.

# Ringraziamenti

Si ringrazia Vertex per la gentile concessione del materiale utilizzato in parte, per la realizzazione di queste diapositive.