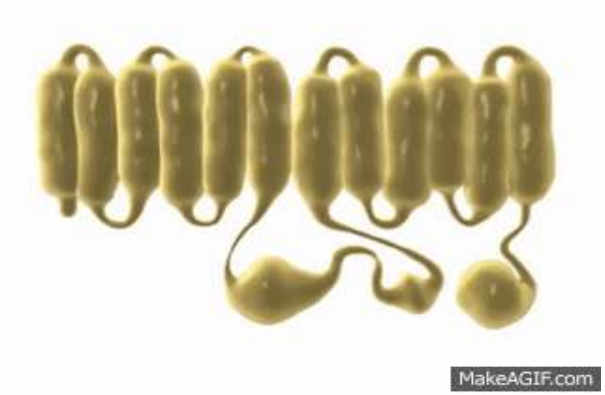


Νέες Θεραπευτικές Εφαρμογές στην Κυστική ίνωση

Φιλία Διαμαντέα

Πνευμονολόγος

Μονάδα Κυστικής ίνωσης

Σισμανόγλειο ΓΝΑ

Περιεχόμενο παρουσίασης

- Επιδημιολογία
- Αιτιοπαθογένεια / Παθοφυσιολογία της νόσου
- Παθοφυσιολογία CFTR μεταλλάξεων
- Στοχευμένες θεραπείες – CFTR ενισχυτές & διορθωτές
- Νεώτερα δεδομένα στη συμπτωματική θεραπεία
- Νεώτερα δεδομένα στη γονιδιακή θεραπεία
- Συμπεράσματα

Κυστική Ίνωση – Η συχνότερη κληρονομούμενη γενετική νόσος στους Καυκάσιους

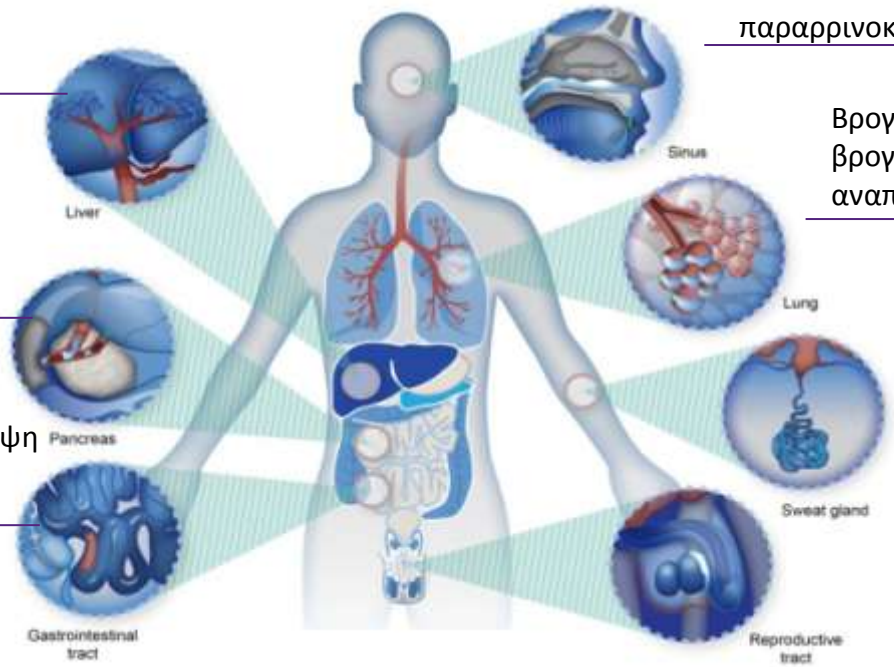
- Περίπου 80.000 πάσχοντες Παγκοσμίως[1]
- Η διάμεση επιβίωση το 2015 ήταν περίπου 41.6 χρόνια[2]
- Η νόσος είναι πολύ-συστηματική και κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται από όλα τα όργανα[3]

Ηπατική ίνωση, εντοπισμένη ή διάχυτη χολική κίρρωση

Παγκρεατική ανεπάρκεια και δυσαπορρόφηση

Ανεπάρκεια ενδοκρινούς μοίρας – Σακχαρώδης Διαβήτης

Ειλεός λεπτού εντέρου, δυσκοιλιότητα, ανεπαρκής πρόσληψη βάρους



Ρινικοί πολύποδες, παραρρινοκολπίτιδες

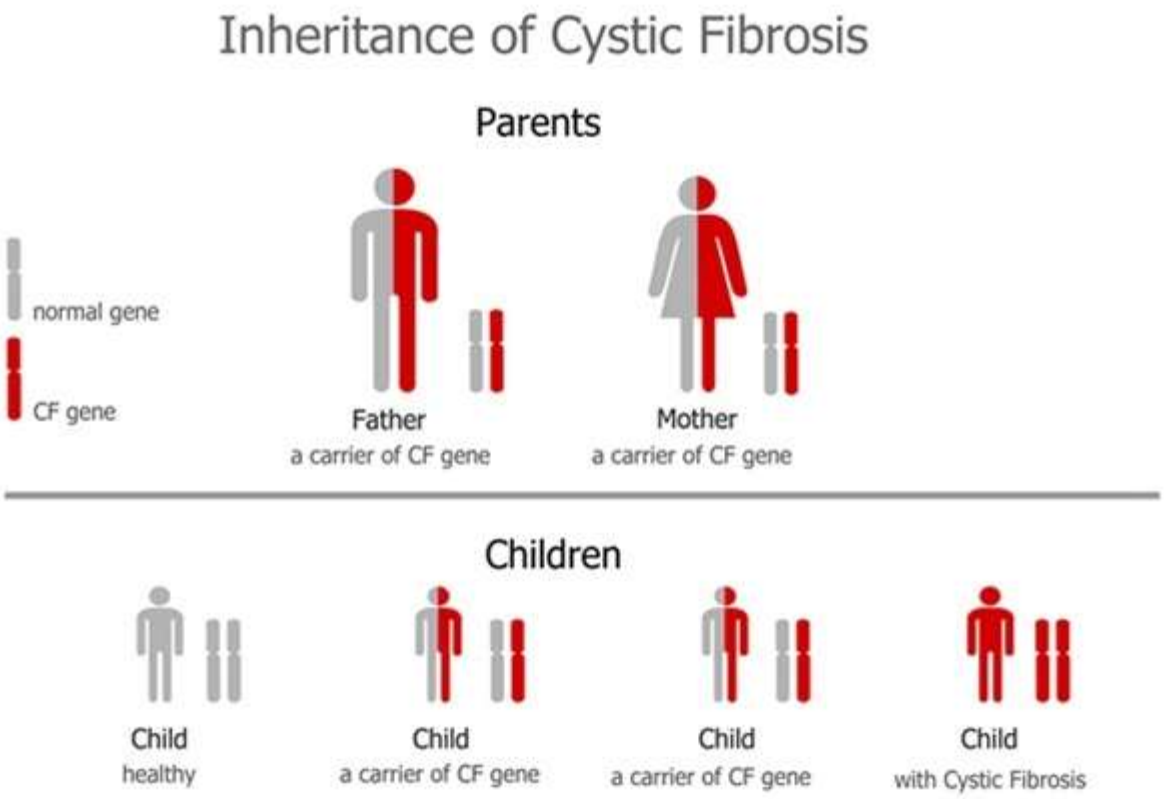
Βρογχική διαπύηση, βρογχεκτασίες,έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας

Αύξηση χλωρίου στον ιδρώτα

Στειρότητα, αμφοτερόπλευρη αγενεσία των σπερματικών πόρωνCBAVD) στους άνδρες

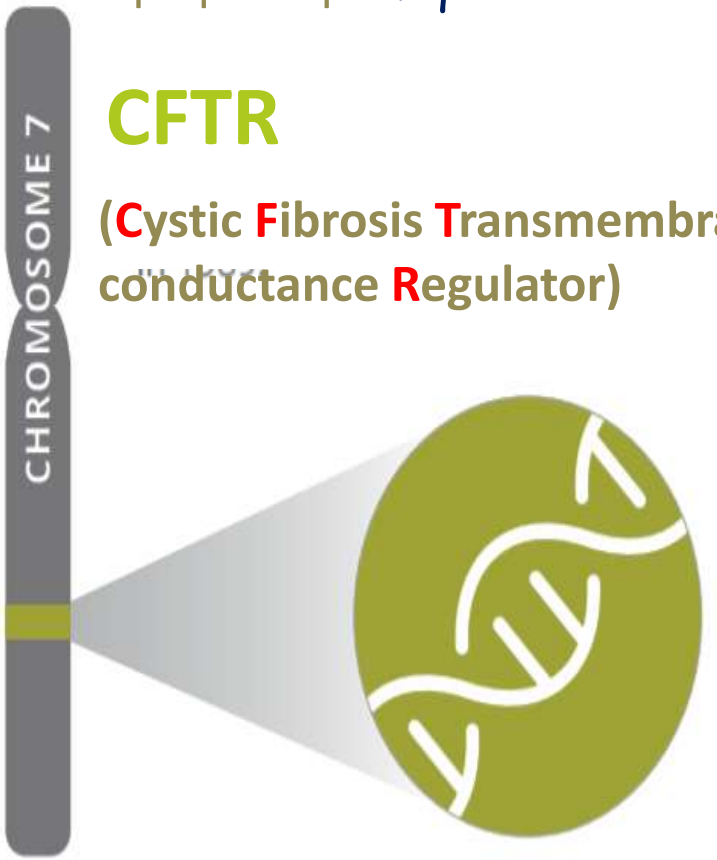
1. Cutting GR. *Nat Rev Genet.* 2015;16(1):45–56; 2. Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry. 2015 Annual Data Report. Bethesda, MD: CFF, 2016;
3. O'Sullivan BP & Freedman SD. *Lancet.* 2009;373(9678):1891–904.

Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο



Η κυστική ίνωση είναι μονο-γονιδιακή νόσος

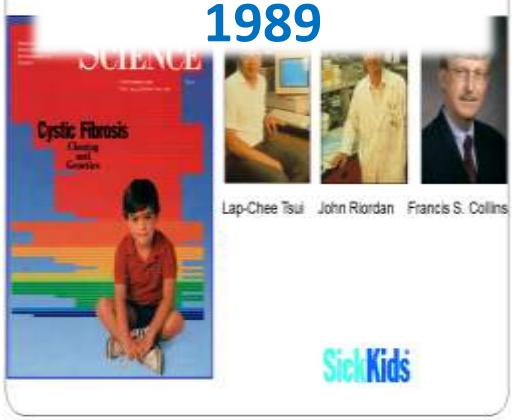
Χρωμόσωμα 7q31



CFTR

(Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)

September 8, 1989

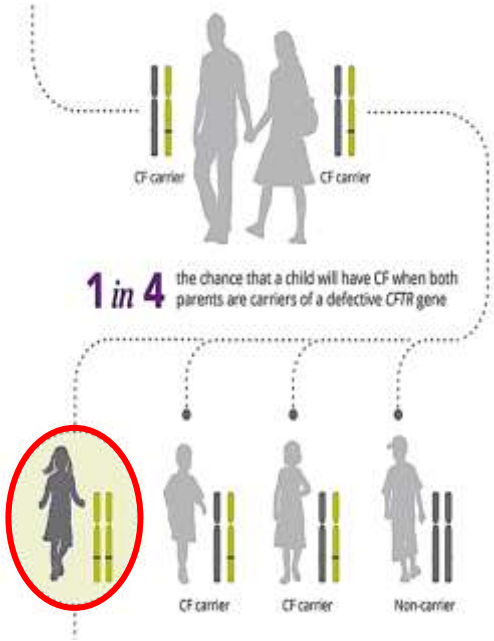


>2000 μεταλλάξεις

Επιδημιολογία

Με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα

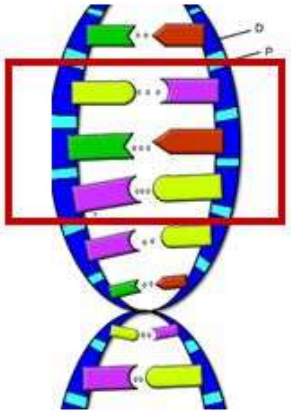
4-5%,
1:20- 25 άτομα →
φορέας παθολογικού γονιδίου
Ελλλάδα 500.000 φορείς



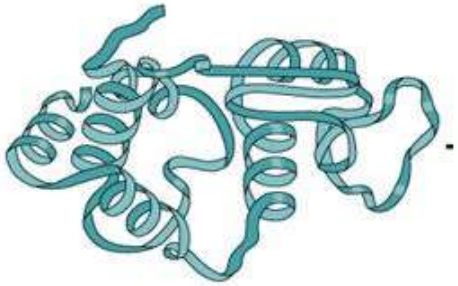
1: 2000-2500 παιδιά
50-60 /y στην Ελλάδα
ή 1 παιδί ανά εβδομάδα

Cause of Cystic Fibrosis (CF)

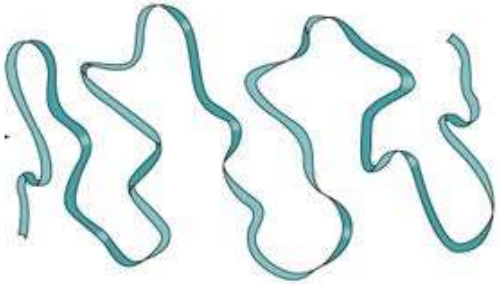
- The "CFTR" gene is mutated
  - 3 base pairs are **deleted**

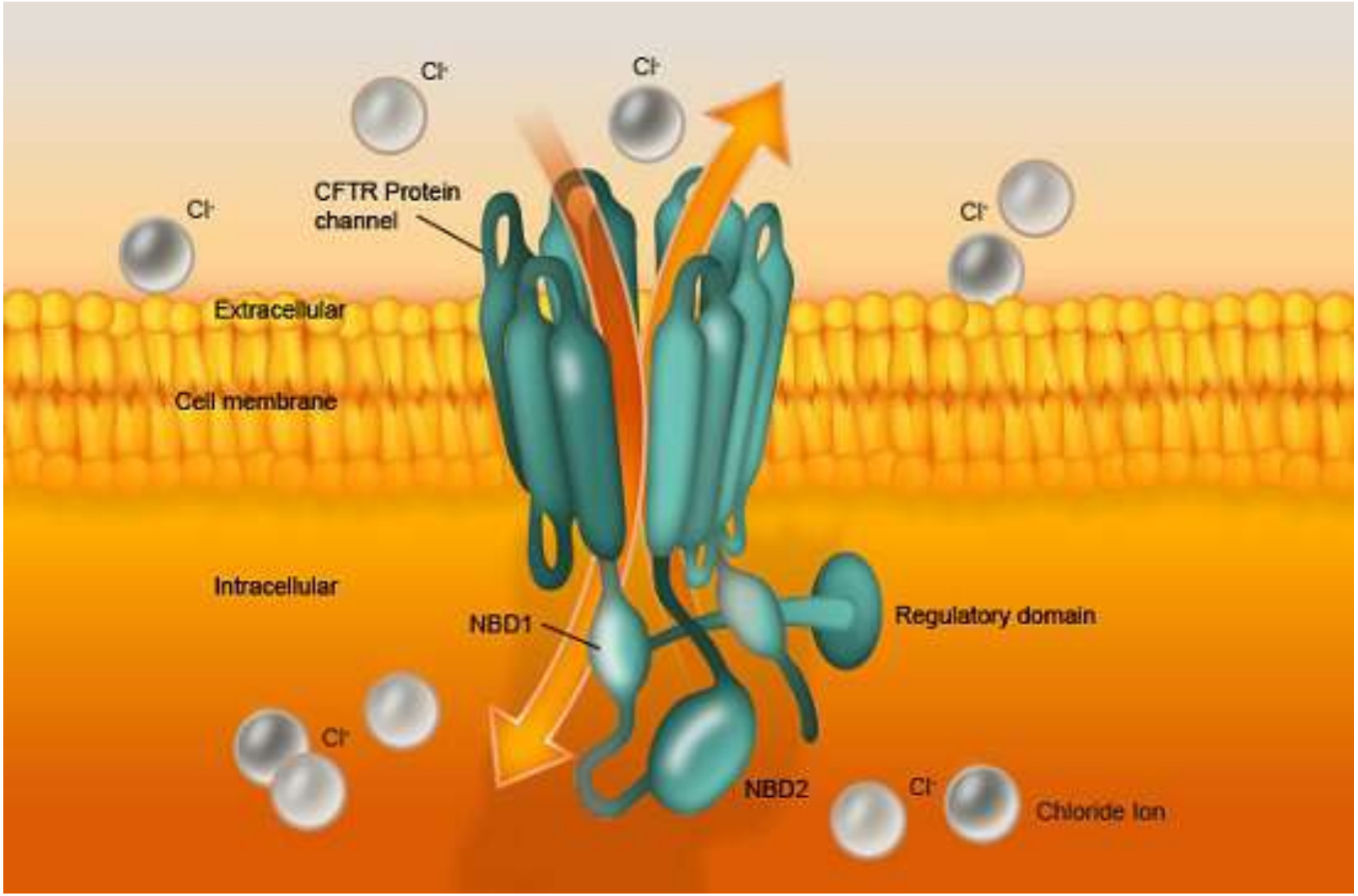


- Mutant protein is missing an amino acid and cannot fold correctly

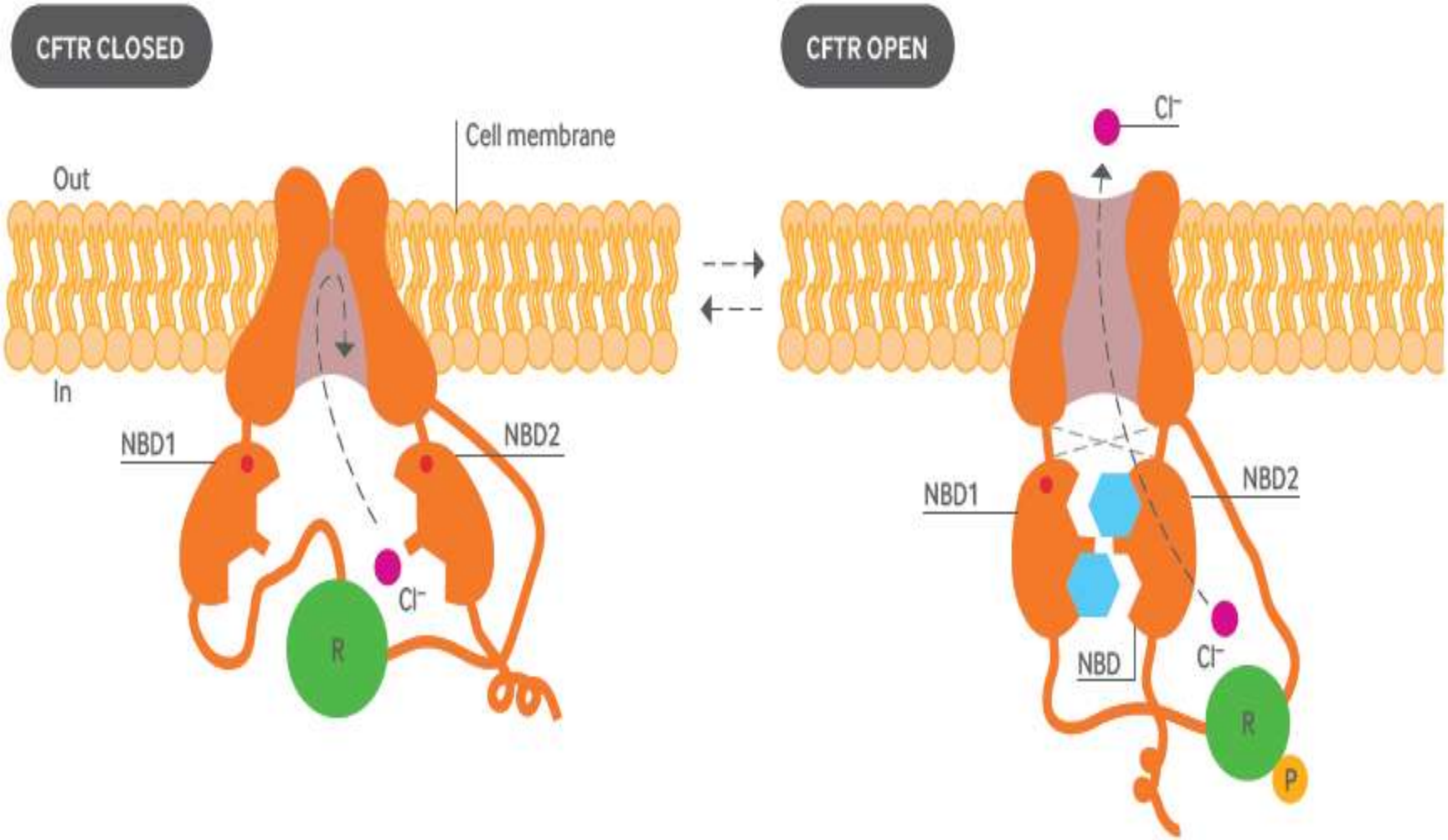


vs

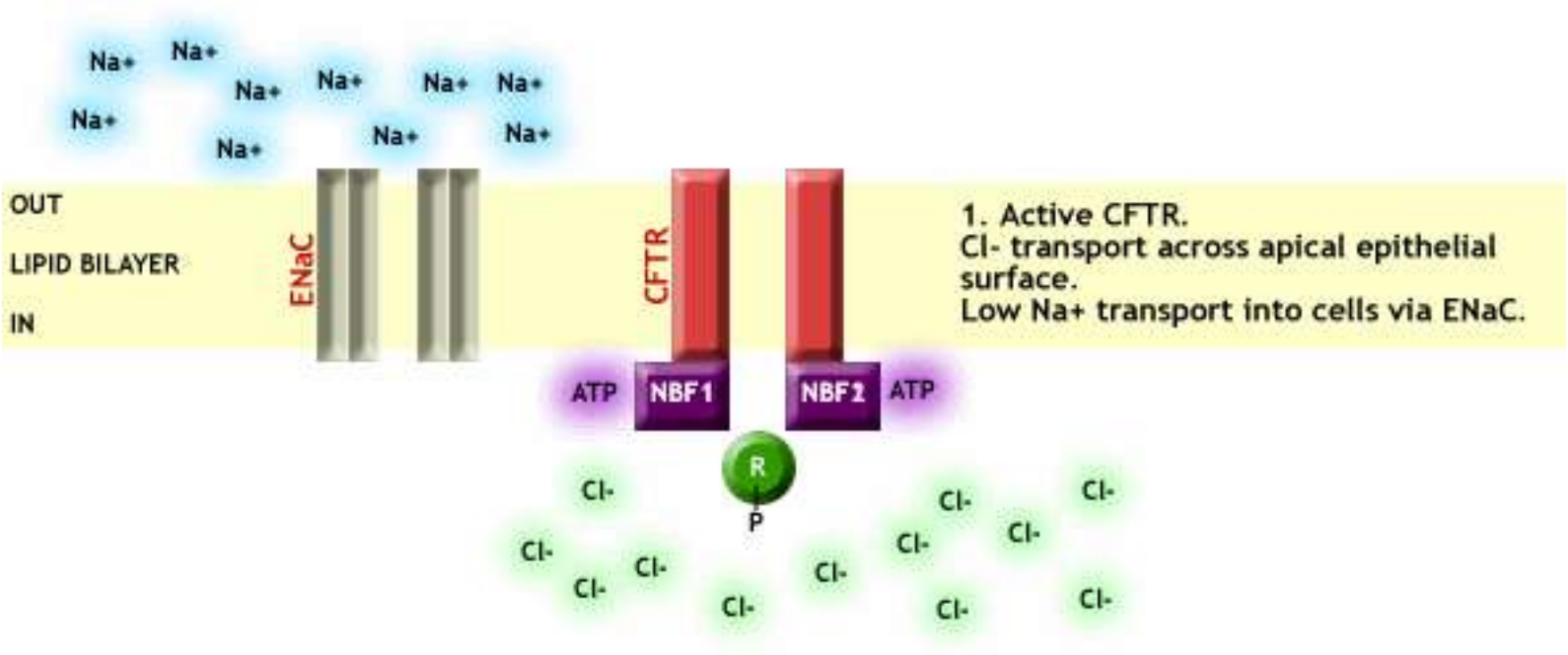




www.healthcare innovations.org, 2015

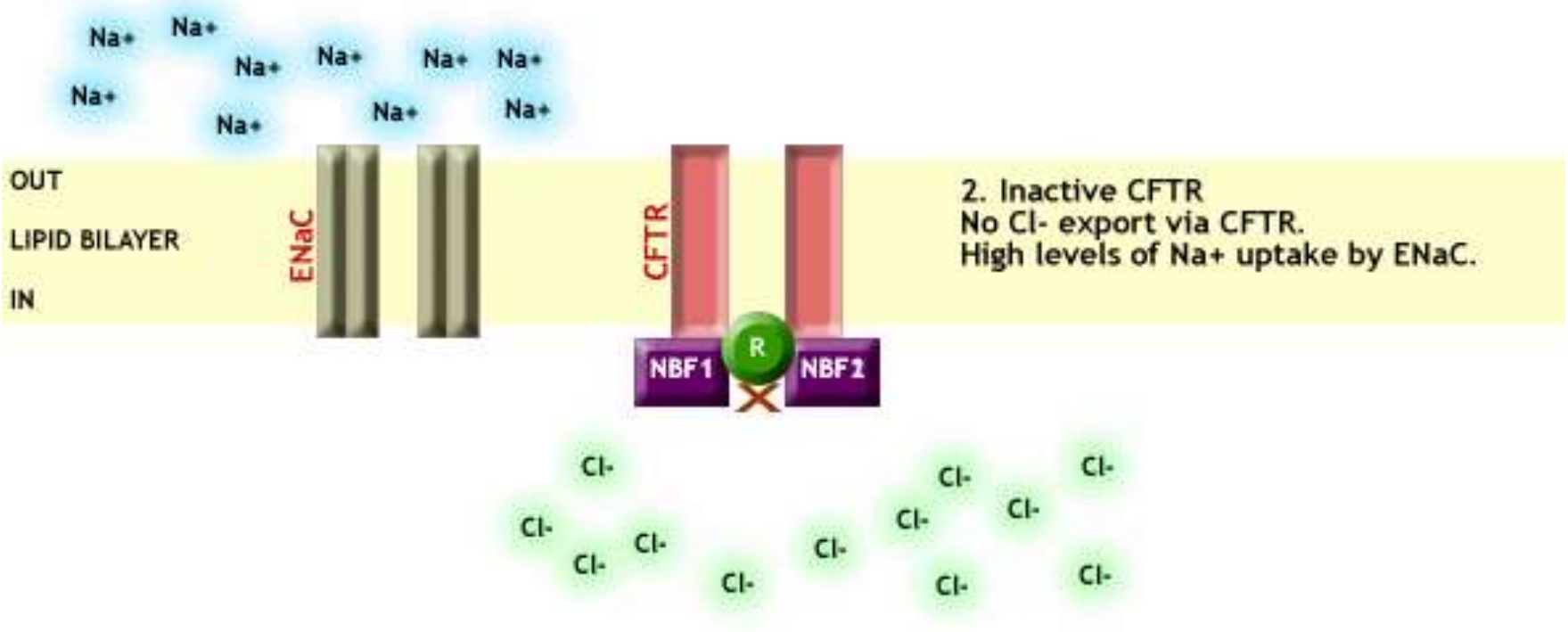

CFTR CLOSED
Cell membrane
Out
In
NBD1
NBD2
Cl⁻
R
CFTR OPEN
Cl⁻
NBD1
NBD2
NBD
Cl⁻
R
P

Φυσιολογική λειτουργία CFTR



http://www.cfgenetherapy.org.uk/cysticfibrosis/article/What_causes_Cystic_Fibrosis

Παθολογική λειτουργία CFTR



http://www.cfgenetherapy.org.uk/cysticfibrosis/article/What_causes_Cystic_Fibrosis

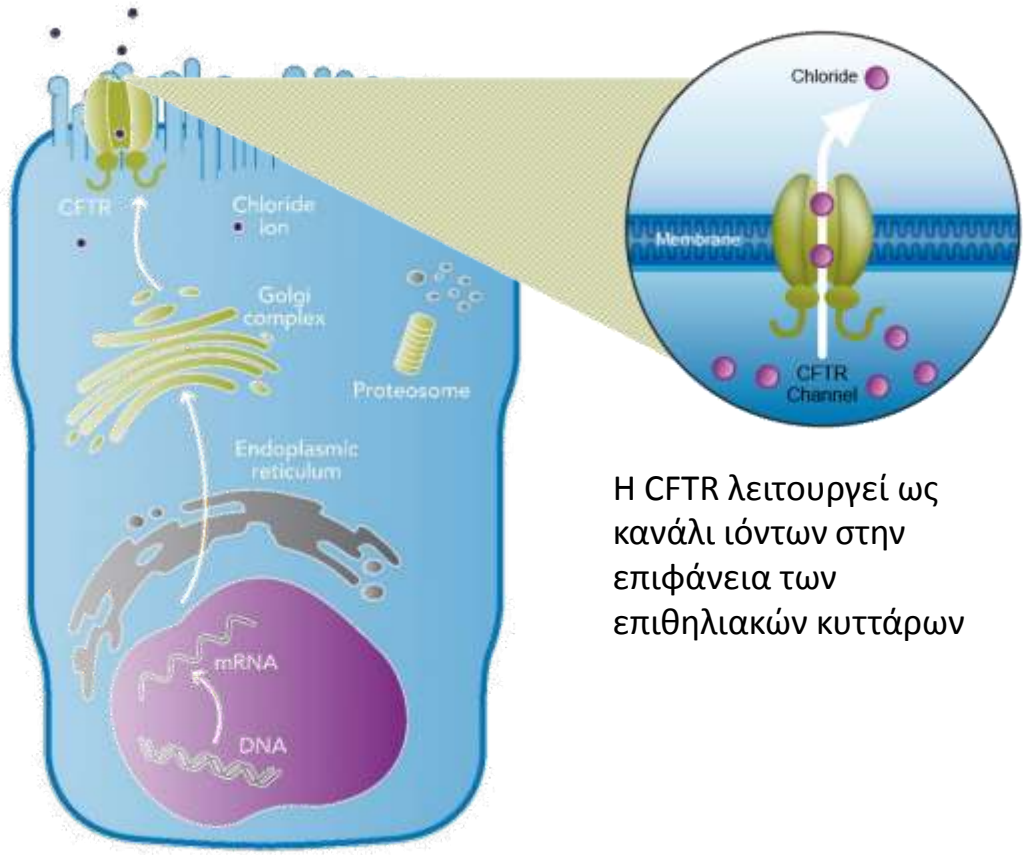
Φυσιολογία του καναλιού CFTR

Έκφραση πρωτείνης στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων (*Expression*)

Μεταφορά ή διακίνηση της πρωτείνης (*Trafficing*)

Μετάφραση και επεξεργασία της πρωτείνης (*Translation* & *Processing*)

Μεταγραφή γονιδίου (*Trancription*)



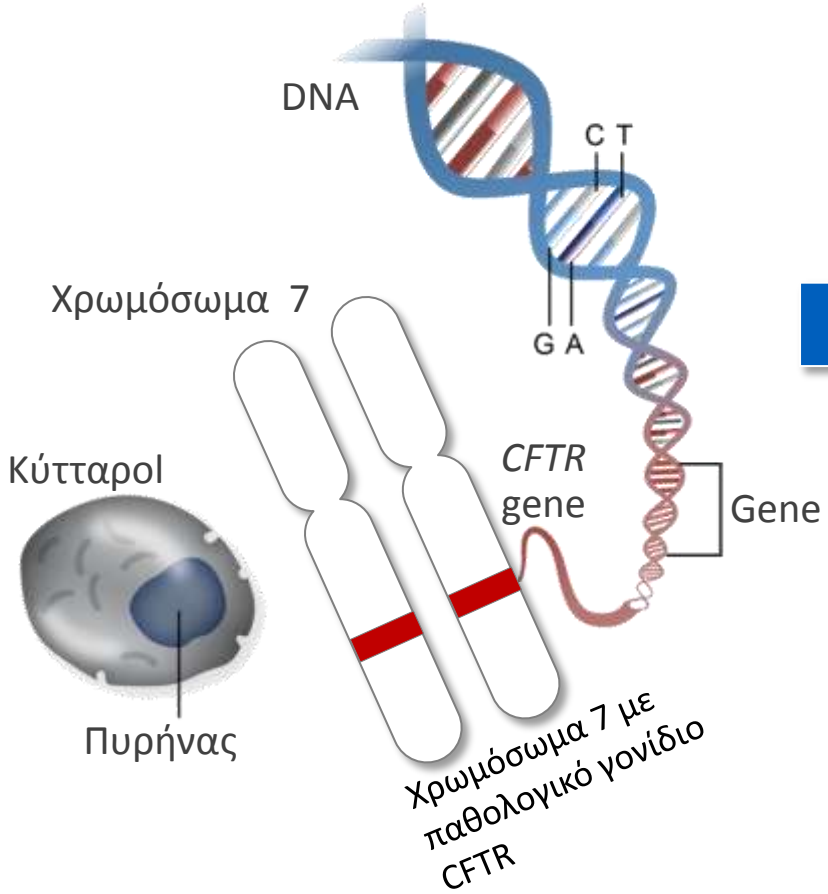
Η CFTR λειτουργεί ως κανάλι ιόντων στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων

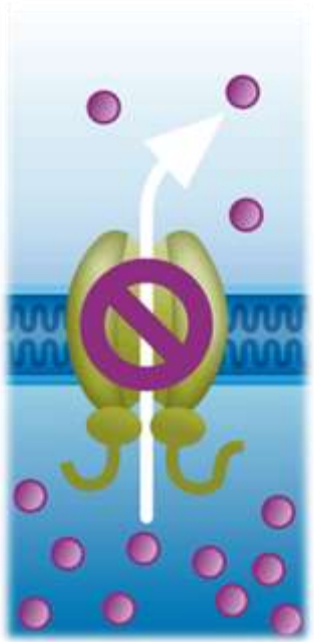
Η μεταφορά της CFTR είναι ενδογενώς αναποτελεσματική αφού μόνο το 25-30% της πρωτείνης φθάνει στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων[1,2]

1. Loo MA, et al. *EMBO J*. 1998;17(23):6879–87; 2. Cant N, et al. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:15–25; 3. Derichs N, et al. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58–65;
4. Lommatzsch ST & Aris R. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:531–8; 5. Lukacs GL & Durie PR. *N Eng J Med.* 2003;349(15):1401–4;
6. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992–2001; 7. MacDonald KD, et al. *Paediatr Drugs.* 2007;9(1):1–10.

Αιτιοπαθογένεια της Κυστικής ίνωσης – Δυσλειτουργία της πρωτεϊνης CFTR

Το *CFTR* γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεϊνη – την CFTR πρωτεϊνη που είναι διαμεμβρανικό κανάλι ιόντων





Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της CFTR οδηγούν σε μειωμένη ποσότητα ή λειτουργικότητα της πρωτεϊνης στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων

Αυτό οδηγεί σε παθολογική μεταφορά ιόντων στους πνεύμονες, το ΓΕΣ σύστημα, το πάγκρεας, το δέρμα και το αναπαραγωγικό σύστημα και τις κλινικές εκδηλώσεις της ΚΙ

Defective CFTR protein

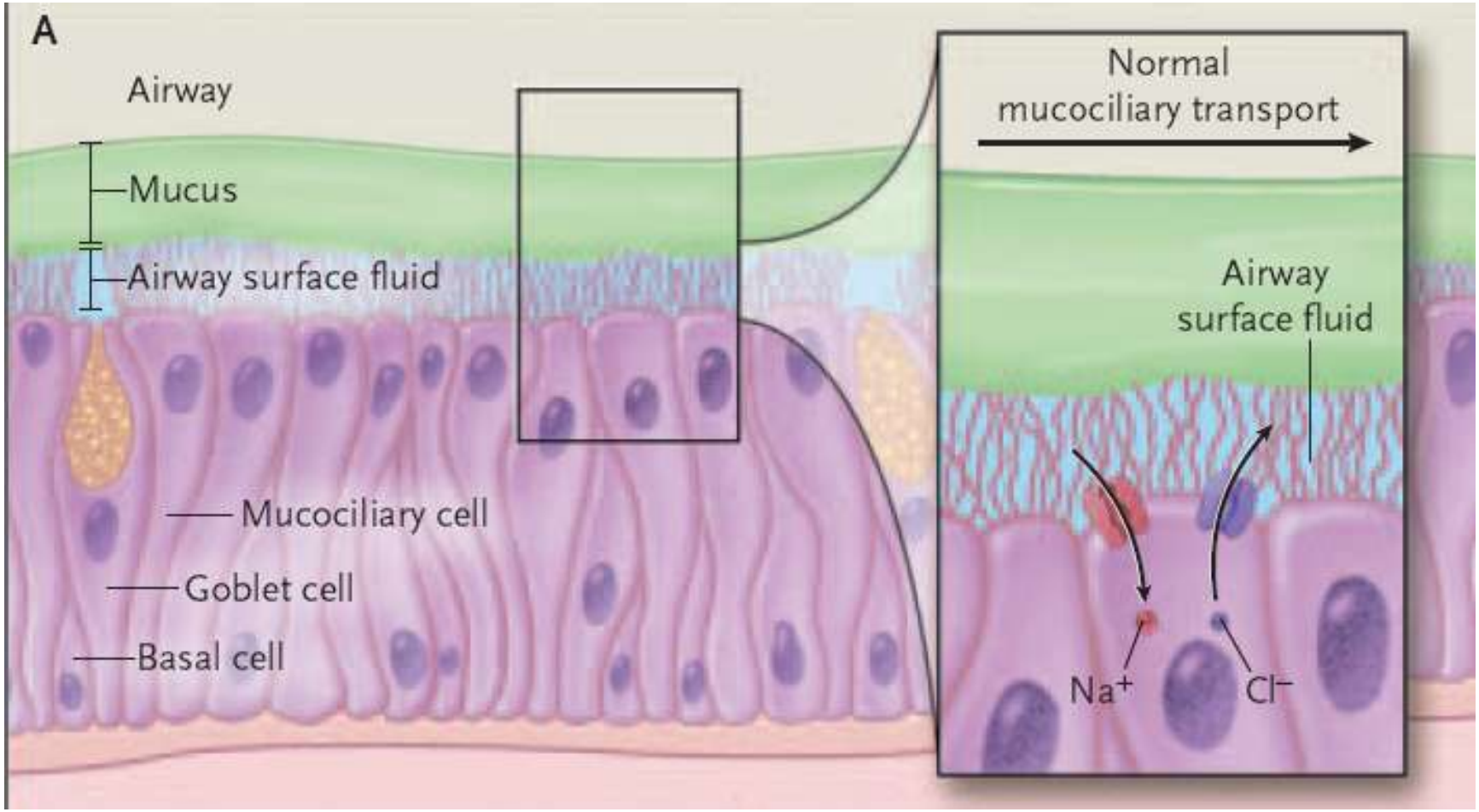
Ποσότητα *Λειτουργικότητα*

Συνολική δραστικότητα CFTR

1. Rowe SM et al. N Engl J Med 2005;352:1992–2001; 2. MacDonald KD et al. Paediatr Drugs 2007;9:1–10

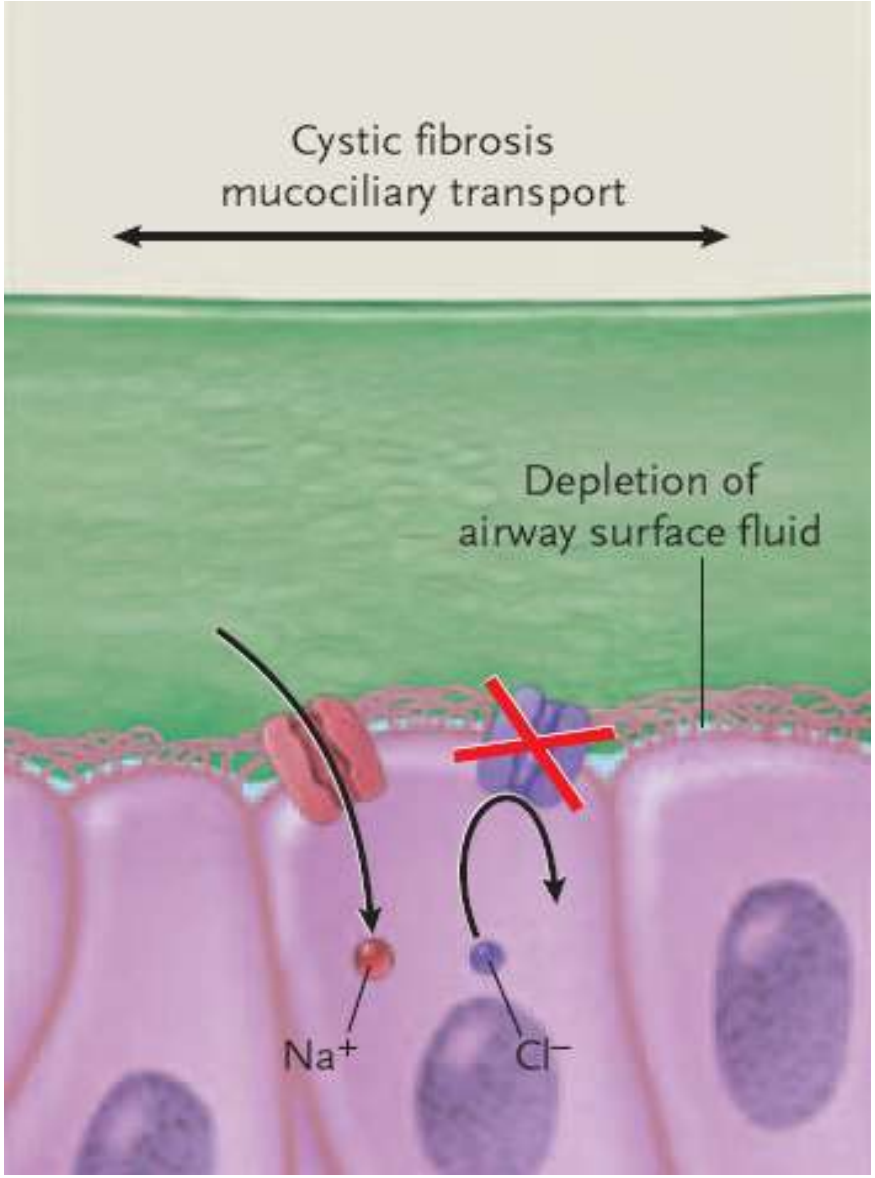
Βλεννοκροσσωτή κάθαρση

Η σημασία της εφύγρανσης των αεραγωγών



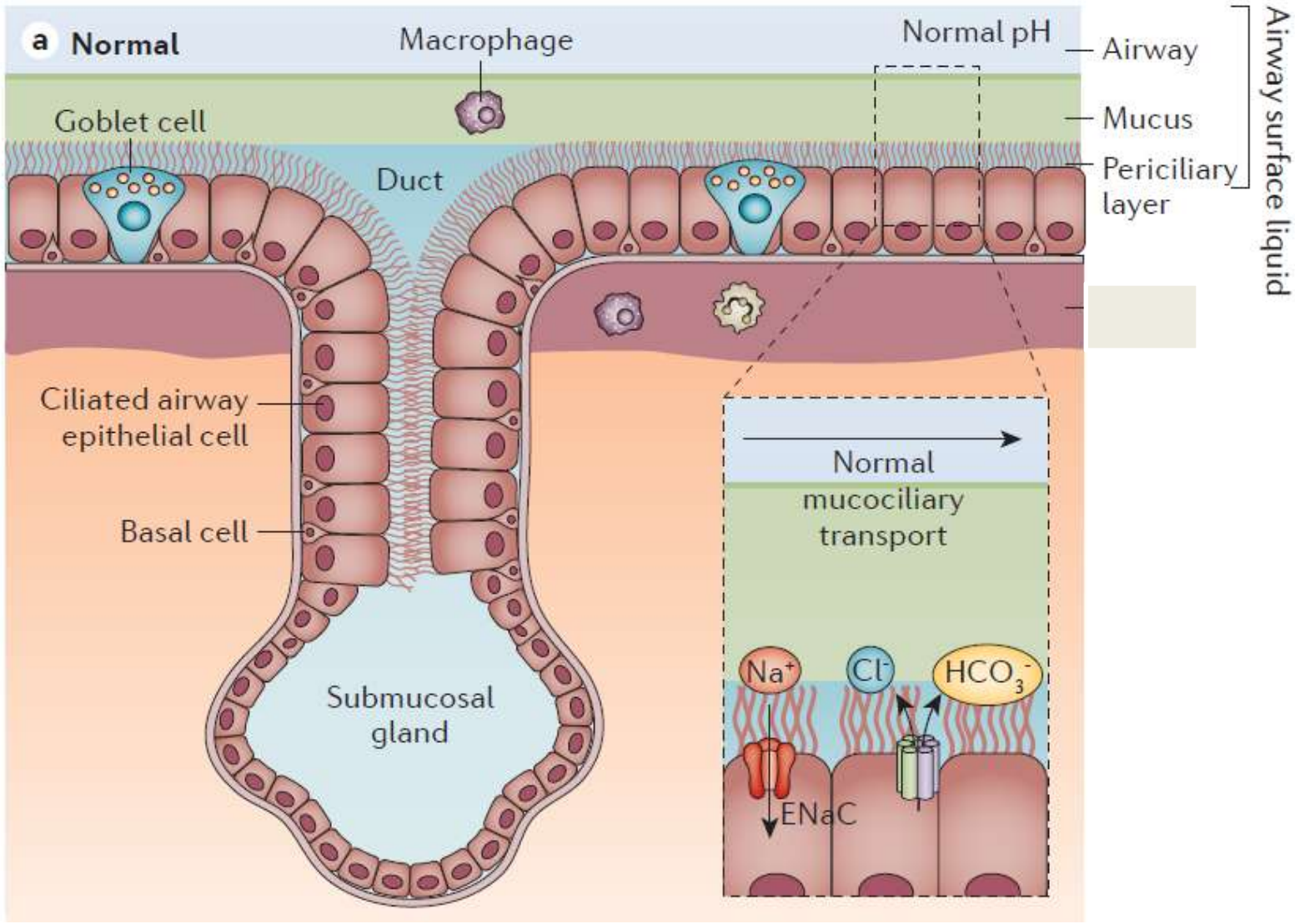
Ratjen F *NEJM* 2006

Αφυδάτωση της επιφανειακής στοιβάδας των αεραγωγών στην ΚΙ



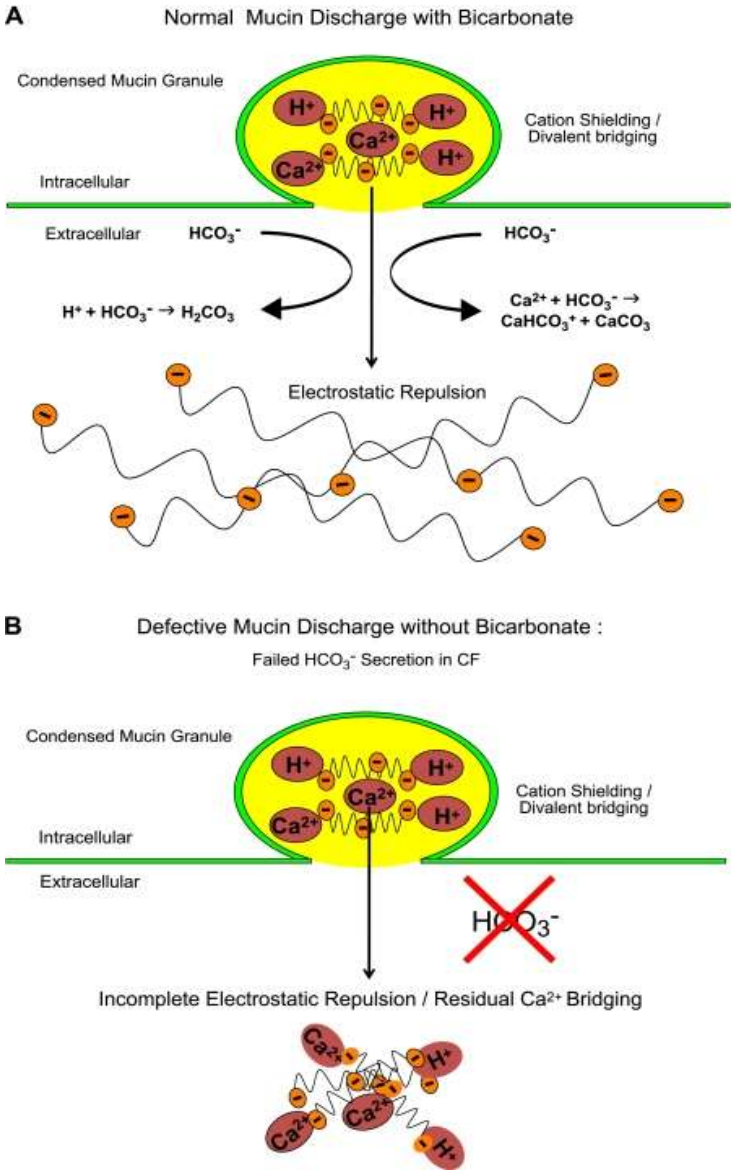
Ratjen F *NEJM* 2006

Η CFTR ρυθμίζει την λειτουργία και άλλων καναλιών



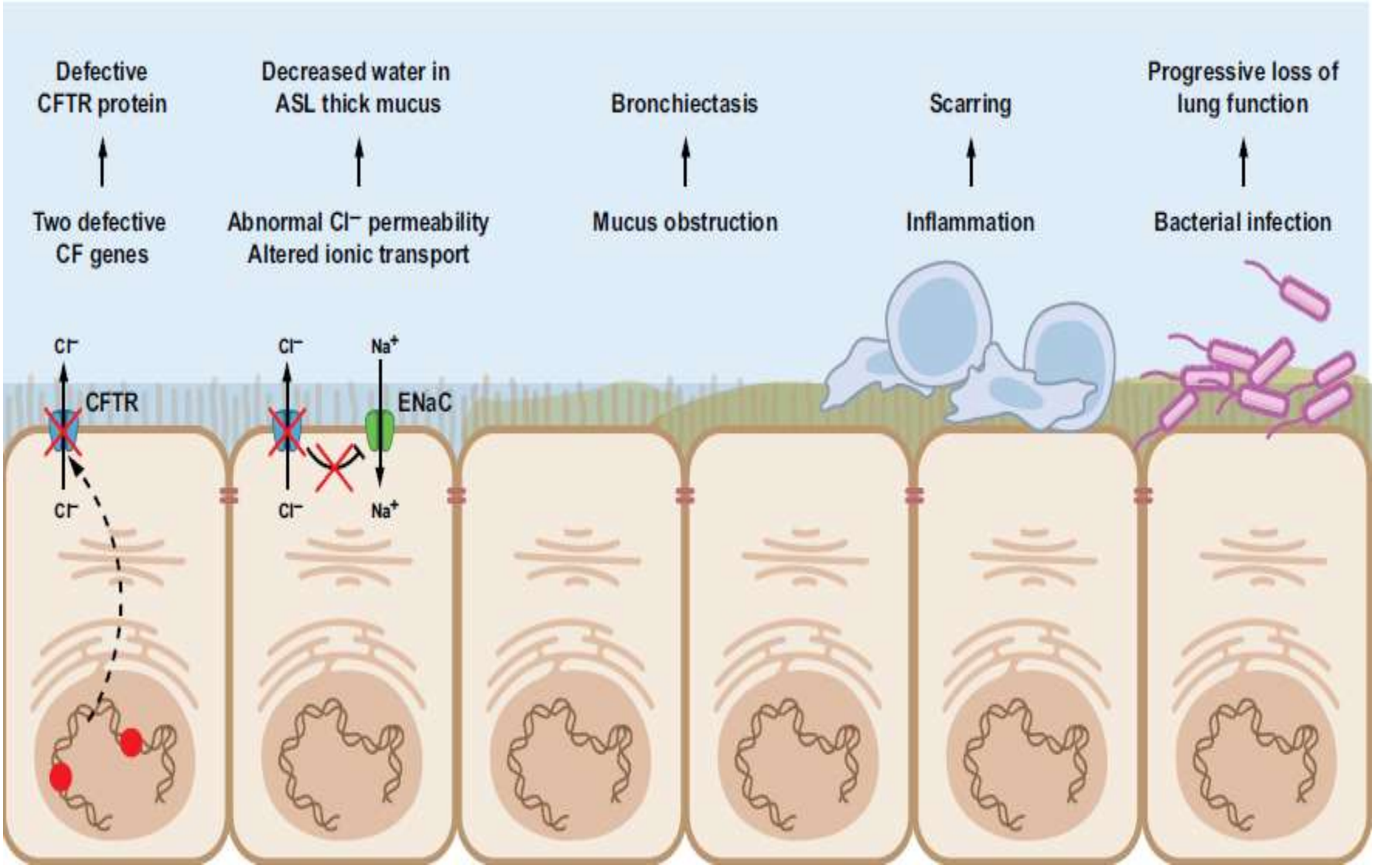
Ratjen F et al., *Nat Rev Dis Prim* 2015

Bicarbonate and Mucus Secretion



Quinton P. *Am J Physiol* 2010

Παθοφυσιολογία Πνευμονικής νόσου



Παθοφυσιολογία Πνευμονικής νόσου

Παθολογικό γονίδιο CFTR

↓

Διαταραχή μεταφοράς ιόντων

↓

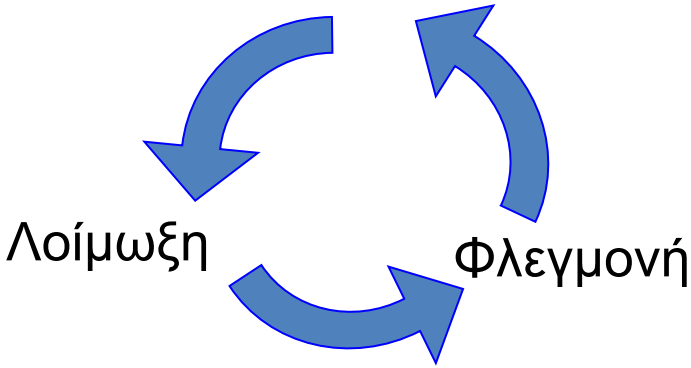
Αφυδάτωση επιφανειακής στοιβάδας αεραγωγών

↓

Διαταραχή βλεννο-κροσσωτής κάθαρσης

↓

Απόφραξη από βλέννη



Διαγνωστικά κριτήρια ΚΙ

Μία ή περισσότερες κλινικές εκδηλώσεις

ή

Ιστορικό ΚΙ σε αδελφό

ή

Θετικός νεογνικός ανιχνευτικός έλεγχος (IRT)

+

Δύο παθολογικά test ιδρώτα

ή

Ανεύρεση δύο μεταλλάξεων ΚΙ

Rosenstein BJ, et al. J Pediatr. 1998

Δοκιμασία χλωριούχων ιδρώτα

- Cl^- : ≥60 mmol/L Παθολογικό
- Cl^- : 30-59 mmol/L Αμφίβολο
- Cl^- : <30 mmol/L Φυσιολογικό

New CF guidelines. J Pediatr. 2017

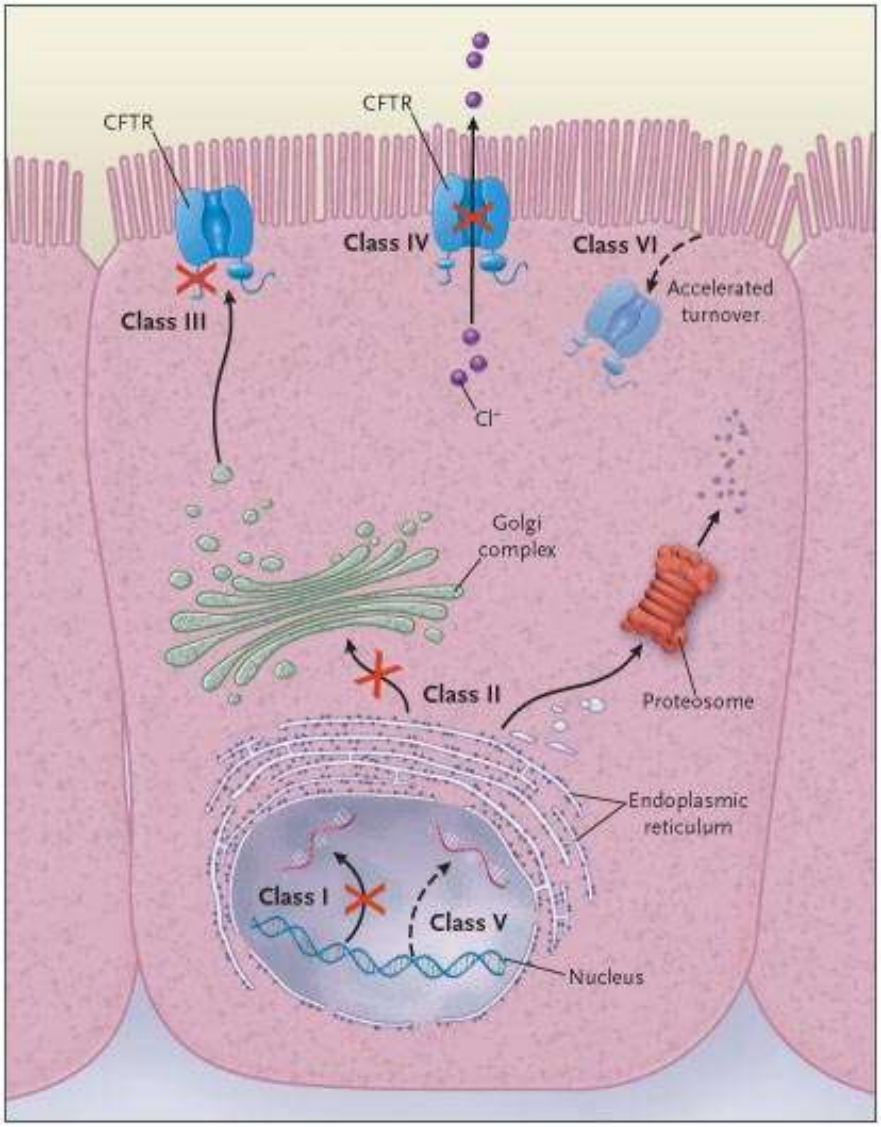
Διάγνωση στην ενηλικίωση

Άτυπες μορφές κυστικής ίνωσης ή *CFTR related disorders*

- Υποτροπιάζουσες παραρρινοκολπίτιδες
- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού
- Υποτροπιάζουσες παγκρεατίτιδες
- Αποφρακτική αζωοσπερμία

Αφορούν συνήθως ασθενείς με λιγότερο σοβαρές μεταλλάξεις

Κλάσεις των μεταλλάξεων της CFTR



>2000 mutations identified

Class I Defective synthesis

Class II Defective processing

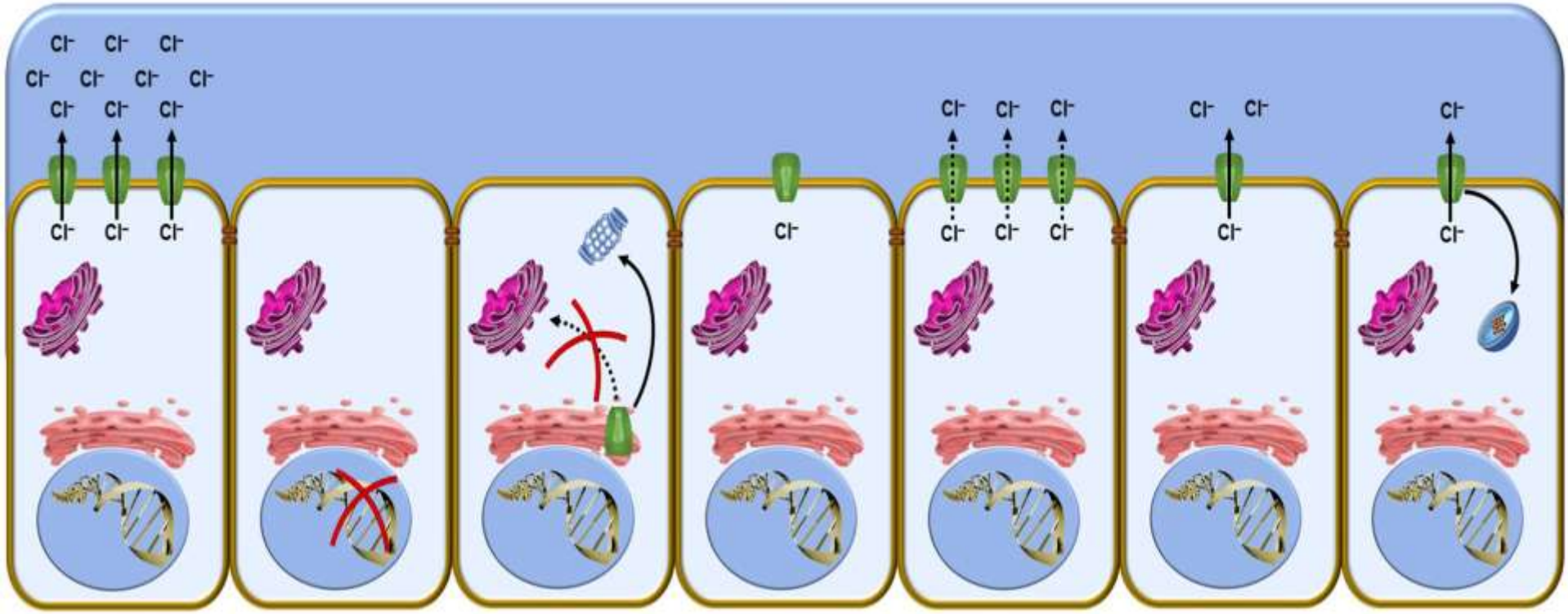
Class III Defective regulation

Class IV Defective conductance

Class V Reduced quantity

Class VI Increased turnover

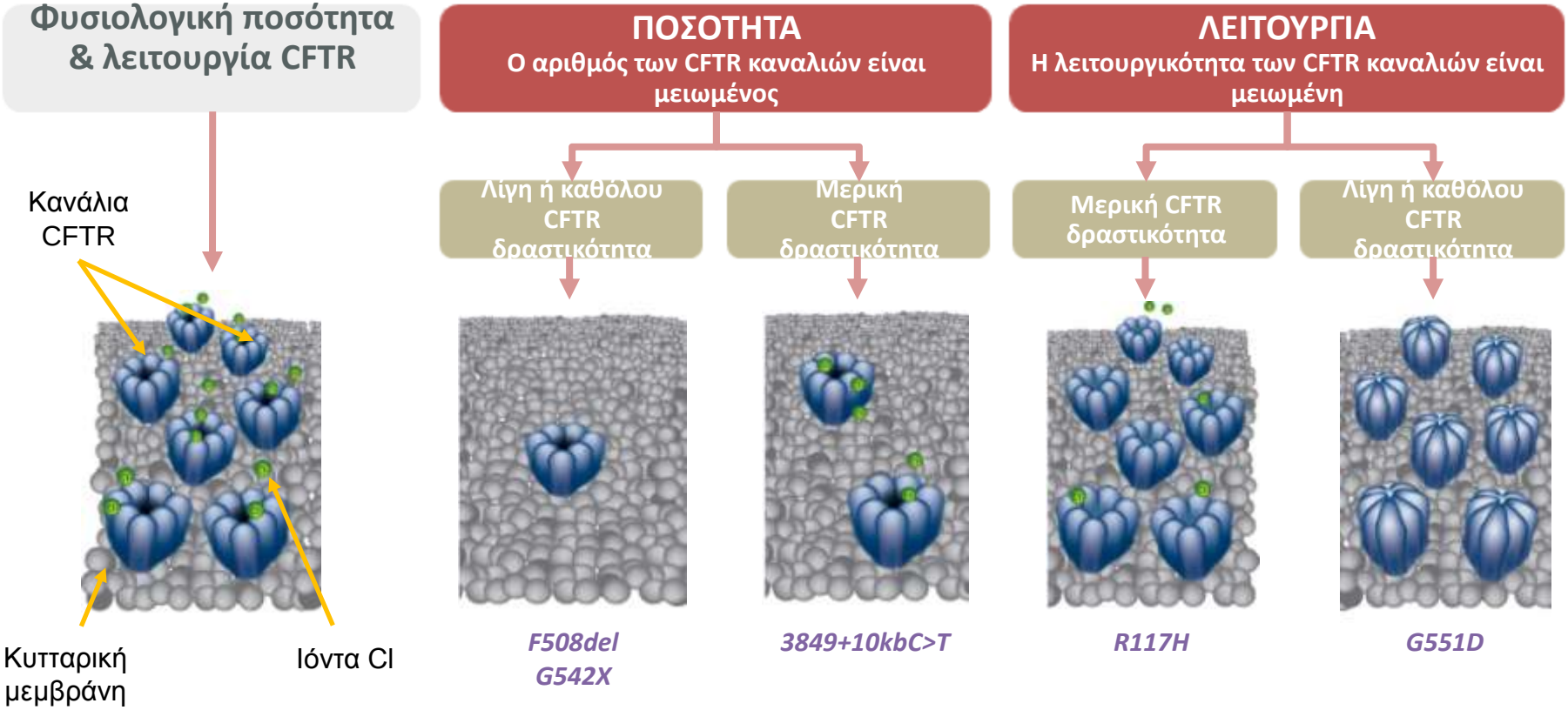
Rowe SM et al., *NEJM* 2005



	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

Οι μεταλλάξεις μειώνουν την ποσότητα και την λειτουργικότητα των CFTR καναλιών

Οι διάφορες μεταλλάξεις προκαλούν δυσλειτουργία των καναλιών CFTR [1-3]



Οι μεταλλάξεις οδηγούν σε περισσότερα από ένα ελλείμματα στην λειτουργία της CFTR πρωτείνης.

1. Zielenski J. *Respiration* 2000;67(2):117-133.
2. Welsh et al. Cystic fibrosis. In: Valle et al, eds. *OMMBID*. The McGraw-Hill Companies Inc; 2004:part 21, chap 201.
3. Van Goor F et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(46):18843-18848.

Παθοφυσιολογία CFTR μεταλλάξεων

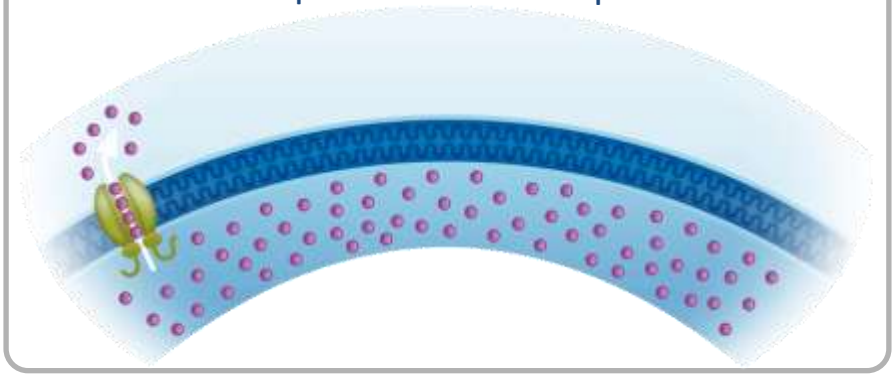
Ποσότητα CFTR

Ο αριθμός των CFTR καναλιών στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων

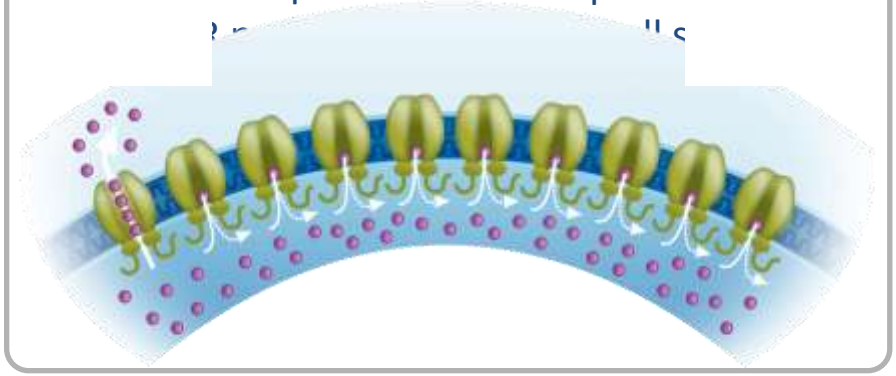
Λειτουργικότητα CFTR

Channel Open Probability × Αγωγιμότητα των καναλιών

Μεταλλάξεις που μειώνουν την **ΠΟΣΟΤΗΤΑ** των λειτουργικών CFTR καναλιών στην επιφάνεια των κυττάρων

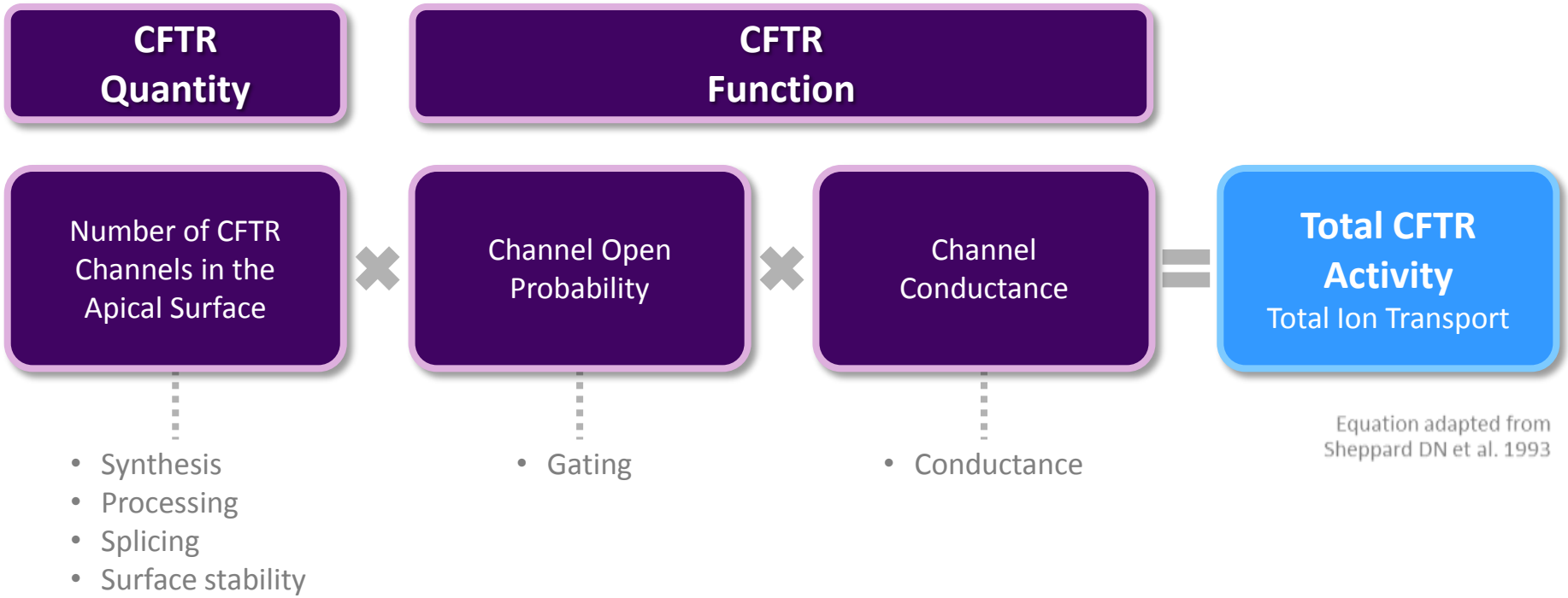


Μεταλλάξεις που μειώνουν την **ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ** των CFTR καναλιών στην επιφάνεια των κυττάρων



1. Derichs N. Eur Respir Rev 2013;22:58–65

Τι καθορίζει την "Συνολική CFTR Δραστικότητα"?

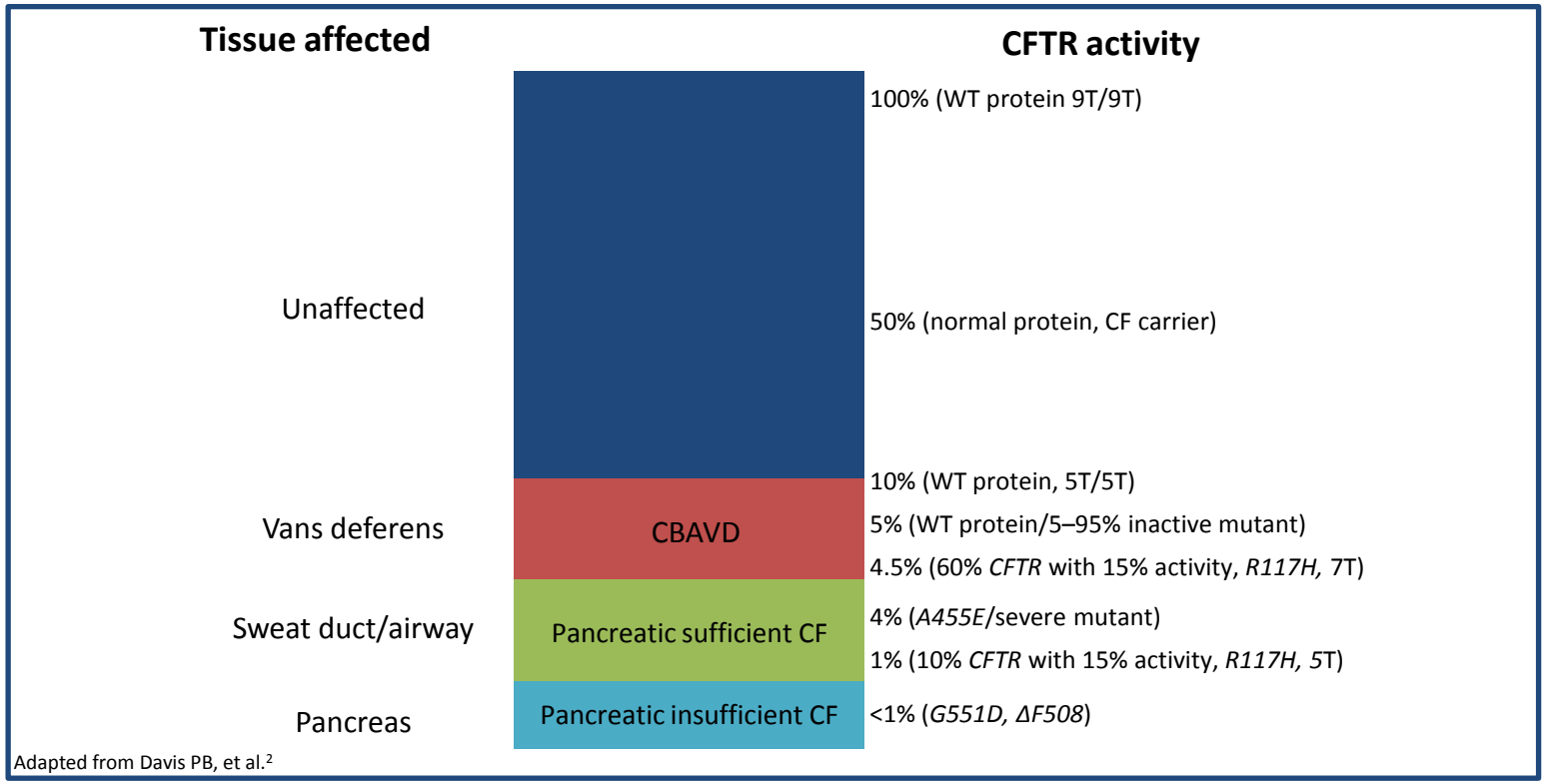


1. MacDonald KD et al. Paediatr Drugs 2007;9:1–10; 2. Lommatzsch ST & Aris R. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:531–8; 3. Rogan MP et al. Chest 2011;139:1480–90; 4. Derichs N. Eur Respir Rev 2013;22:58–65; 5. Sheppard DN et al. Nature 1993;362:160–4; 6. Welsh MJ & Smith AE. Cell 1993;73:1251–4; 7. Zielenski J. Respiration 2000;67:117–33; 8. Rowe SM et al. N Engl J Med 2005;352:1992–2001; 9. Castellani C. J Cyst Fibros 2008;7:179–96; 10. Boyle MP & De Boeck K. Lancet Respir Med 2013;1:158–63

Επίπεδα λειτουργικότητας CFTR ≤ 10% σχετίζονται με κλασσικές εκδηλώσεις κυστικής ίνωσης

- Επίπεδα ≤10% της φυσιολογικής CFTR δραστικότητας είναι το όριο για την εκδήλωση κλασσικών συμπτωμάτων KI από πνεύμονες, πάγκρεας και ιδρωτοποιούς αδένες[1]

Εκδηλώσεις KI από διάφορα όργανα και συσχέτιση με CFTR λειτουργικότητα[2]



Organs are affected based on sensitivity to CFTR activity

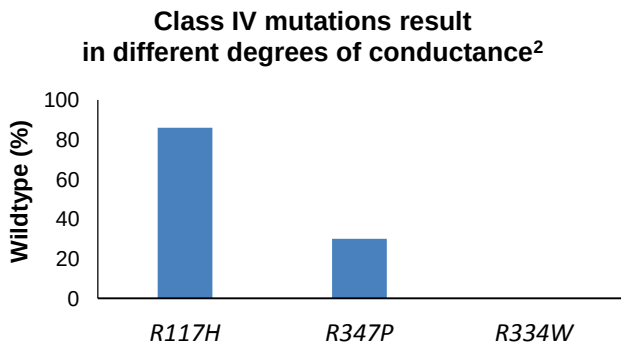
CBAVD, congenital bilateral absence of the vas deferens.

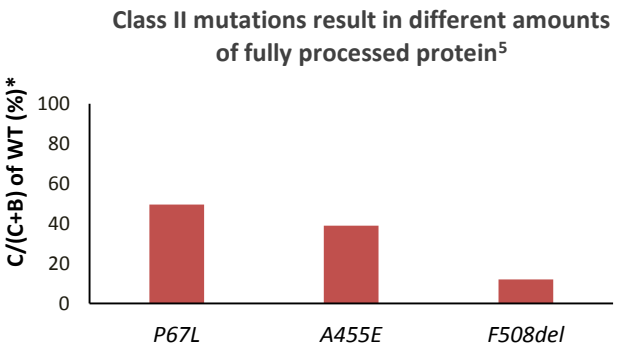
1. Sosnay PR, et al. *Nat Genet.* 2013;45(10):1160–7; 2. Davis PB, et al. *Am J Respir Crit Care Med.*1996;154(5);1229–56.

Η ταξινόμηση των μεταλλάξεων έχει περιορισμούς

- Used extensively to predict the effects of *CFTR* mutations on CFTR activity and clinical phenotype[1]

Mutation	*R117H-CFTR*	*F508del-CFTR*	*E831X-CFTR*
Classic classification	IV: Low conductance	II: Processing/trafficking defect	I: Stop codon No synthesis
Other classification	III: Defective gating[2]	VI: Low surface stability[3]	V: Alternate splicing yields some transcripts[4]



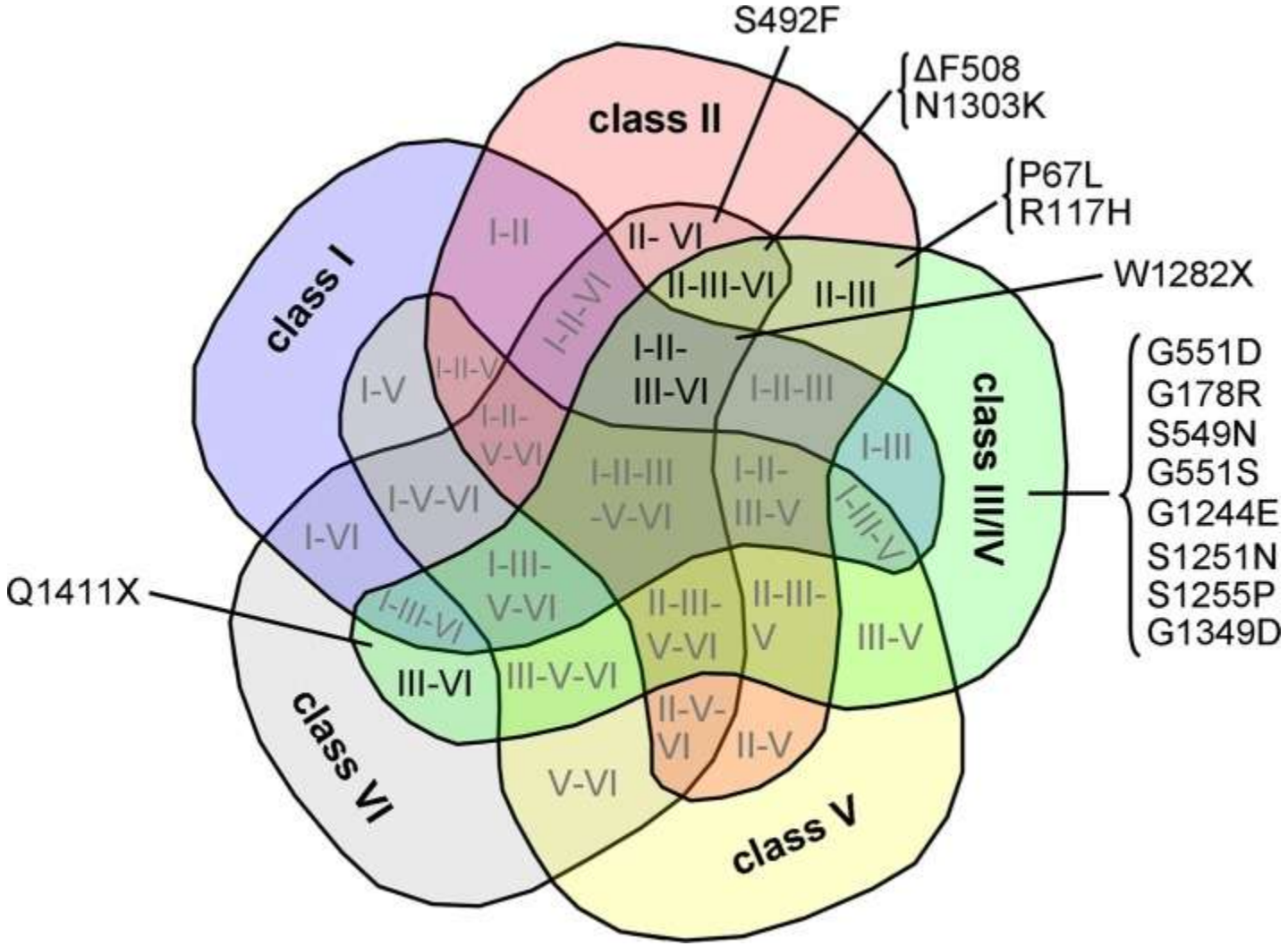


However some mutations produce defects that fall into more than one class

C, fully glycosylated protein (C-band); B, partially glycosylated protein (B-band).

1. Welsh MJ & Smith AE. *Cell*. 1993;73(7):1251–4; 2. Sheppard DN, et al. *Nature*. 1993;362(6416):160–4; 3.Gentzsch 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.

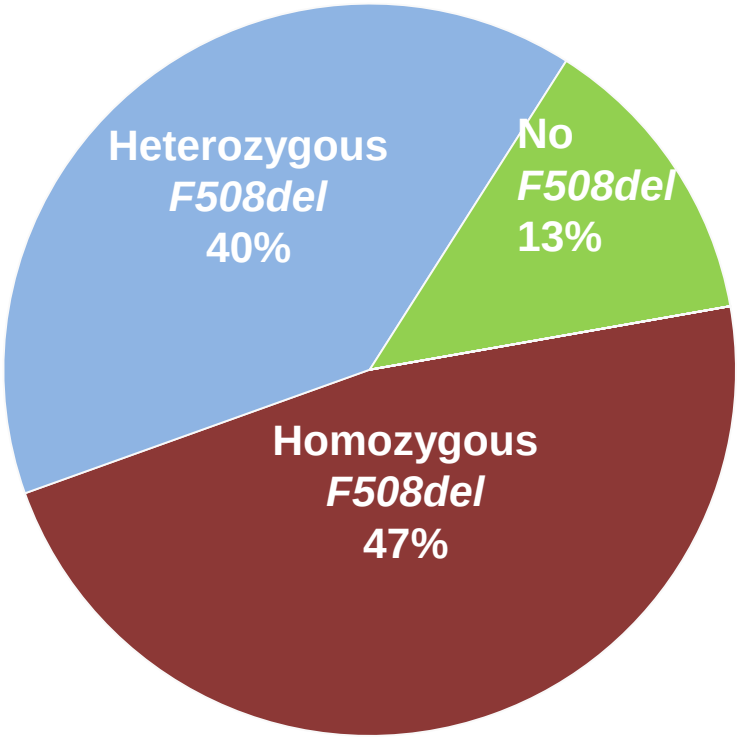
Μια *CFTR* μετάλλαξη *μπορεί να εμπίπτει σε περισσότερες από μία κλάσεις*



Adapted from Veit G, et al. *Mol Biol Cell*. 2016;27(3):424–33.

Συχνότητα των CFTR μεταλλάξεων στις Ηνωμένες Πολιτείες

Από περίπου 30,000 ασθενείς με KI που έχουν καταγραφεί στο US Patient Registry



Mutation	Percent of People With CF[a]
F508del	86.4
G524X	4.6
G551D	4.4
R117H	2.8
N1303K	2.5
W1282X	2.3

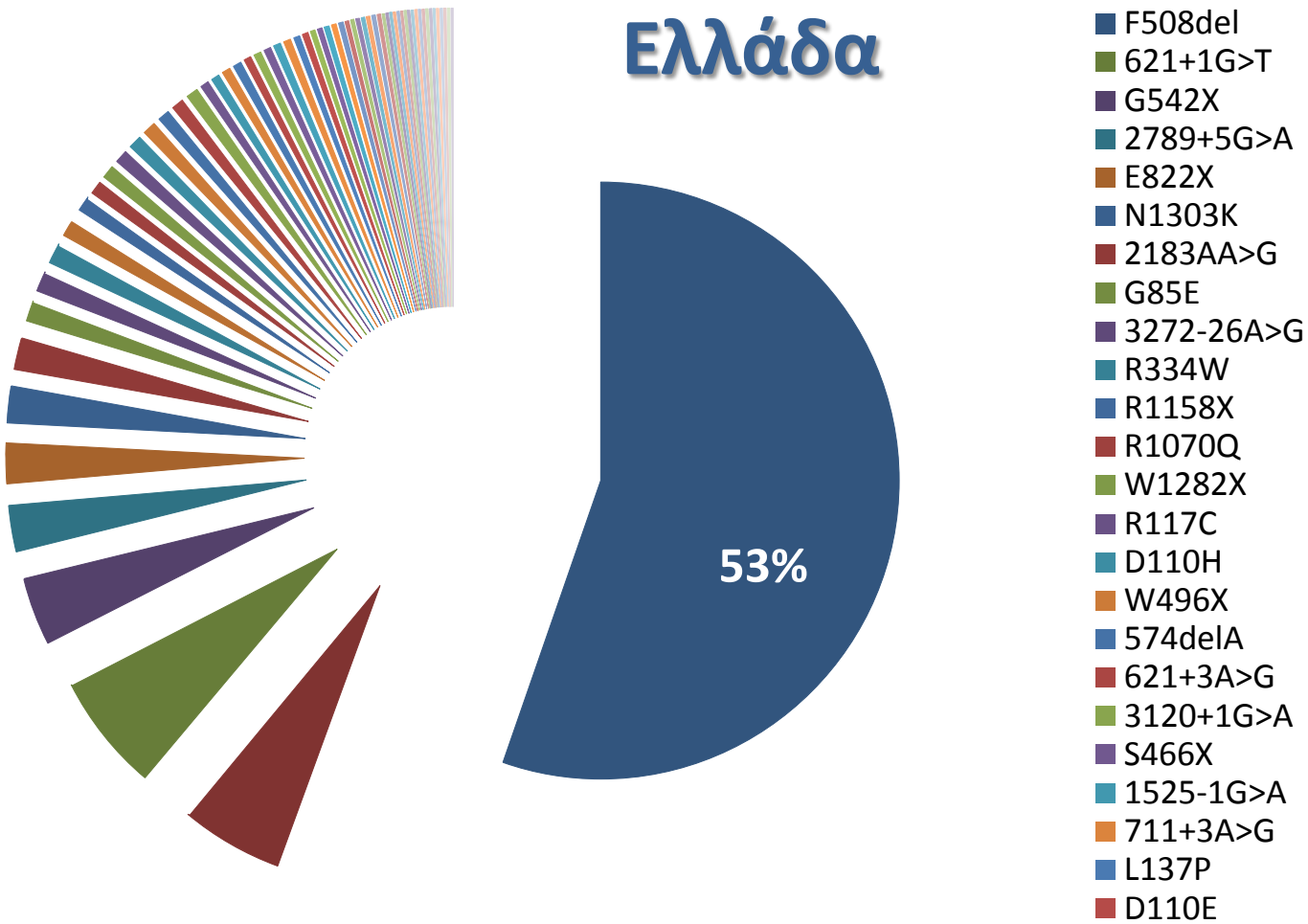
[a]Includes patients with 1 or 2 copies of the mutation.

Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry. 2013 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD: CFF; 2014.

CFTR γονότυποι στην Ευρώπη (%)

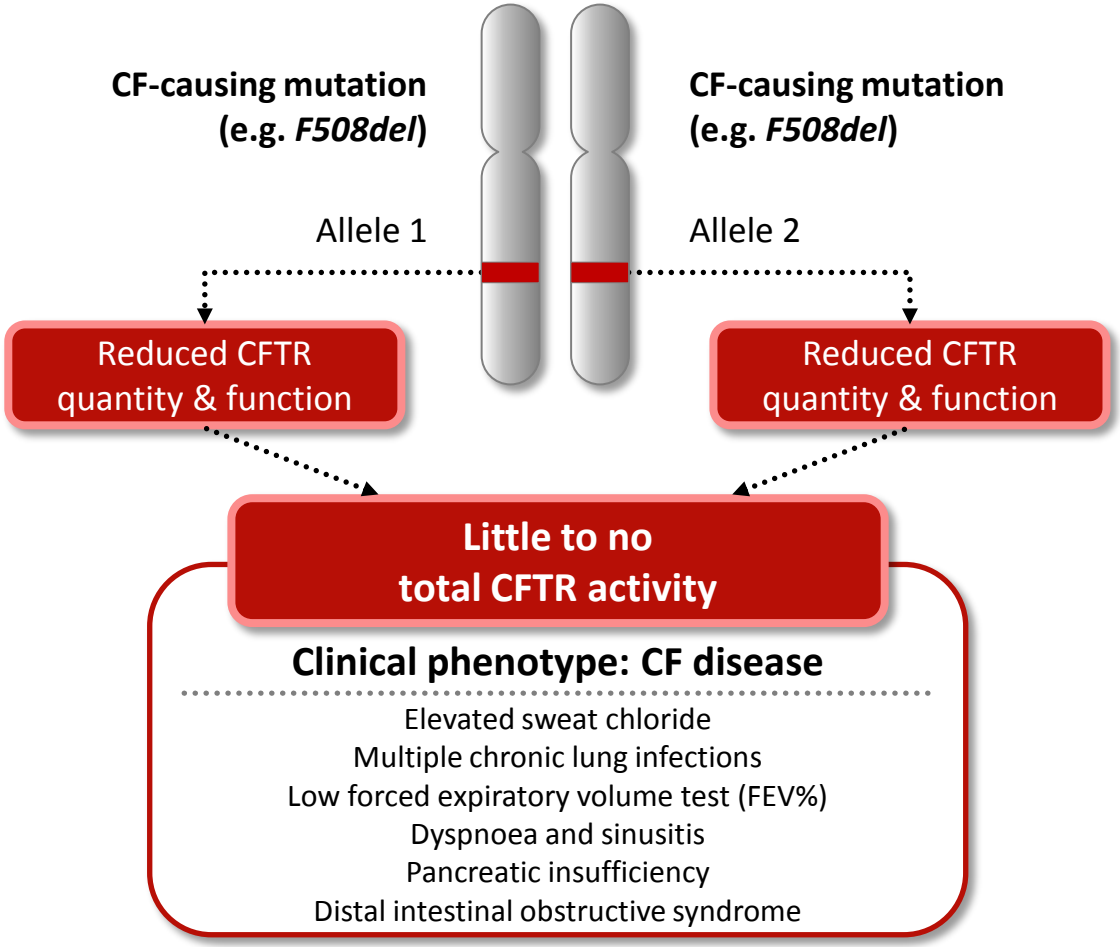
CFTR γονότυποι στην Ελλάδα (%)

Συχνότητα CFTR Μεταλλάξεων (%)- Ελλάδα



Οι 64 πιο κοινές μεταλλάξεις που ανιχνεύονται στον Ελληνικό πληθυσμό από σύνολο 135 μεταλλάξεων. Στο γράφημα παρουσιάζονται οι μεταλλάξεις με συχνότητα 0.1% ή μεγαλύτερη.

Patients homozygous for *F508del CFTR* mutation[1–4]



In addition to *CFTR* genotype, phenotype is also influenced by non-*CFTR* modifier genes and environmental factors

1. Boyle MP & De Boeck K. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158–63; 2. Griesenbach U, et al. *Thorax*. 1999;54(Suppl. 2):S19–23;
3. Wilschanski M & Durie PR. *Gut.* 2007;56(8):1153–63; 4. Castellani C. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179–96.

Η μετάλλαξη F508del επηρεάζει δυσμενώς την κλινική πορεία της νόσου

- Χαρακτηρίζεται από:
  - Ταχύτερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας (πτώση FEV1)
  - Υψηλή συχνότητα αποικισμού από *Pseudomonas aeruginosa*
  - Υψηλή συχνότητα παγκρεατικής ανεπάρκειας συγκριτικά με το σύνολο των ασθενών με ΚΙ

1. McKone EF, et al. *Lancet.* 2003;7(9370):288–96; 2. Common CFTR Mutations. *F508del* homozygous. Available from: http://www.cftrscience.com/sites/all/themes/cftrscience/images/pages/section-4/CFTR_Mutation_Deck_F508del.pdf. Last accessed April 2018; 3. Boyle MP & De Boeck K. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158–63; 4. Griesenbach U, et al. *Thorax* 1999;54(Suppl. 2):S19–23; 5. Wilschanski M & Durie PR. *Gut.* 2007;56(8):1153–63; 6. Castellani C. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179–96.

Η μετάλλαξη F508del επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση

- Estimated median survival according to the status of the *F508del* mutation using data from the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)

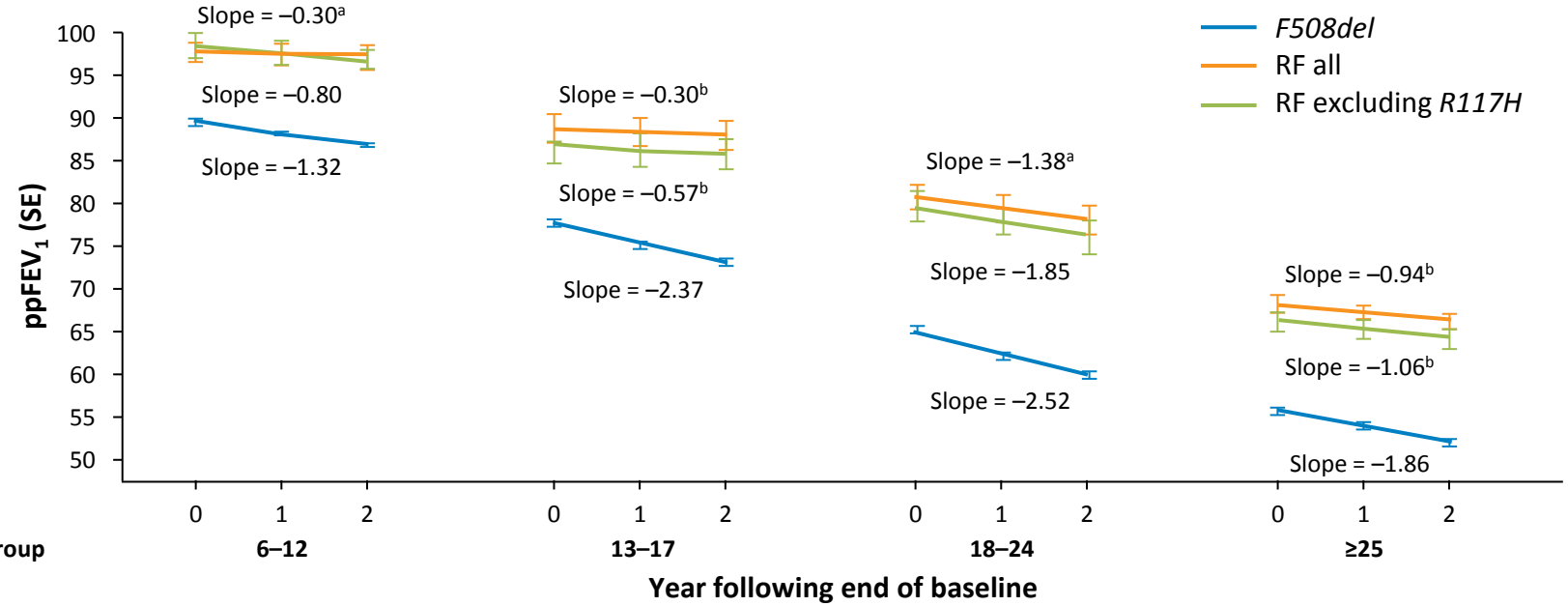
Predicted median survival according to *F508del* status in the US

	Median survival (95% CI), years[a]		
All patients	**Overall**	**Female**	**Male**
2 copies of *F508del* mutation	37 (35–39)	35 (33–38)	39 (37–41)
1 copy of *F508del* mutation	40 (39–42)	38 (36–41)	42 (39–45)
No *F508del* mutation	46 (41–53)	44 (38–57)	49 (40–70)

- Overall survival of patients with *F508del* was worse compared with patients without
- Compared with patients homozygous for *F508del* mutation, those with:
  - 1 copy of the mutation had 14% (CI: 7–20%) lower adjusted risk for death
  - No copies had 25% (CI: 15–34%) lower adjusted risk for death
- Adjusted hazard ratio (HR) for 10-year change in calendar year (2000–2010) was 0.83 (CI: 0.75–0.93)
  - Equates to a 17% reduction in mortality for the decade or a 1.8% reduction per year

[a]Assuming current age-specific mortality rates for a cohort born in 2010.
CI, confidence interval.
MacKenzie T, et al. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):233–41.

Οι ασθενείς με KI εμφανίζουν ετήσια έκπτωση στον FEV_1 ανεξάρτητα από τον γονότυπο



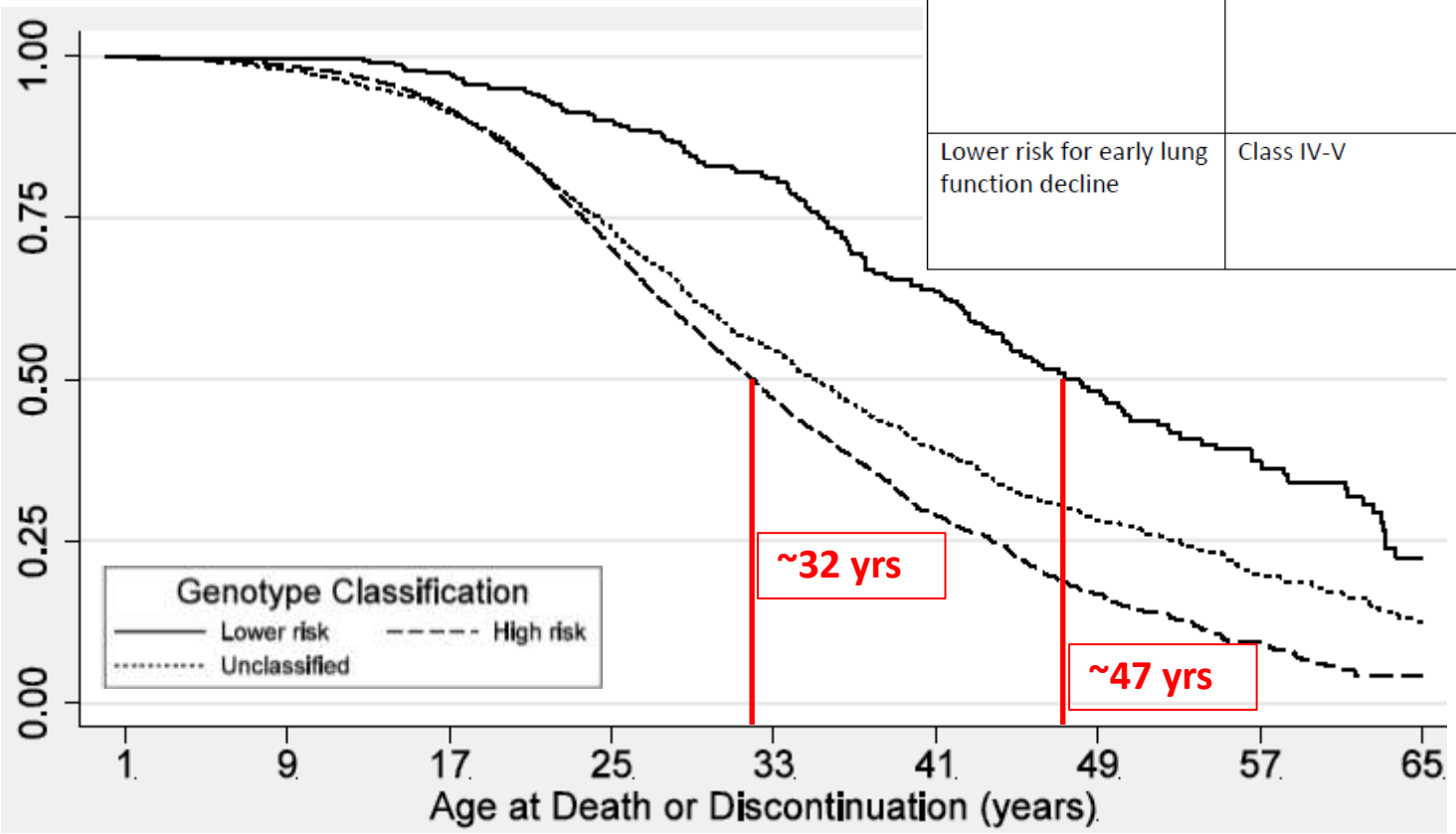
	6–12	13–17	18–24	≥25
F508del	4244	2195	2628	2849
RF all	313	177	208	544
RF excluding *R117H*	193	131	165	400

- Ασθενείς με KI και υπολειμματική λειτουργία CFTR εμφανίζουν ταχύτερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας πιο όψιμα συγκριτικά με ασθενείς που φέρουν την *F508del μετάλλαξη*
  - Οι ενήλικες ασθενείς με υπολειμματική λειτουργία CFTR εμφανίζουν όμοιο ρυθμό έκπτωσης ppFEV1 με *F508del ομόζυγους ασθενείς*
- Μεταλλάξεις που δεν περιλαμβάνουν την *R117H* δείχνουν μια σταθερή τάση για ταχύτερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας συγκριτικά με μεταλλάξεις που περιλαμβάνουν την *R117H*

[a]$p<0.05$ *vs F508del;* [b]$p<0.001$ *vs F508del*.
Each data point represents a study year. Bars represent standard errors. Intercept and slopes not adjusted for age.
Sawicki GS, et al. American Thoracic Society 2017 International Conference, May 19-24, 2017, Washington, DC. Poster A4847.

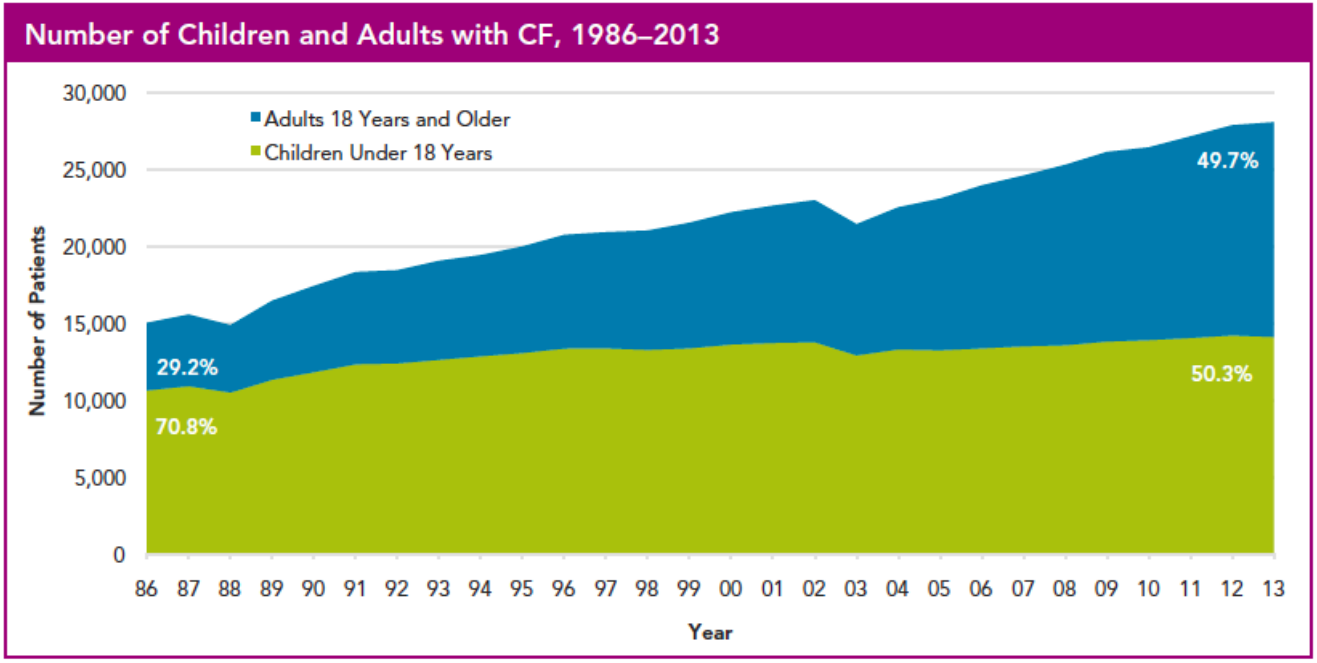
Συσχέτιση του γονοτύπου με την θνητότητα

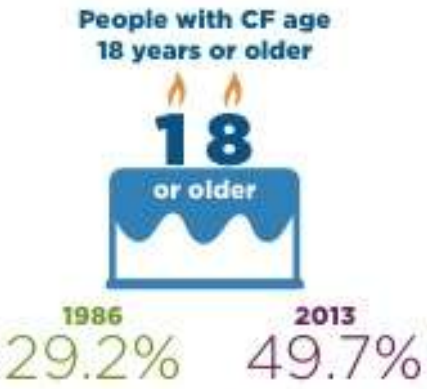
Lung Function Classification	*CFTR* Mutation Functional Class	Alleles
High risk for early lung function decline	Class I -III	G542X, R553X, W128X, R1162X, 621-1G→T, 1717-1G→A, 1078ΔT, 3659ΔC, F508del, I507del, N1303K, S549N, G85E, R560T, G551D
Lower risk for early lung function decline	Class IV-V	R117H, R334W, R347P, 3849+10KbC→T, 2789+5g→A, A455E



Adapted from McKone EF, et al. *J Cyst Fibros.* 2015;14(5):580–6.

CF: A Changing Population



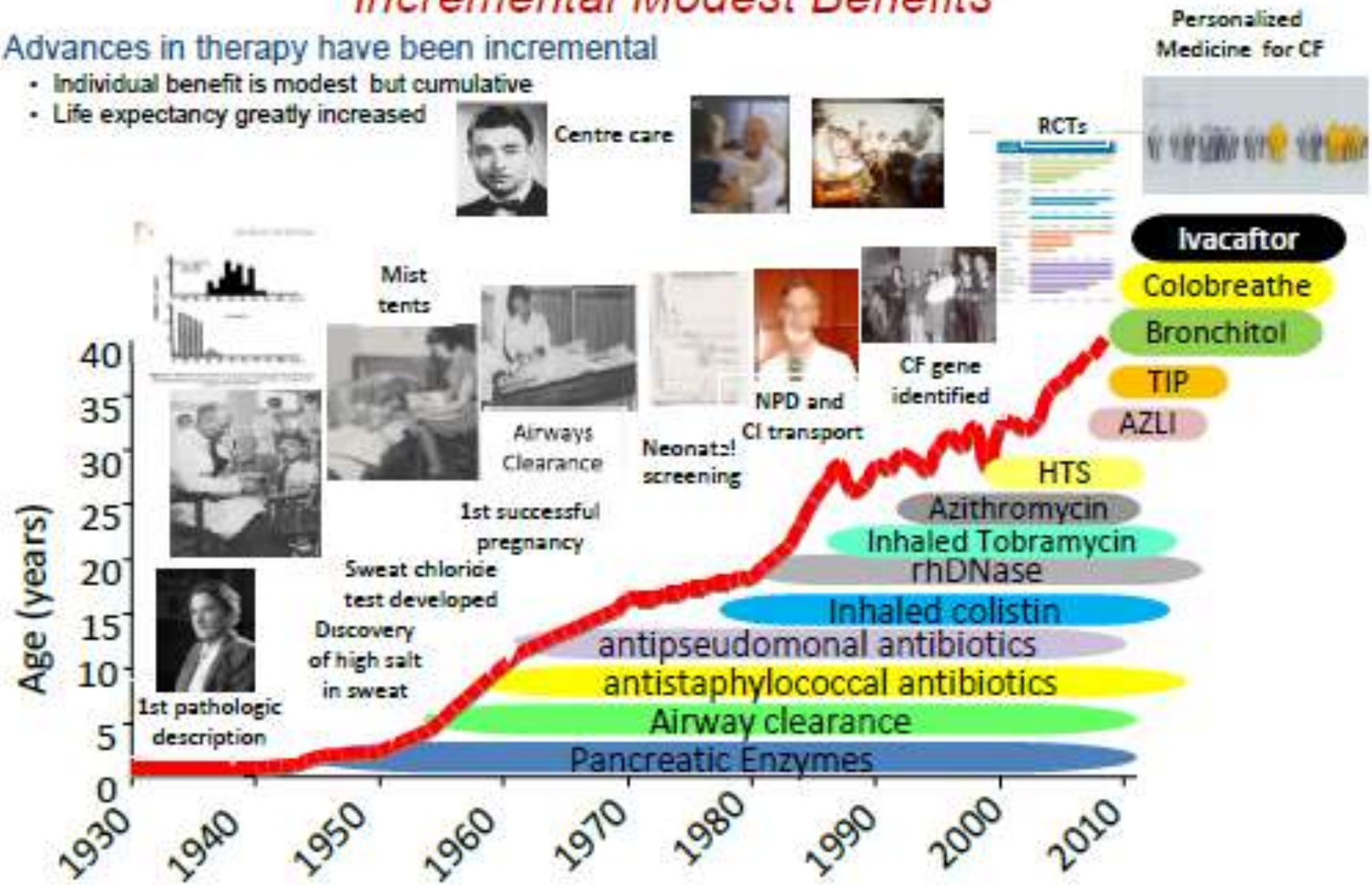


Improved Survival with Treatment Innovation

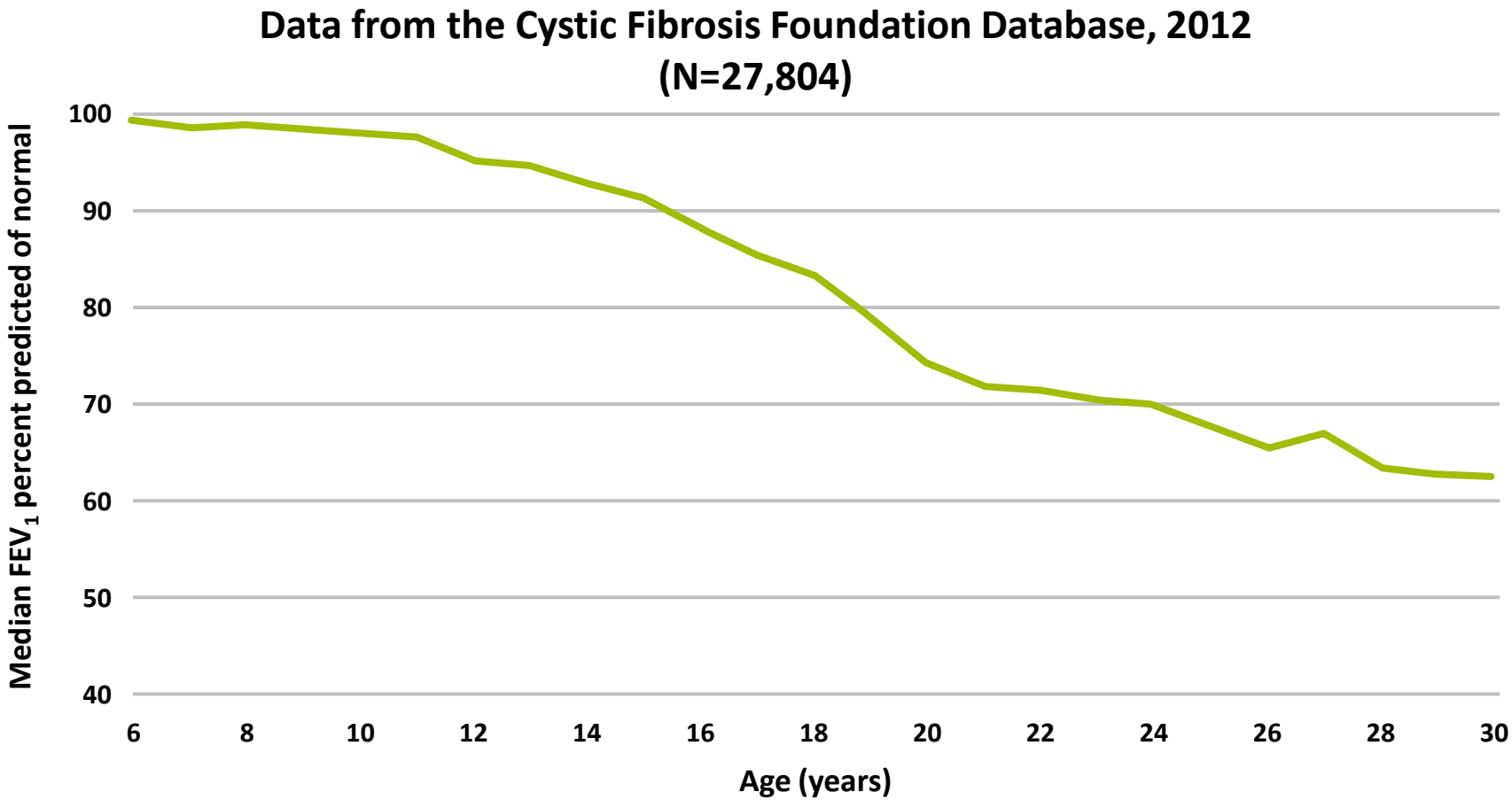
Incremental Modest Benefits

Advances in therapy have been incremental

- Individual benefit is modest but cumulative
- Life expectancy greatly increased



Οι ασθενείς με ΚΙ εμφανίζουν έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε νεαρή ηλικία



Η κύρια αιτία θνητότητας στην ΚΙ είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια

FEV_1, forced expiratory volume in 1 second.

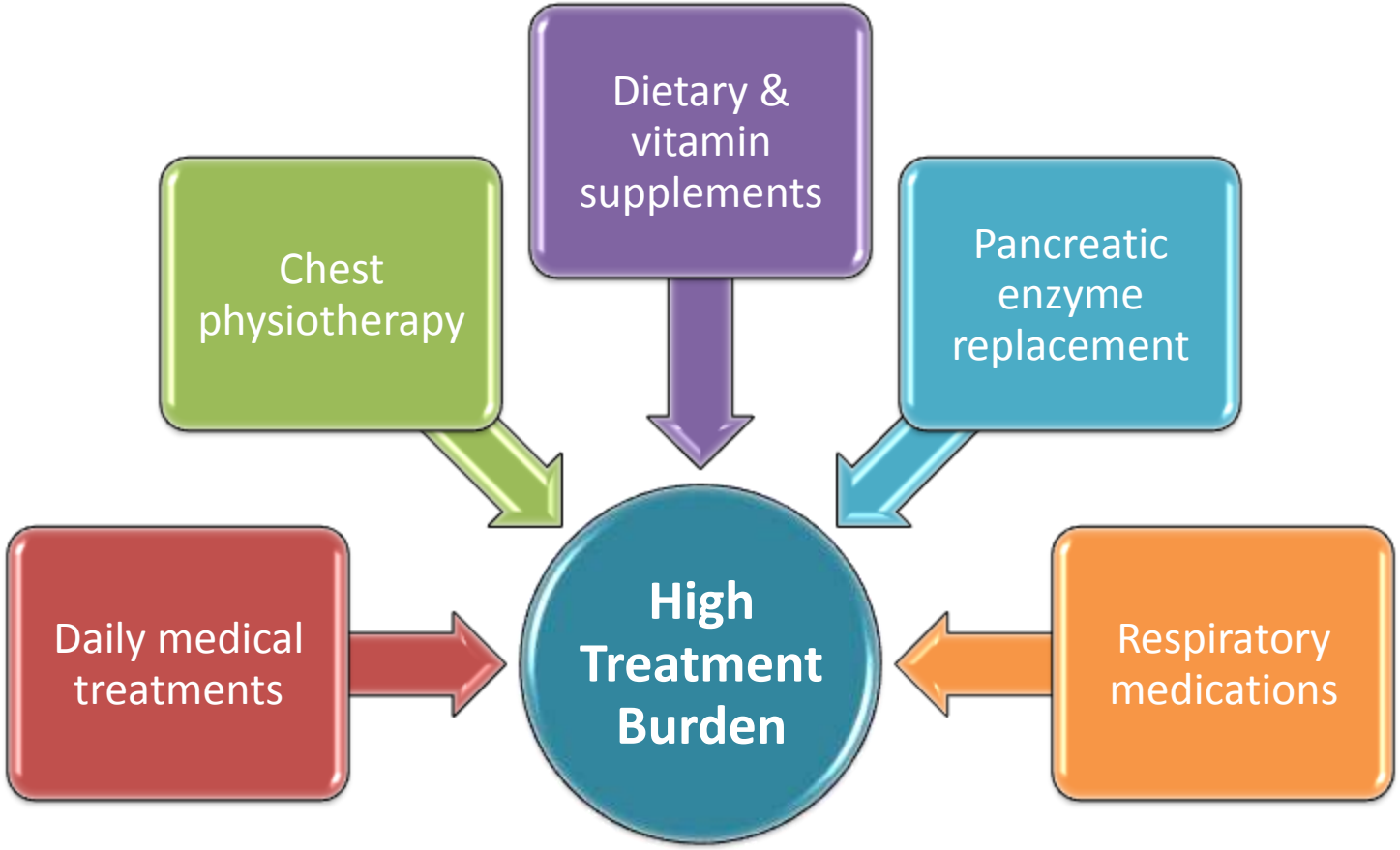
Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Patient Registry. 2012 Annual Data Report; Bethesda, MD. CFF; 2013.

Στόχοι της θεραπείας στην ΚΙ

- Διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας[1]
- Μείωση των παροξύνσεων[2,3]
- Βελτίωση θρεπτικής κατάστασης (BMI)[1,4]
- Περιορισμός του κινδύνου διαμόλυνσης[1]
- Έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των επιπλοκών [1]
- Έγκαιρη παραπομπή για προ-μεταμοσχευτικό έλεγχο και φροντίδα του ασθενούς στο τελικό στάδιο της νόσου[1]
- Πρόσβαση σε νέες θεραπείες[1]

1. Cystic Fibrosis Foundation (CFF) 2012 Annual Data Report. CFF; Bethesda, MD; 2013.
2. Flume PA et al. *Am J Resp Care Med*. 2009; 180:802-808.
3. Bhatt JM. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-16.
4. Stallings VA et al. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-839.

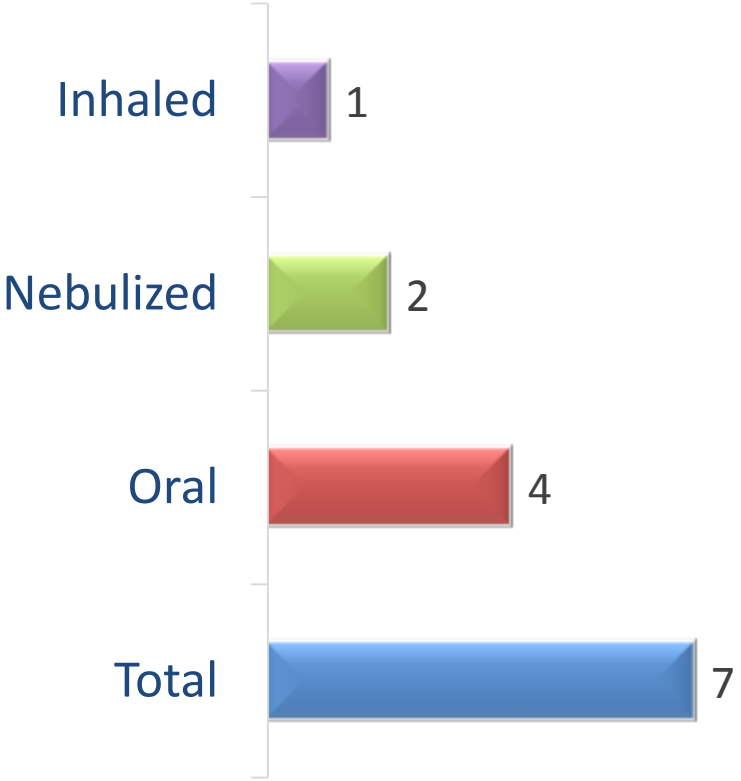
΄΄Πολυπλοκότητα΄΄ των θεραπειών



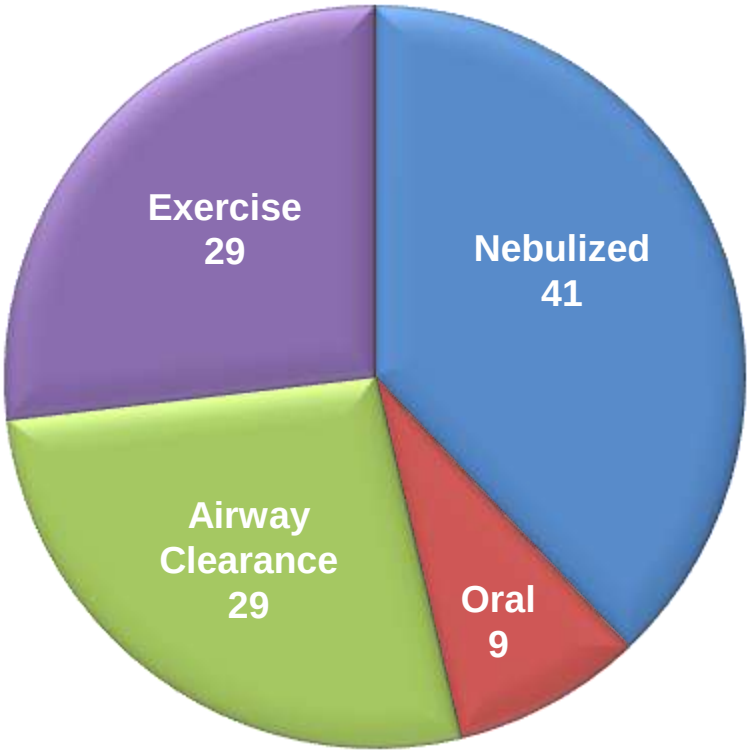
Bregnballe, et al. *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:507-15. Sawicki, et al. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(6):523-33.

Καθημερινές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τους ενήλικες

Median Number of Therapies

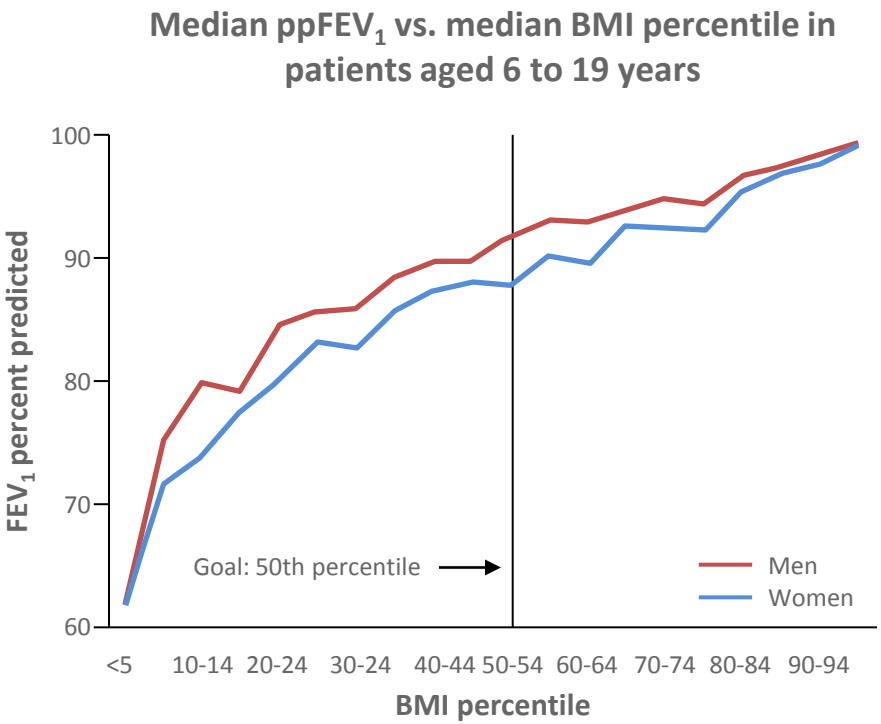


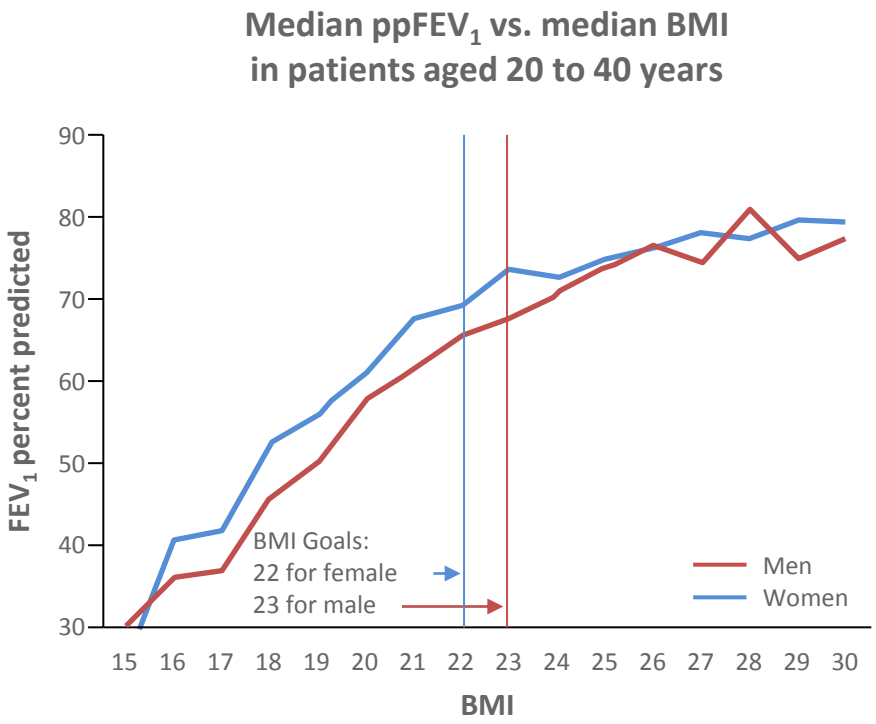
Median Number of Minutes
(Total = 108)



Sawicki, et al. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91-6.

Το χαμηλό BMI σχετίζεται με χαμηλό FEV_1 στην KI





$ppFEV_1$, percent predicted FEV_1.

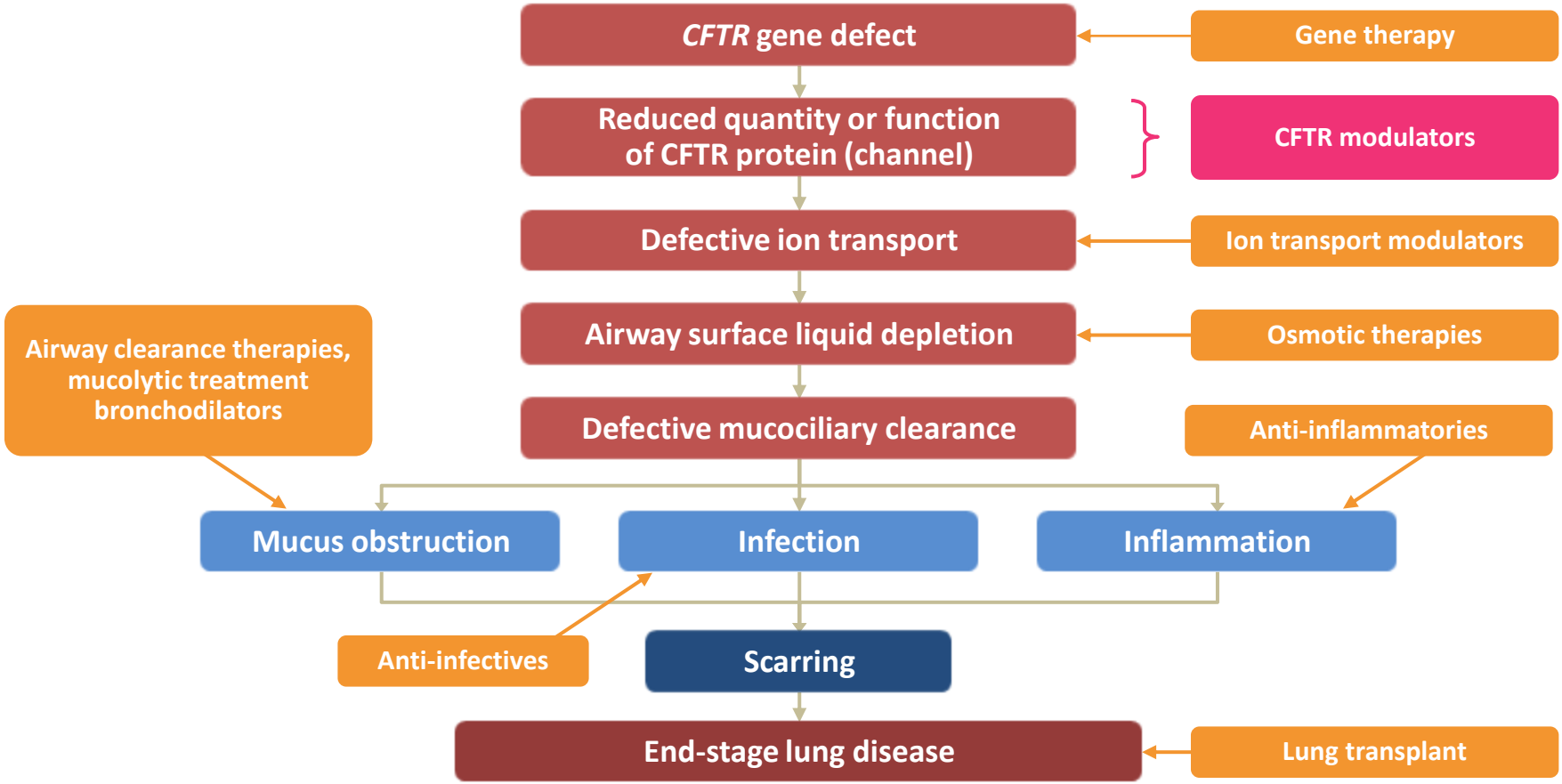
Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2013 Annual Data Report to the Center Directors. CFF. Bethesda, MD. 2014.

Οι πνευμονικές παροξύνσεις επιβαρύνουν σημαντικά την πρόγνωση της νόσου

- Χαρακτηρίζονται από οξεία ή υποξεία επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων (βήχας, δύσπνοια, παραγωγή πτυέλων)[1]
- Αυξάνονται προοδευτικά σε συχνότητα και βαρύτητα στην διάρκεια της ζωής ενός ασθενούς με ΚΙ[1,2]
- Οδηγούν σε σημαντική κλινική επιδείνωση:
  - *Μη αναστρέψιμη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας*[3-6]
  - *Αύξηση του κινδύνου για παροξύνσεις στο μέλλον*[7]
  - *Σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής*[8]
  - *Αύξηση της θνητότητας*[9-12]

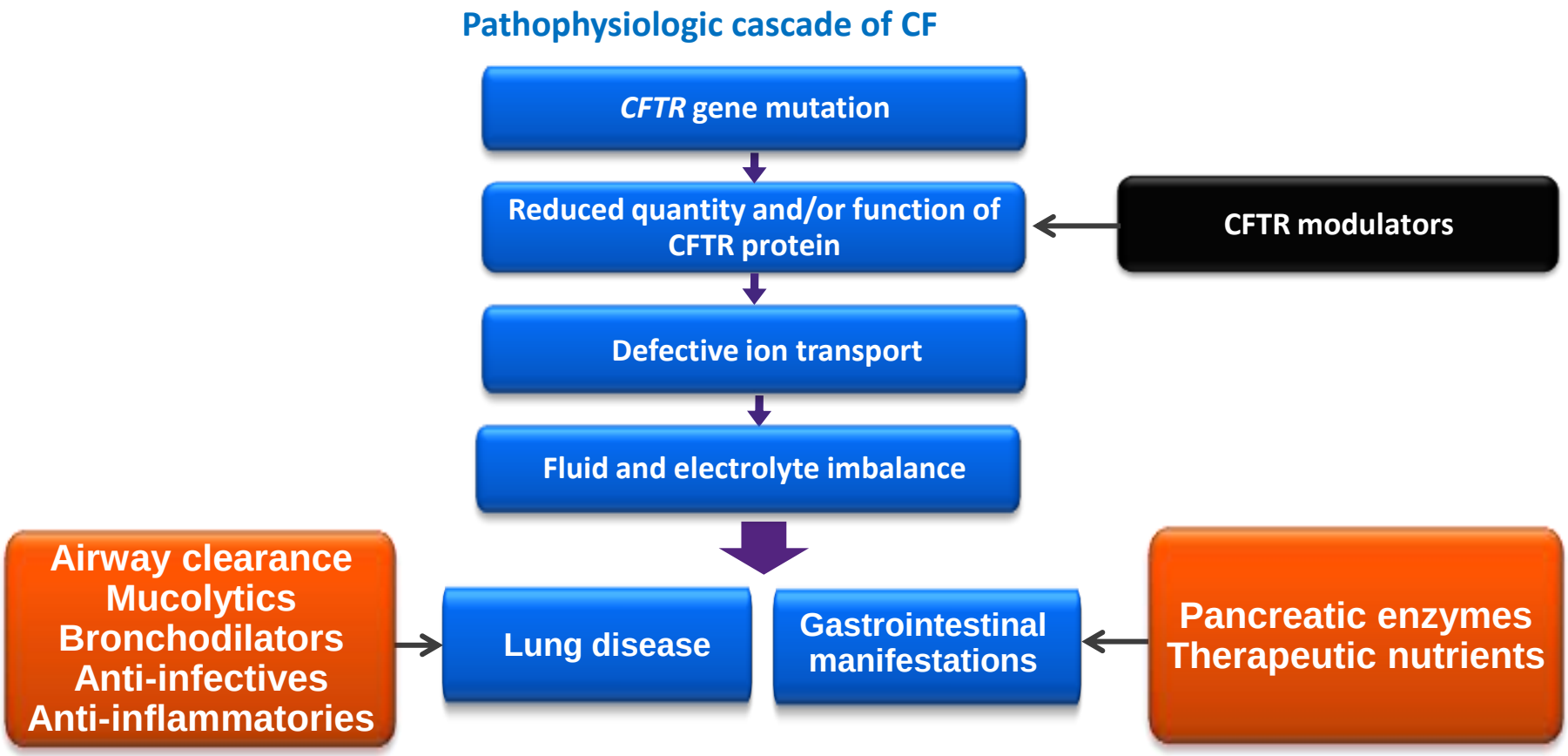
1. Goss CH, Burns JL. *Thorax*. 2007;62(4):360-367. 2. CFF Patient Registry. Annual Report to the Center Directors, 2013. 3. Sanders DB et al. *Am J Resp Crit Care Med*. 2010;182(5):627-632. 4. Sanders DB et al. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):393-400. 5. Waters V et al. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):8-13. 6. Collaco JM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1137-1143. 7. Van Devanter et al. *J Cyst Fibros*. 2015 Mar 5. [Epub ahead of print]. 8. Britto et al. *Chest.* 2002;121:64–72. 9. de Boer K et al. *Thorax.* 2011;66(8):680-685. 10. Liou TG et al. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-352. 11. Stephenson AL et al. *Eur Resp J.* 2015;45(3):670-679. 12. Buzzetti R. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-29.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην πνευμονική νόσο



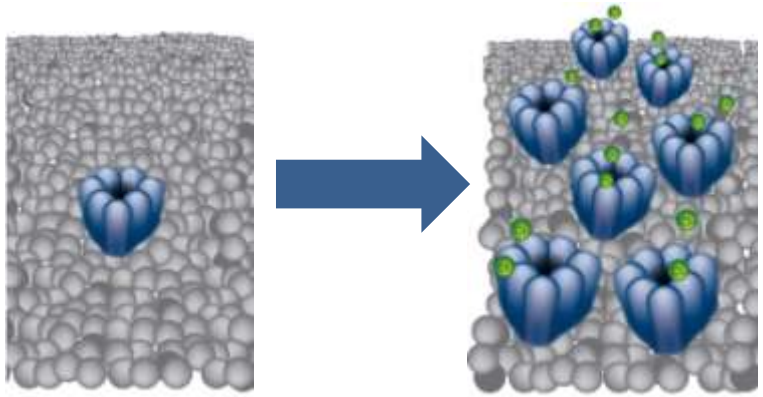
- Derived from: 1. O'Sullivan BP & Freedman SD. *Lancet*. 2009;373(9678):1891–904; 2. Kreindler JL. *Pharmacol Ther.* 2010;125(2):219–29.

Οι CFTR ρυθμιστές είναι αιτιολογική θεραπεία στην ΚΙ



Ratjen FA. *Respir Care.* 2009;54(5):595-605. O'Sullivan BP, Freedman SD. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-1904. Davis et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996. Mogayzel PJ Jr et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-689. Stallings VA et al. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-839. Kreindler JL. *Pharmacol Ther*. 2010;125(2):219-229.

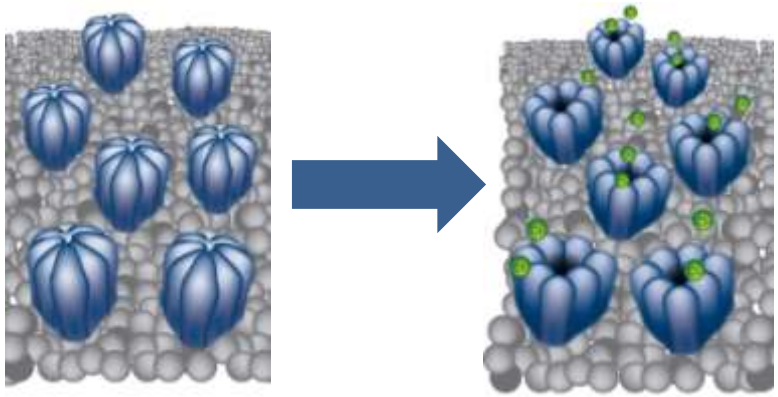
CFTR ρυθμιστές: Ενισχύουν την δραστικότητα της CFTR και αυξάνουν την μεταφορά του Cl[1,2]



Διορθωτές CFTR (correctors)

Αυξάνουν την ποσότητα της πρωτεϊνης στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων

(Lumacaftor; tezacaftor; FDL169[a]; GLPG2222[a]; VX-152[a]; VX-440[a]; VX-445[a]; VX-659[a]; PTI-801[a])



Ενισχυτές CFTR (potentiators)

Ενισχύουν την δράση της πρωτεϊνης, αυξάνοντας την δυνατότητα των καναλιών να παραμένουν ανοιχτά για περισσότερο χρόνο

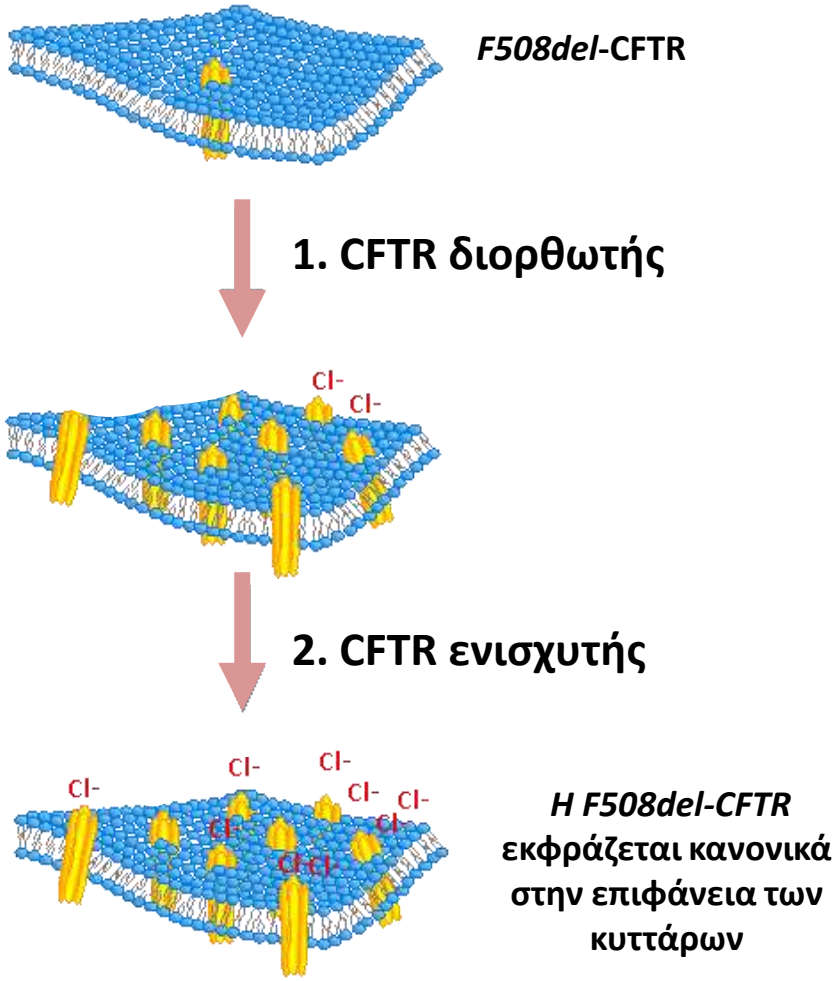
e.g. Ivacaftor; VX-561[a]; QBW251[a]; PTI-808[a]

[a]Investigational compounds.

1. Van Goor F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–8; 2. Van Goor F, et al. Presented at ECFS, Lisbon, Portugal, June 15–17, 2013;
3. CFF: Drug development pipeline. Available at: www.cff.org/Trials/pipeline (last accessed April 2018).

Συνδυασμός CFTR ρυθμιστών: Συνεργική δράση στην *F508del* μετάλλαξη

- Η μετάλλαξη *F508del* επηρεάζει την μεταφορά της πρωτείνης και έχει σαν συνέπεια ελάχιστα ή καθόλου λειτουργικά κανάλια στην επιφάνεια των κυττάρων[1]
- Οι τροποποιητές CFTR δρουν συνεργικά στην αύξηση των λειτουργικών καναλιών με 2 τρόπους[1,2]
    1. Οι CFTR διορθωτές αυξάνουν την ποσότητα των καναλιών στην επιφάνεια των κυττάρων[1]
    2. Οι CFTR ενισχυτές αυξάνουν την δυνατότητα των καναλιών να παραμένουν ανοιχτά για περισσότερο χρόνο[2]



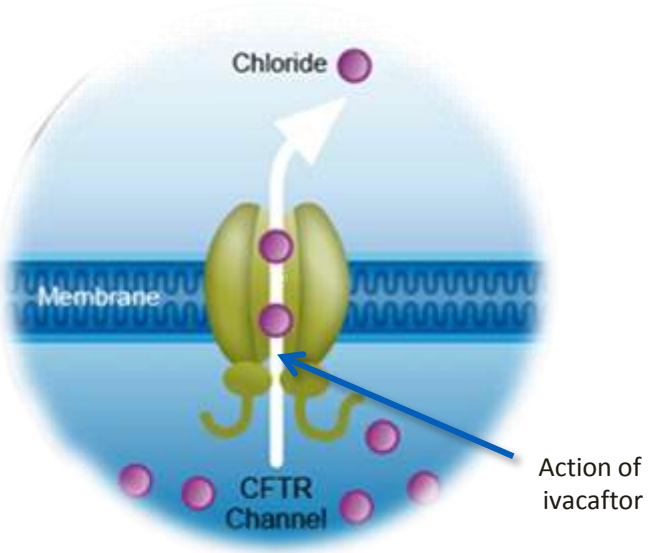
1. Van Goor F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–8; 2. Van Goor F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(44):18825–30.

In vitro επίδραση του Ivacaftor στην λειτουργία του CFTR καναλιού

- *In vitro*, ivacaftor has been shown to increase chloride ion secretion only after stimulation of the cAMP/PKA signalling pathway, and acts by increasing the channel open probability of the CFTR channel

- The ability of ivacaftor to increase the channel open probability (in excised membrane patches that are removed from the cytosolic signalling pathways) suggests that ivacaftor acts directly on CFTR to increase its gating activity

- Ivacaftor increased CFTR-mediated chloride ion secretion in *G551D/F508del* HBE from ≈5% to a maximum level of ≈50% of that measured in non-CF HBE



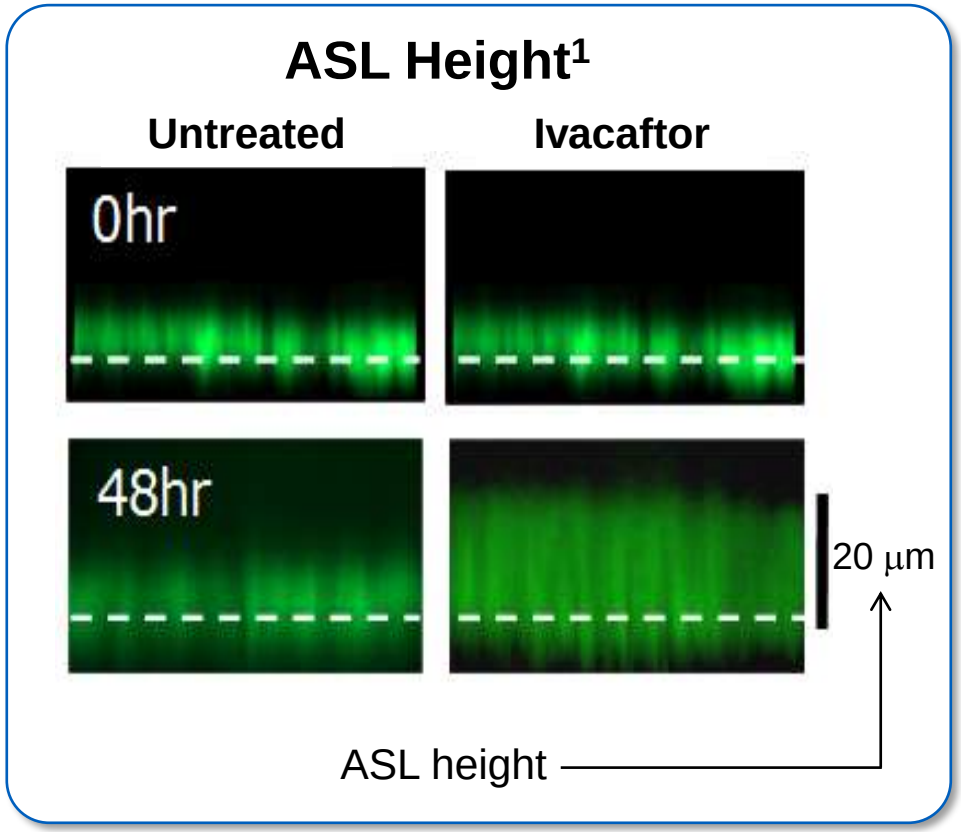
Ivacaftor significantly increases CFTR-mediated chloride ion transport

HBE: Human bronchial epithelia (isolated from the bronchi of CF donor lungs)

1. Van Goor F et al. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:18825–30

Το Ivacaftor αύξησε τον όγκο της επιφανειακής υγρής στοιβάδας των αεραγωγών (ASL)

- Confocal microscope image of the height of the ASL in cultured G551D-HBE cells (the dotted line indicates the location of the cell monolayer)[1]
- The addition of ivacaftor led to an increased amount of ASL compared with control cells, indicating less fluid absorption, more fluid secretion, or both[2]



Το ύψος της ASL αυξήθηκε με το Ivacaftor

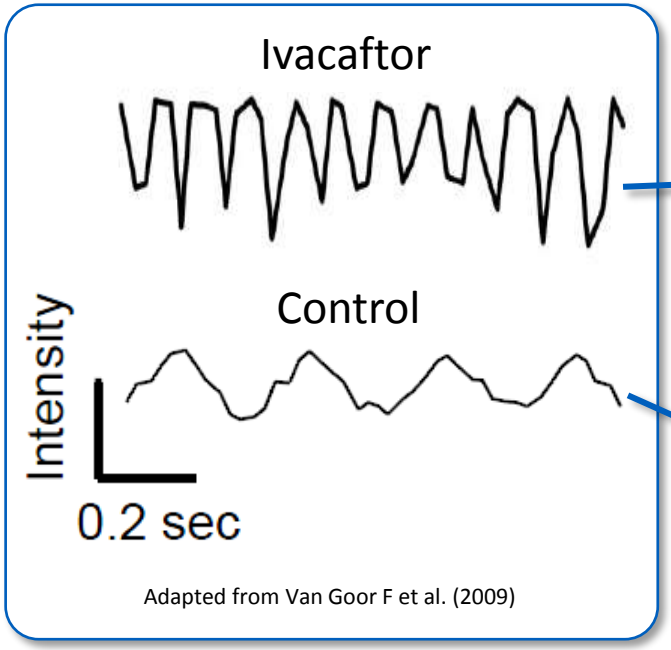
HBE: Human bronchial epithelia (isolated from the bronchi of CF donor lungs)

1. Vertex data on file; 2. Van Goor F et al. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:18825–30

Το Ivacaftor αύξησε την κινητικότητα των κροσσών

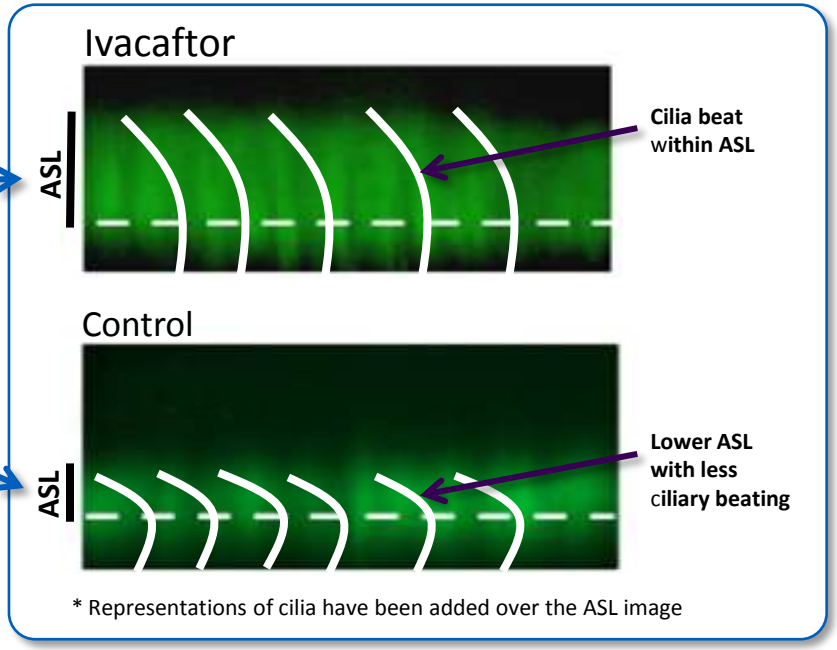
- Dehydration of the ASL may contribute to the inability of the cilia to extend and beat normally, decreasing the efficiency of mucus transport[1]
- Ivacaftor was shown to increase the frequency of ciliary beating upon addition to *G551D/F508del* CFTR HBE cultures[2]

Ciliary Beat Frequency Traces[2]



Adapted from Van Goor F et al. (2009)

ASL Height May Impact Ciliary Beating*[3]



* Representations of cilia have been added over the ASL image

HBE: Human bronchial epithelia (isolated from the bronchi of CF donor lungs)

1. Matsui H et al. Cell 1998;95:1005–15; 2. Van Goor F et al. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:18825–30; 3. Vertex data on file

CFTR ρυθμιστές: Κύρια & δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία των μελετών

Κύριο καταληκτικό σημείο

- Μεταβολή στην απόλυτη τιμή $ppFEV_1$ έως την 24η εβδομάδα

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- Αριθμός παροξύνσεων
- Μεταβολή στο BMI
- Μεταβολή στο τεστ Ιδρώτα
- Μεταβολή στις αναπνευστικές παραμέτρους του Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ερωτηματολογίου

Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- Ασφάλεια
- Χρονικό διάστημα έως την 1η παρόξυνση

CFTR ρυθμιστές: Μελέτες επέκτασης

Κύριο καταληκτικό σημείο:

- Η ασφάλεια της μακρόχρονης θεραπείας (2 έτη)

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:

- Απόλυτη μεταβολή στο $ppFEV_1$
- Απόλυτη μεταβολή στο BMI
- Απόλυτη μεταβολή στην αναπνευστική παράμετρο του CFQ ερωτηματολογίου

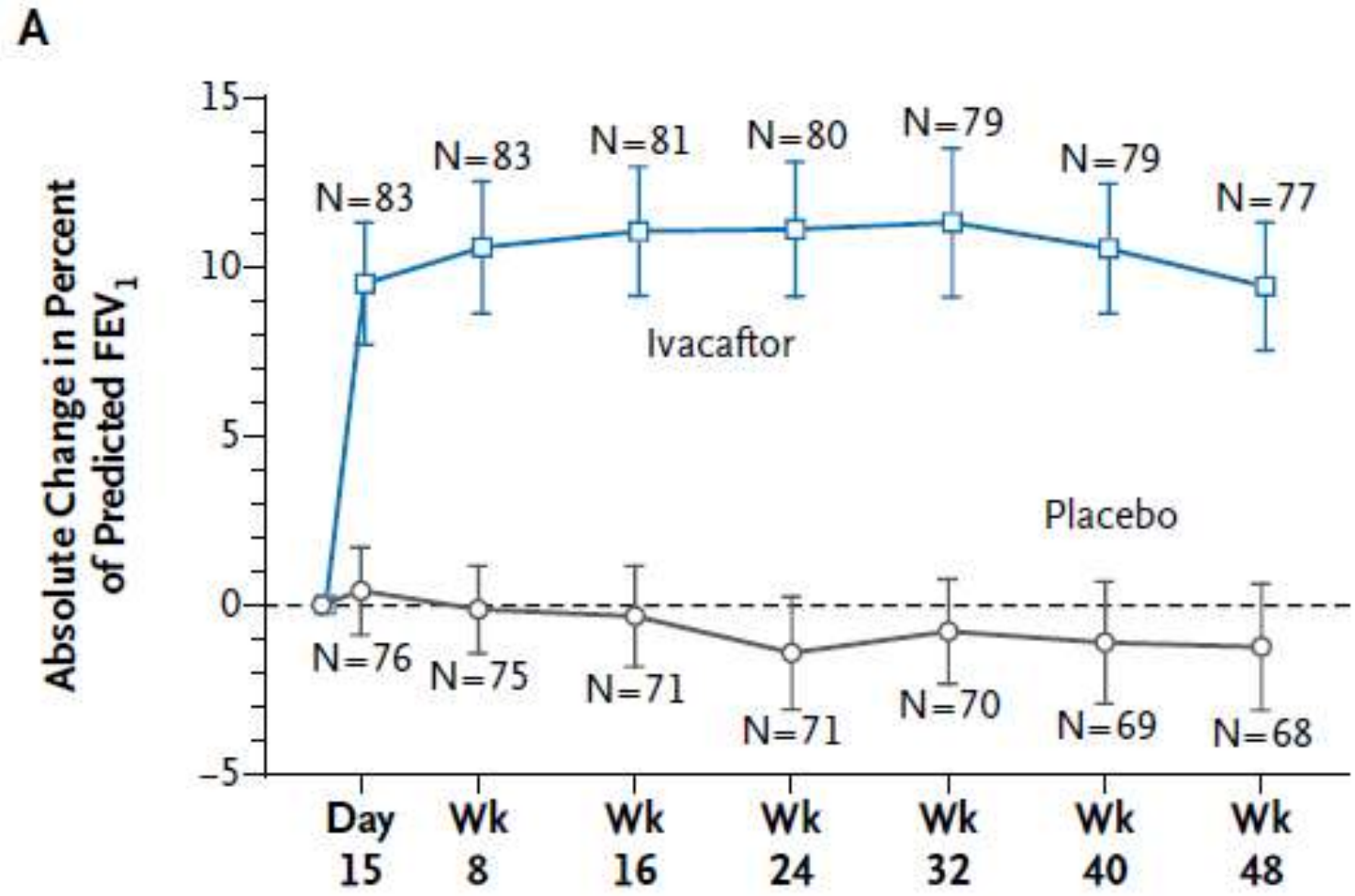
2012

KLD 6 + ετών

G551D

Ivacaftor

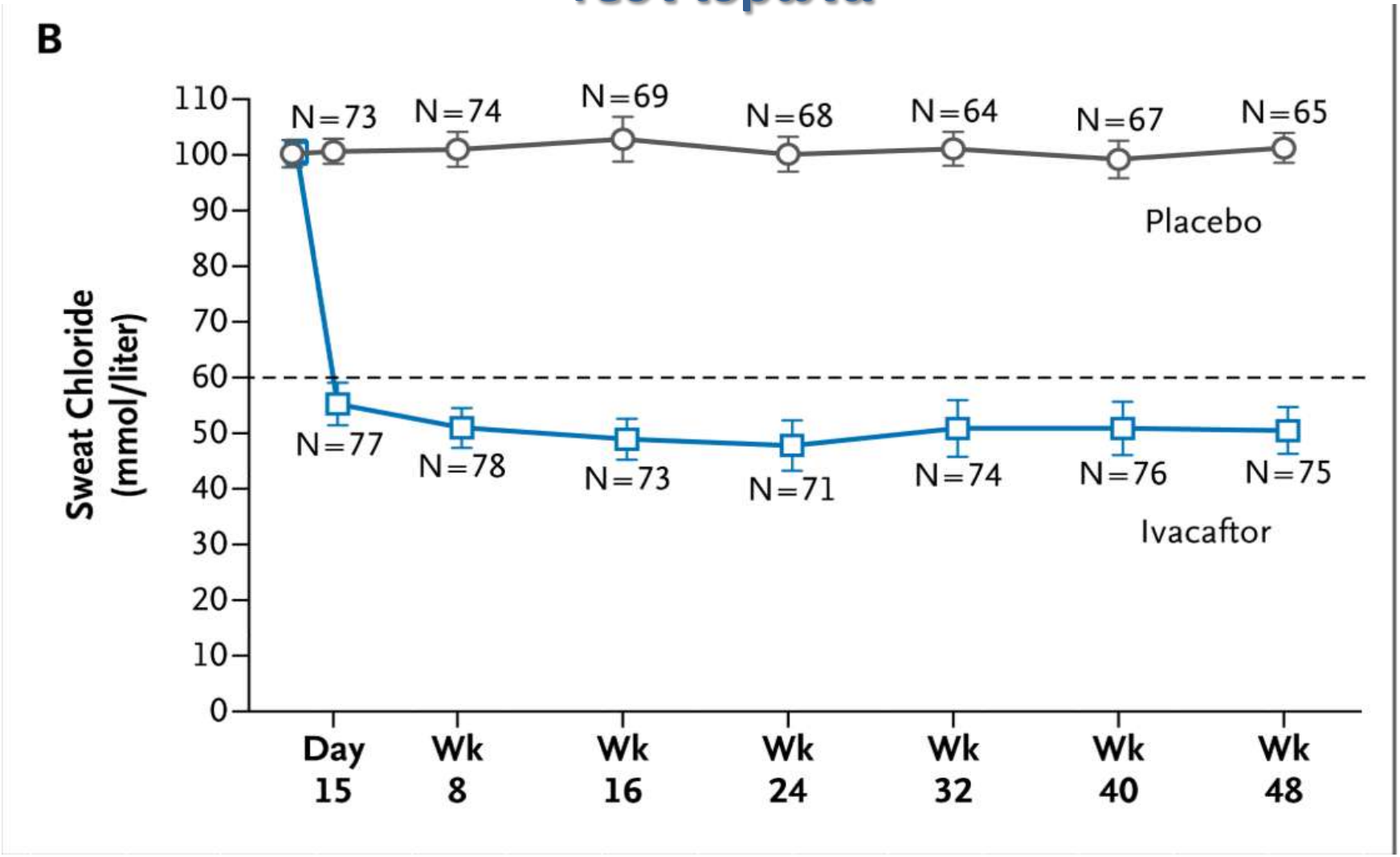
Πνευμονική λειτουργία



Ramsey et al., NEJM 2011

Ivacaftor

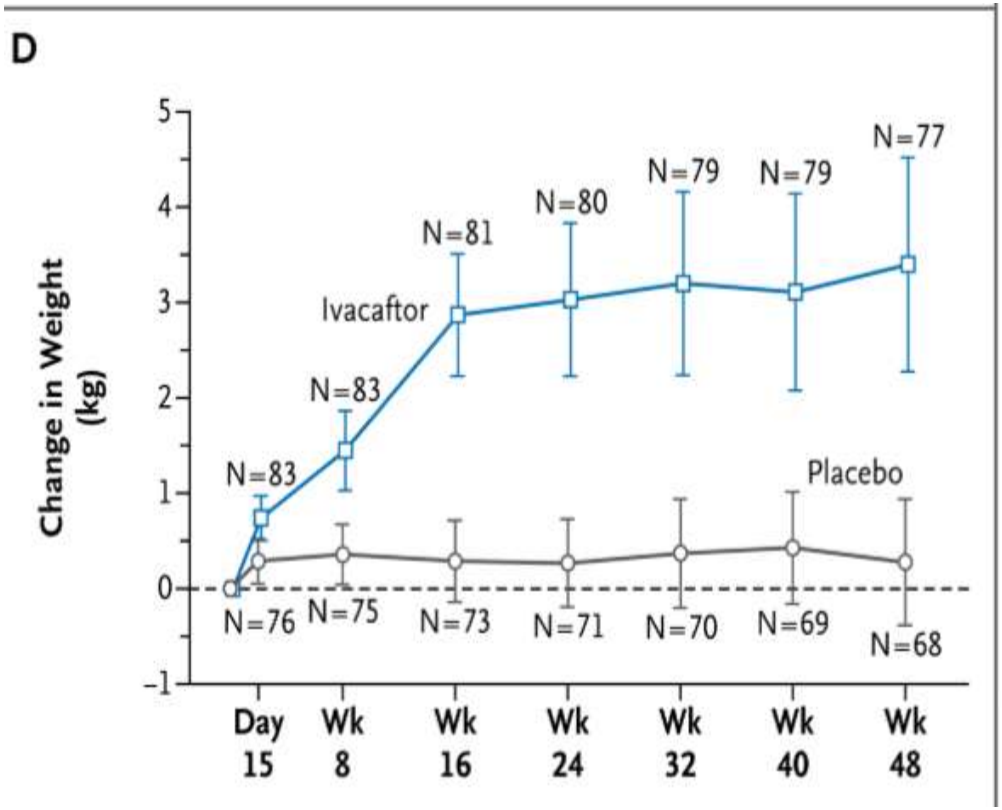
Τεστ ιδρώτα

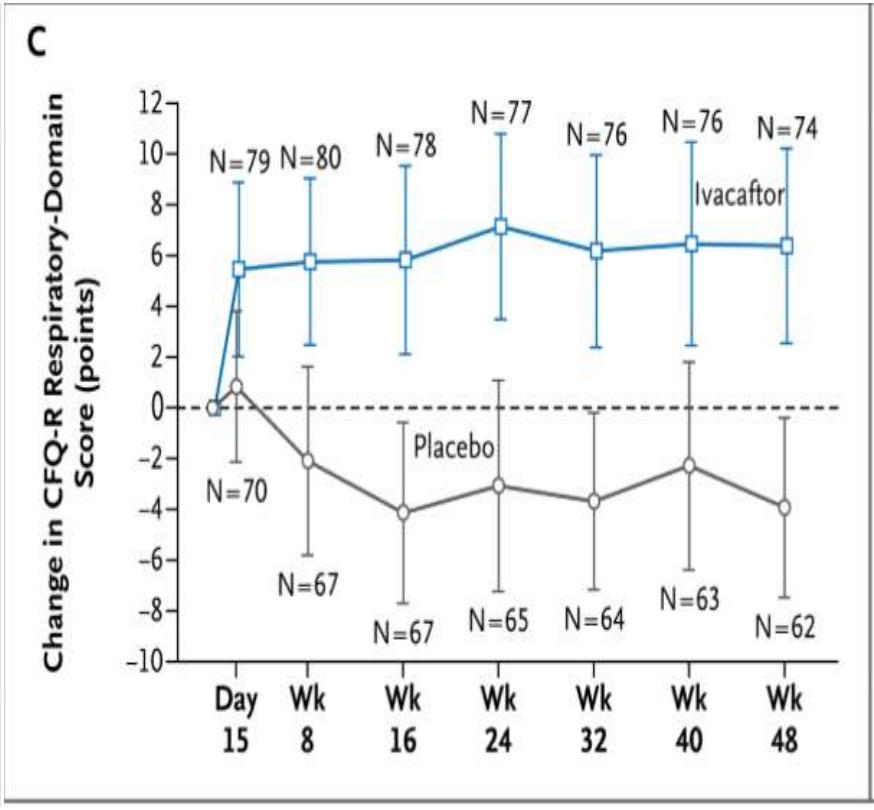


Ramsey et al., NEJM 2011

Ivacaftor

BMI / CFQ-R

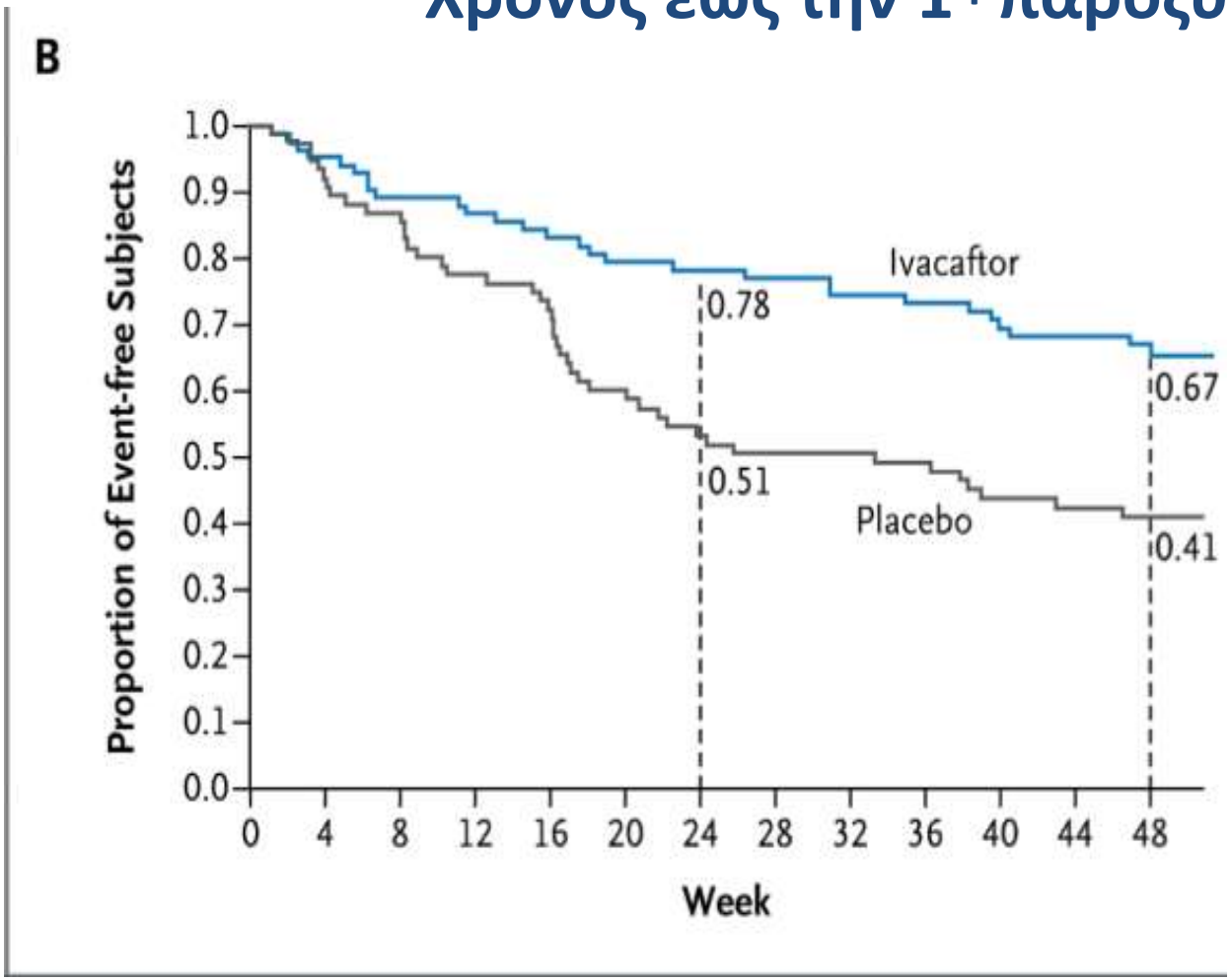




Ramsey et al., NEJM 2011

Ivacaftor

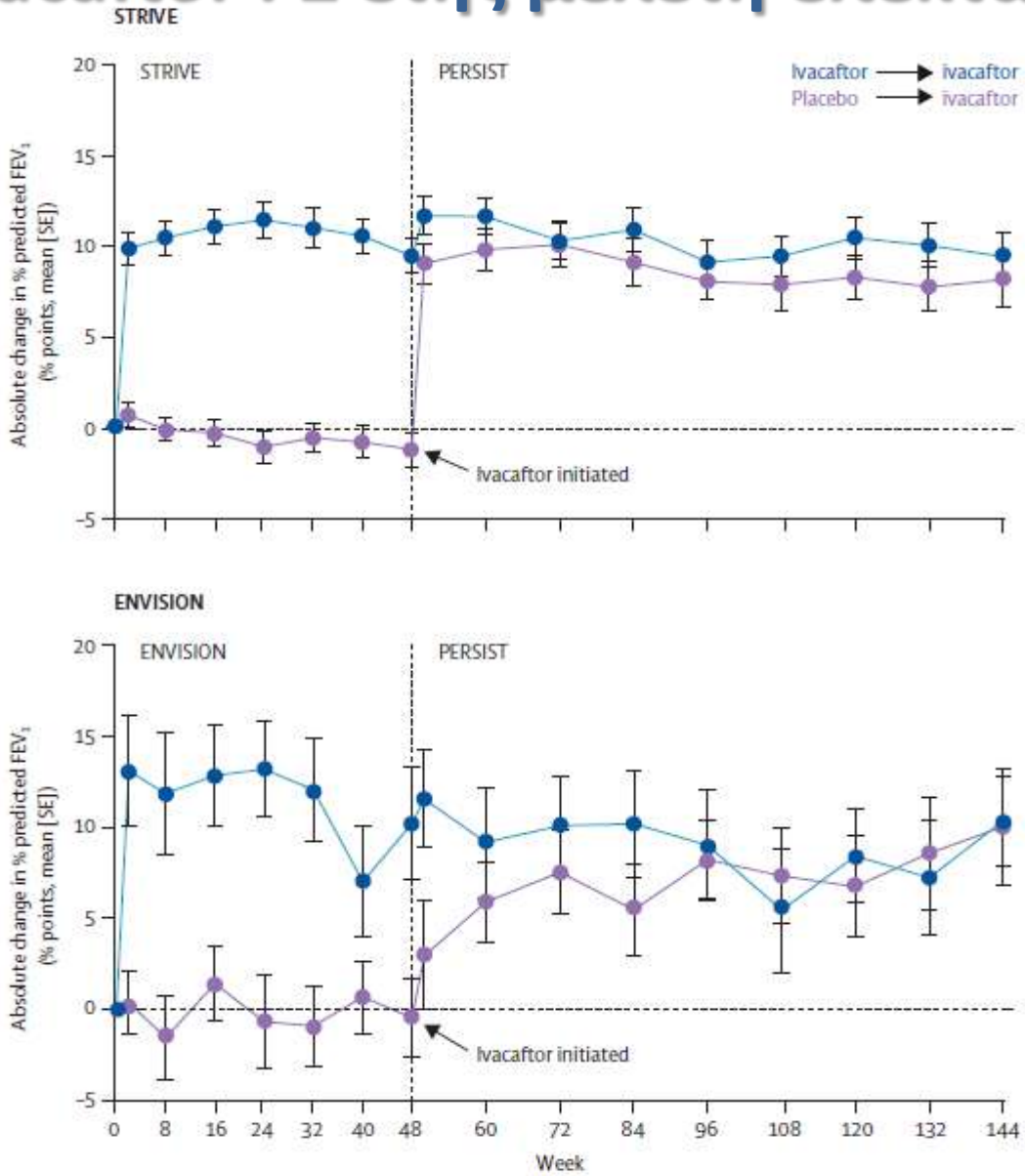
Χρόνος έως την 1η παρόξυνση



Subjects receiving ivacaftor were 55% less likely to have a pulmonary exacerbation than were patients receiving placebo, through week 48 (P<0.001)

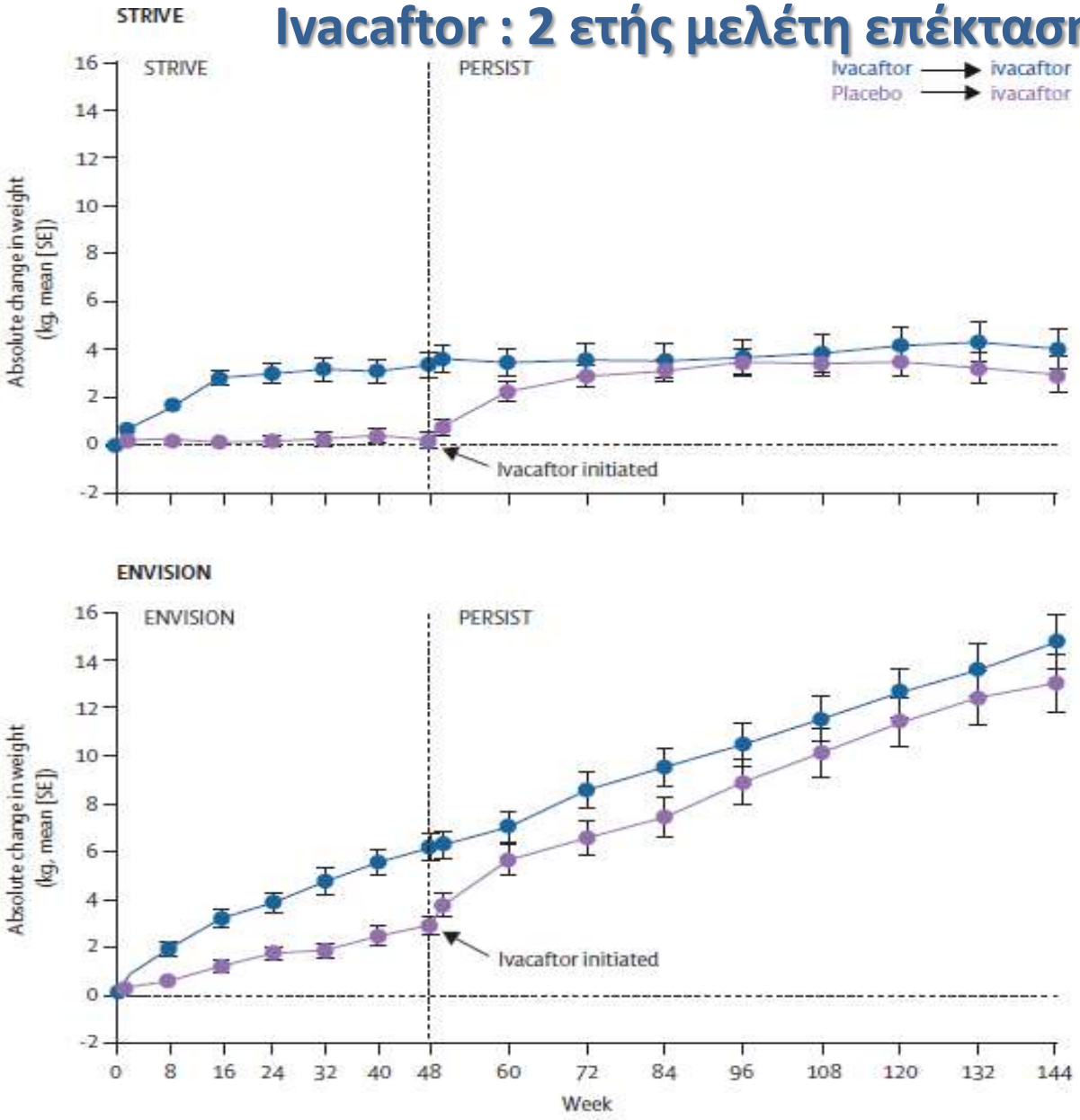
Ramsey et al., NEJM 2011

Ivacaftor : 2 ετής μελέτη επέκτασης



Lancet Respiratory Medicine 2014

Ivacaftor : 2 ετής μελέτη επέκτασης



Lancet Respiratory Medicine 2014

2018

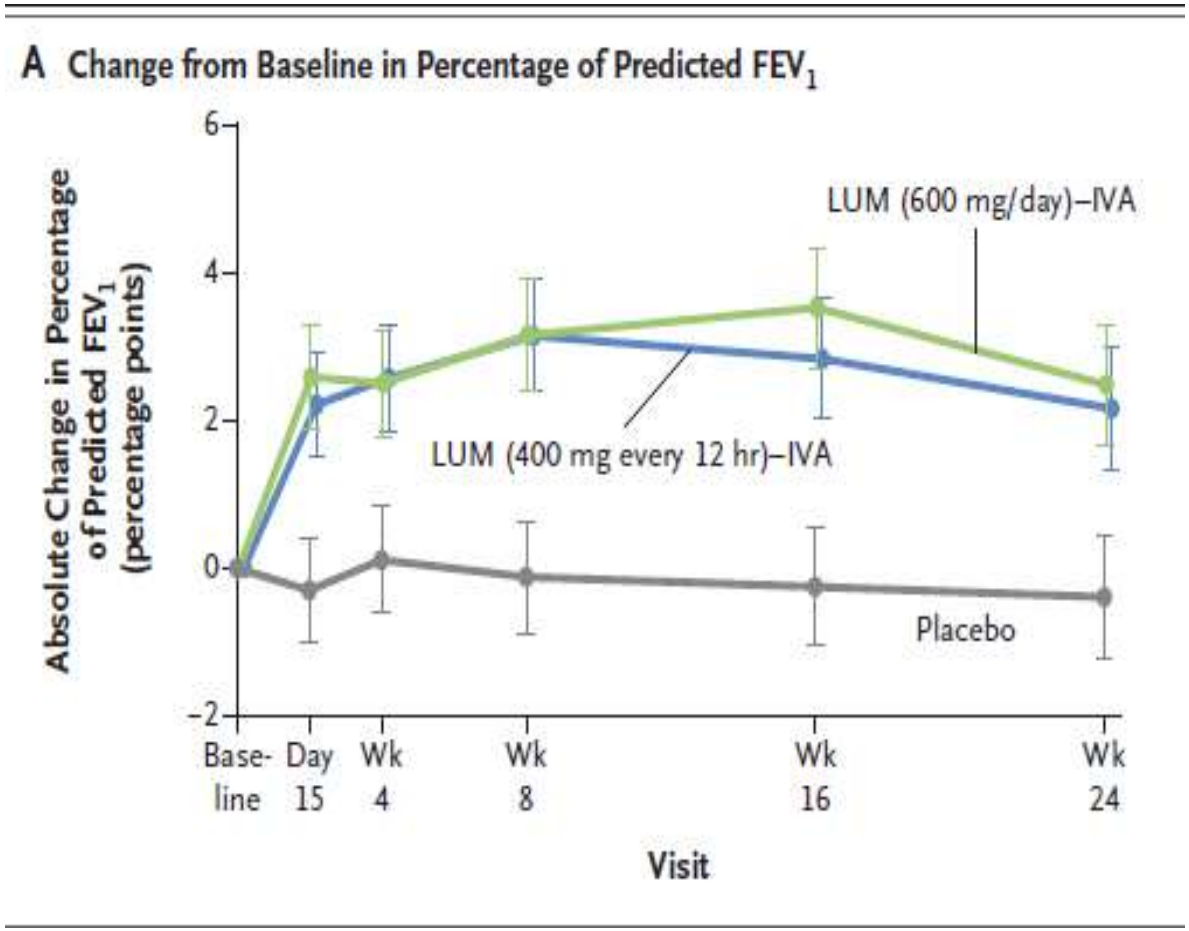
KLD 1-2 ετών (38 μεταλλάξεις)

2015

ORK 12 + ετών

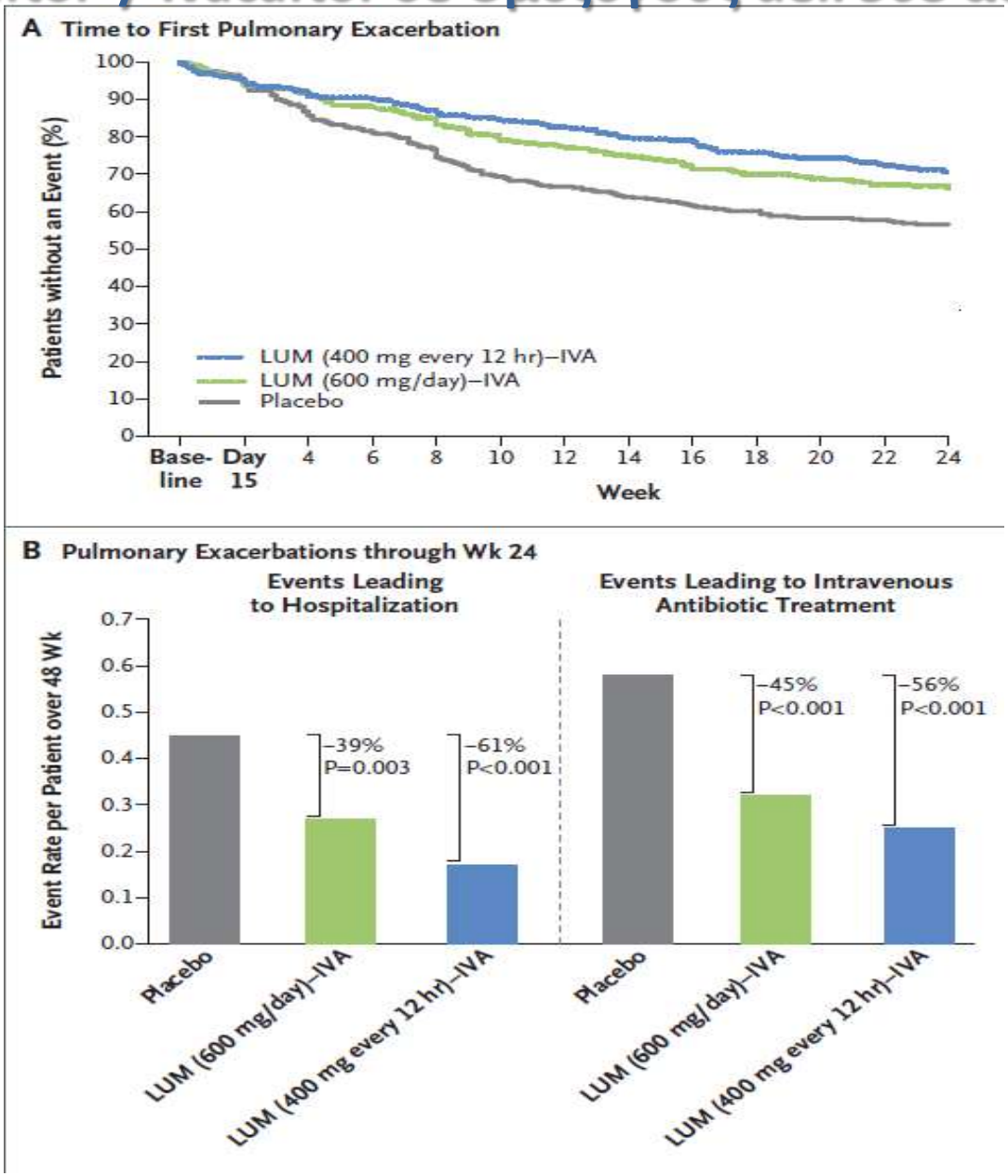
delF508 Ομόζυγοι ασθενείς

Lumacaftor / Ivacaftor σε Ομόζυγους delF508 ασθενείς



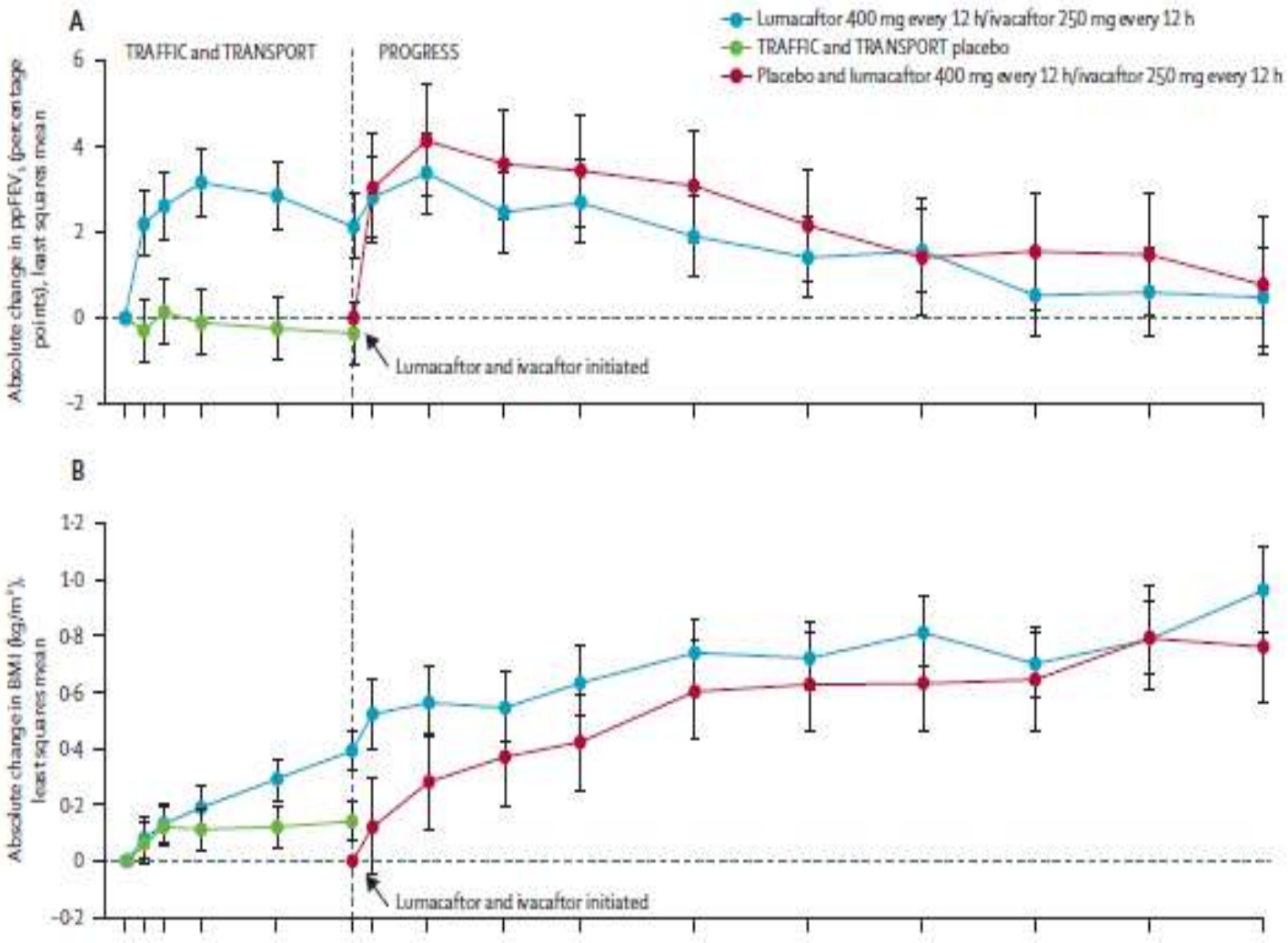
N Engl J Med 2015;373:220-31.

Lumacaftor / Ivacaftor σε Ομόζυγους delF508 ασθενείς



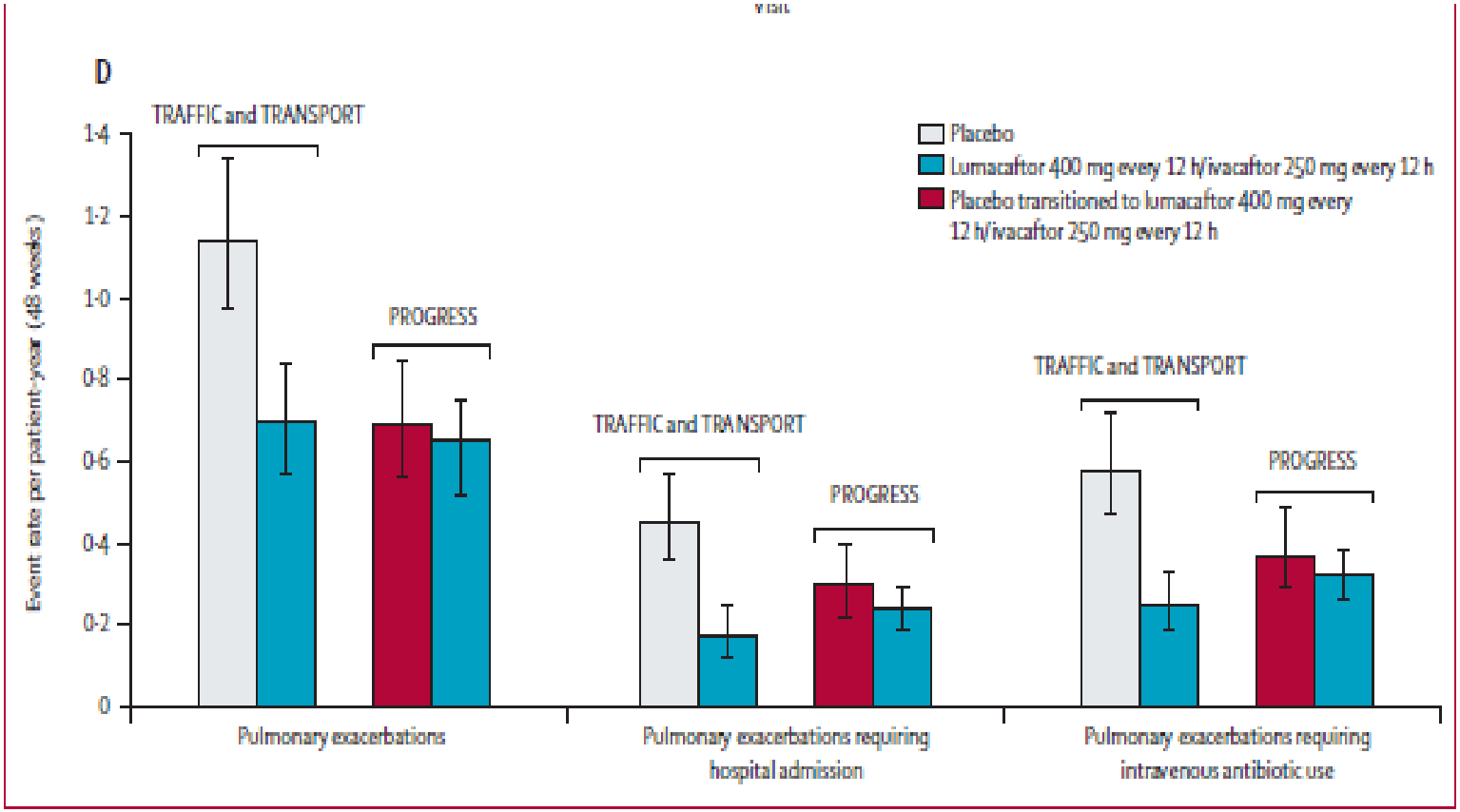
N Engl J Med 2015

Lumacaftor / Ivacaftor σε Ομόζυγους delF508 ασθενείς: 2 ετής μελέτη επέκτασης



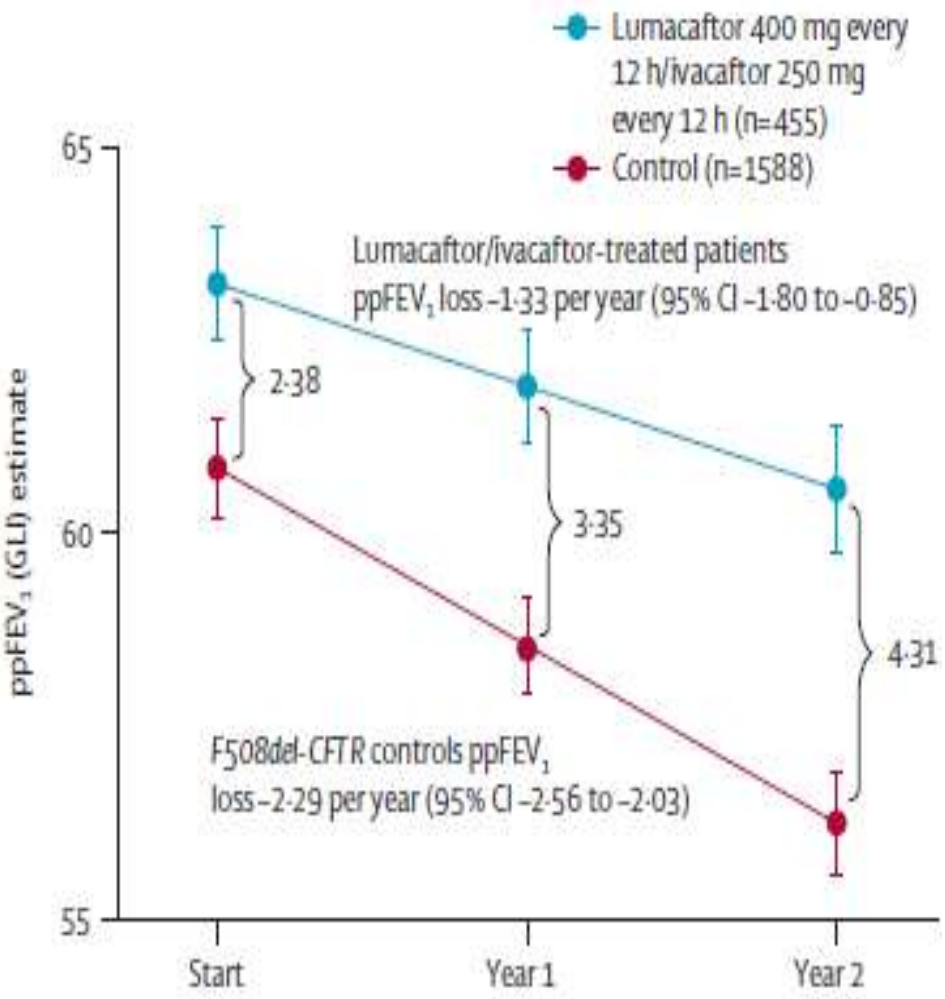
Lancet Respir Medicine 2016

Lumacaftor / Ivacaftor : Πνευμονικές παροξύνσεις



Lancet Respiratory Medicine 2016

Lumacaftor /Ivacaftor : Ρυθμός έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας



The estimated annual rate of decline in percent predicted FEV1 (ppFEV1) in treated patients was 42% lower than in matched registry controls

Lancet Respiratory Medicine 2016

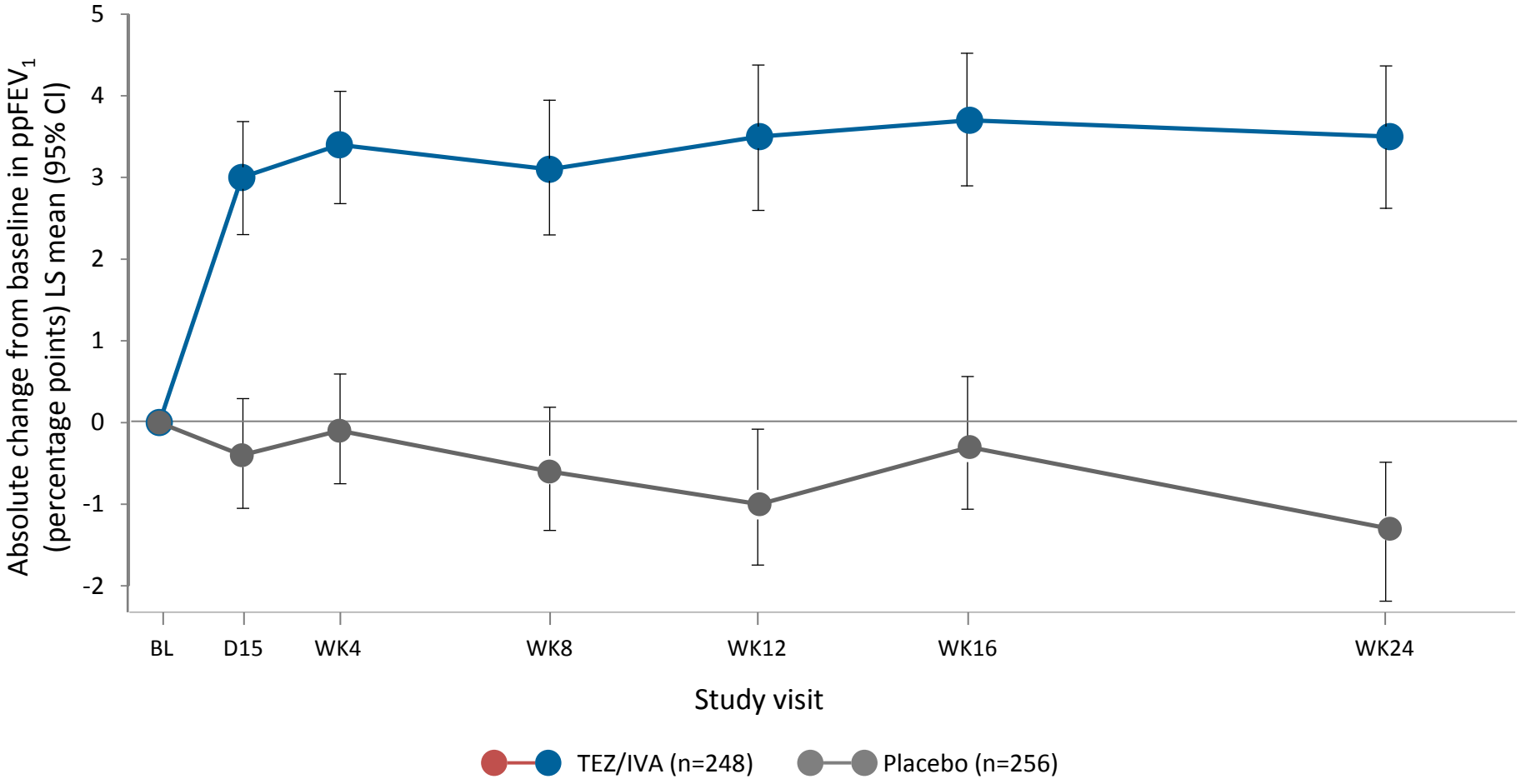
2018

ORK 2 – 5 ετών (FDA)

ORK 6 – 11 ετών (EMA)

delF508 Ομόζυγοι ασθενείς

EVOLVE: Μεταβολή FEV1% έως την 24η εβδομάδα



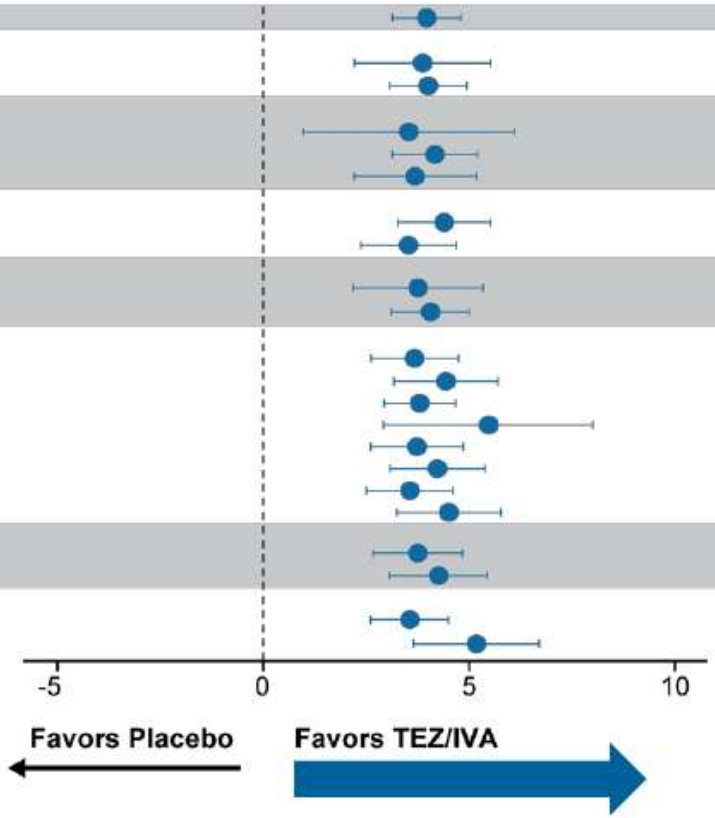
Adapted from: Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.

12/02/2018

SYMDEKO 12 + ετών (FDA)

F/F & F/RF μεταλλάξεις

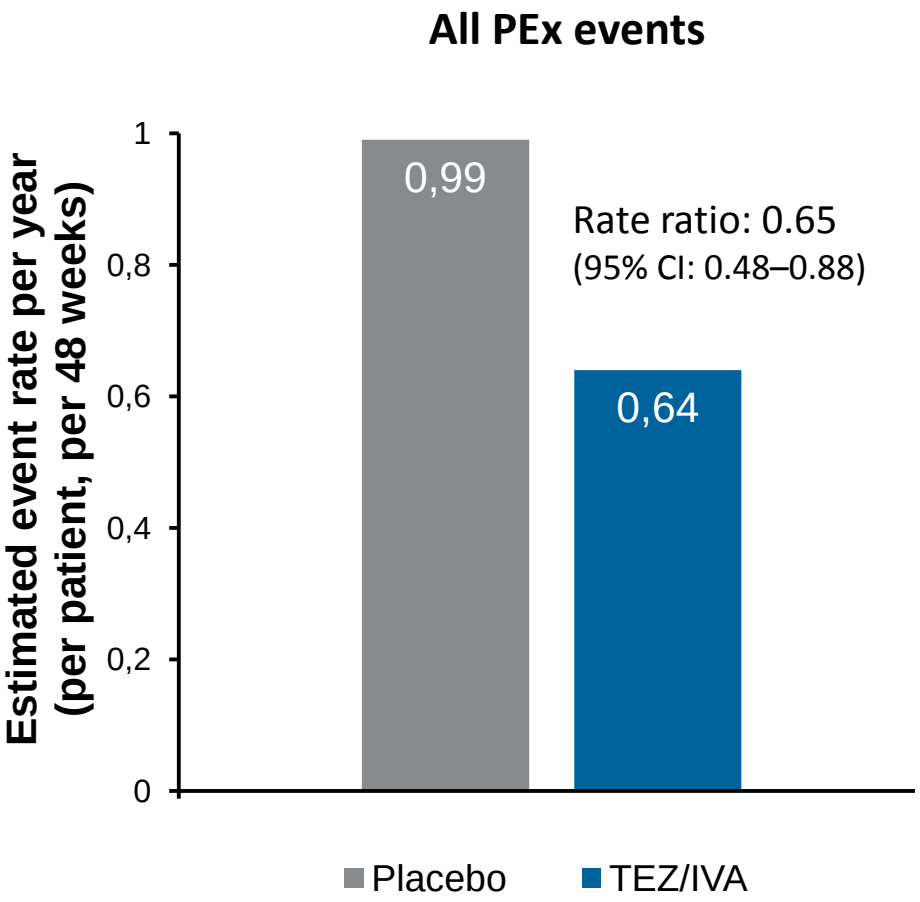
EVOLVE: Μεταβολή FEV1% στις υπο-κατηγορίες



	LS Mean Difference (95% CI)	Placebo (n)	TEZ/IVA (n)
Overall	4.0 (3.1, 4.8)	256	245
Age			
(<18 years)	3.9 (2.2, 5.5)	58	58
(≥18 years)	4.0 (3.1, 4.9)	198	187
$ppFEV_1$ at Baseline			
(<40)	3.5 (1.0, 6.1)	24	23
(≥40 to <70)	4.2 (3.1, 5.2)	152	156
(≥70)	3.7 (2.2, 5.2)	80	66
Sex			
(Male)	4.4 (3.3, 5.5)	131	126
(Female)	3.5 (2.4, 4.7)	125	119
Region			
(North America)	3.8 (2.2, 5.3)	68	59
(Europe)	4.1 (3.1, 5.0)	188	186
Use of Inhaled			
Antibiotic (Yes)	3.7 (2.6, 4.7)	160	135
Antibiotic (No)	4.4 (3.2, 5.7)	96	110
Bronchodilator (Yes)	3.8 (2.9, 4.7)	234	219
Bronchodilator (No)	5.5 (2.9, 8.0)	22	26
Hypertonic Saline (Yes)	3.7 (2.6, 4.9)	133	125
Hypertonic Saline (No)	4.2 (3.1, 5.4)	123	120
Corticosteroids (Yes)	3.6 (2.5, 4.6)	162	137
Corticosteroids (No)	4.5 (3.2, 5.8)	94	108
Use of Azithromycin			
(Yes)	3.8 (2.7, 4.8)	141	133
(No)	4.3 (3.1, 5.5)	115	112
Colonization of *Pseudomonas aeruginosa*			
(Positive)	3.6 (2.6, 4.5)	182	182
(Negative)	5.2 (3.7, 6.7)	74	63

Values are absolute change from baseline in $ppFEV_1$ at Week 24 (LS mean difference [95% CI]).
Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013–23 (Appendix).

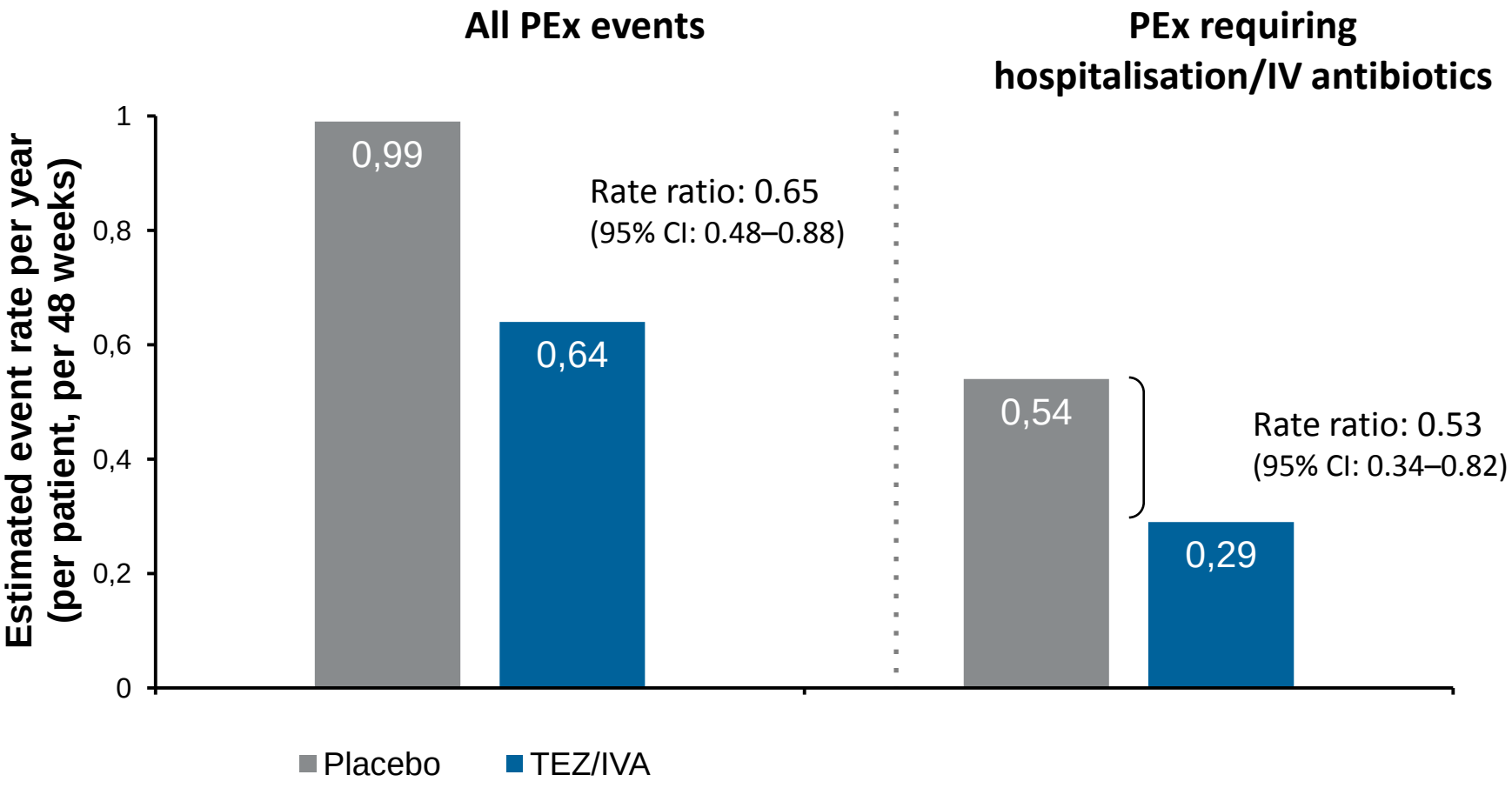
EVOLVE: Πνευμονικές παροξύνσεις



35% reduction[a] in PEx with TEZ/IVA

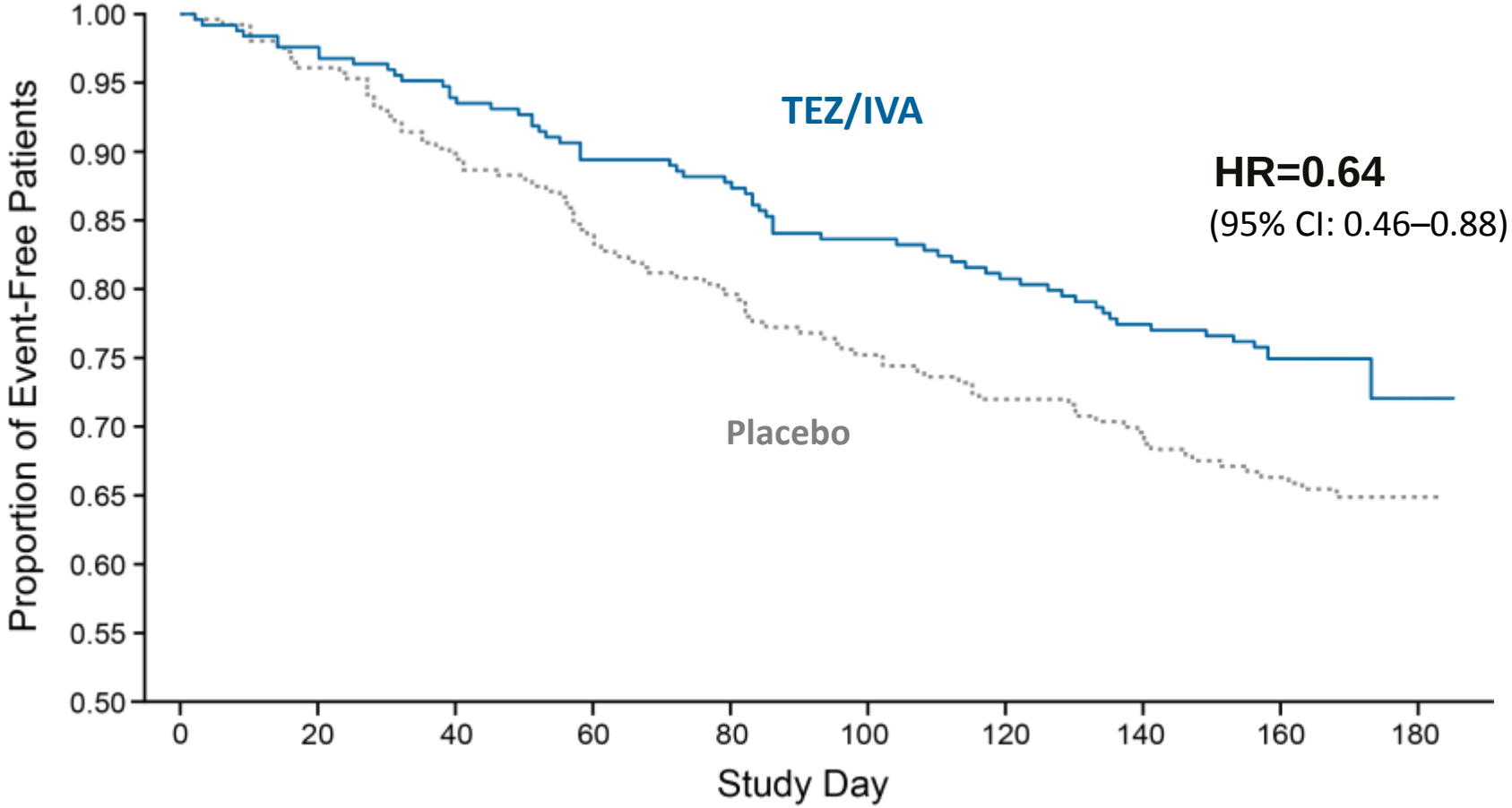
[a]Absolute risk reduction = 0.99–0.64 = 0.35 = 35%.
Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.

EVOLVE: Πνευμονικές παροξύνσεις



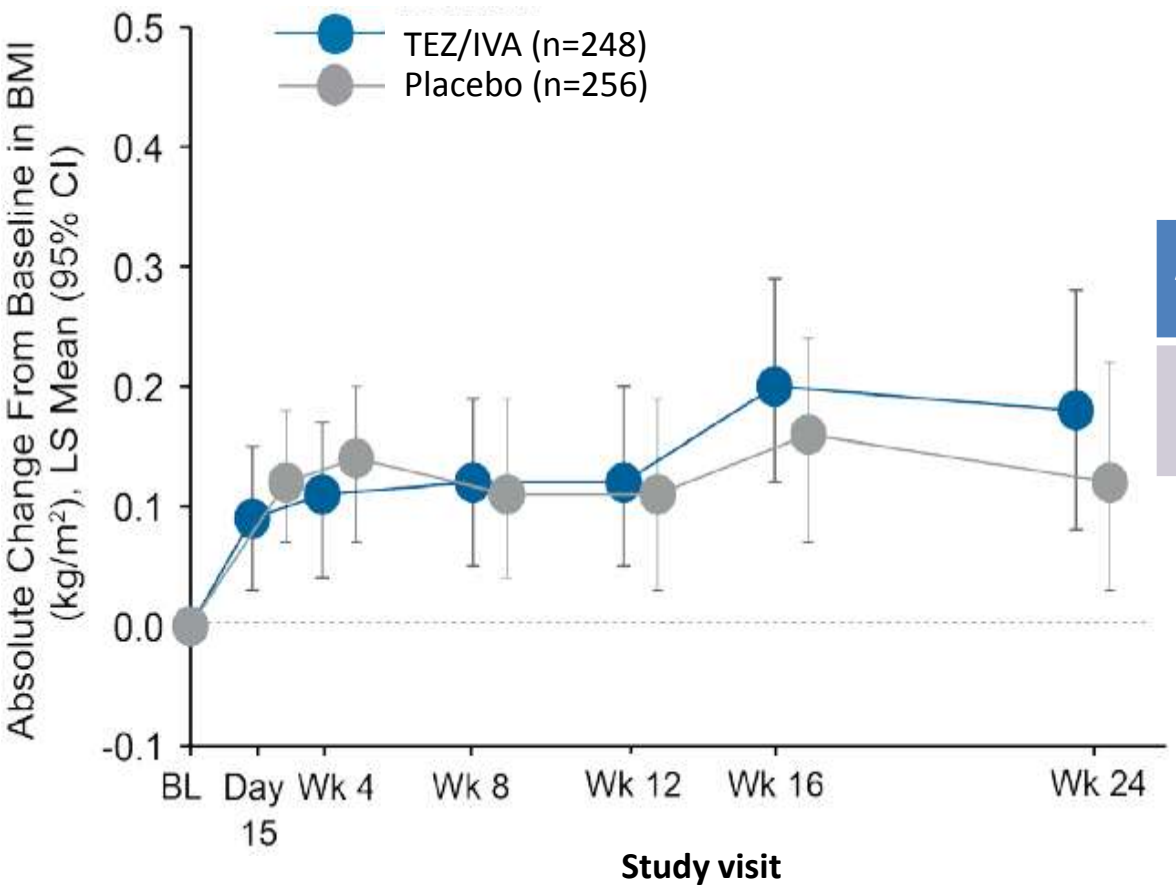
Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.

EVOLVE: Χρόνος έως την 1η παρόξυνση



Hazard ratio and corresponding *p*-value are from Cox proportional hazard regression, with the time-to-first pulmonary exacerbation or censoring as the dependent variable, sex, age group at screening (<18 vs ≥18 years) and baseline $ppFEV_1$ as the covariates.
Adapted from: Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.

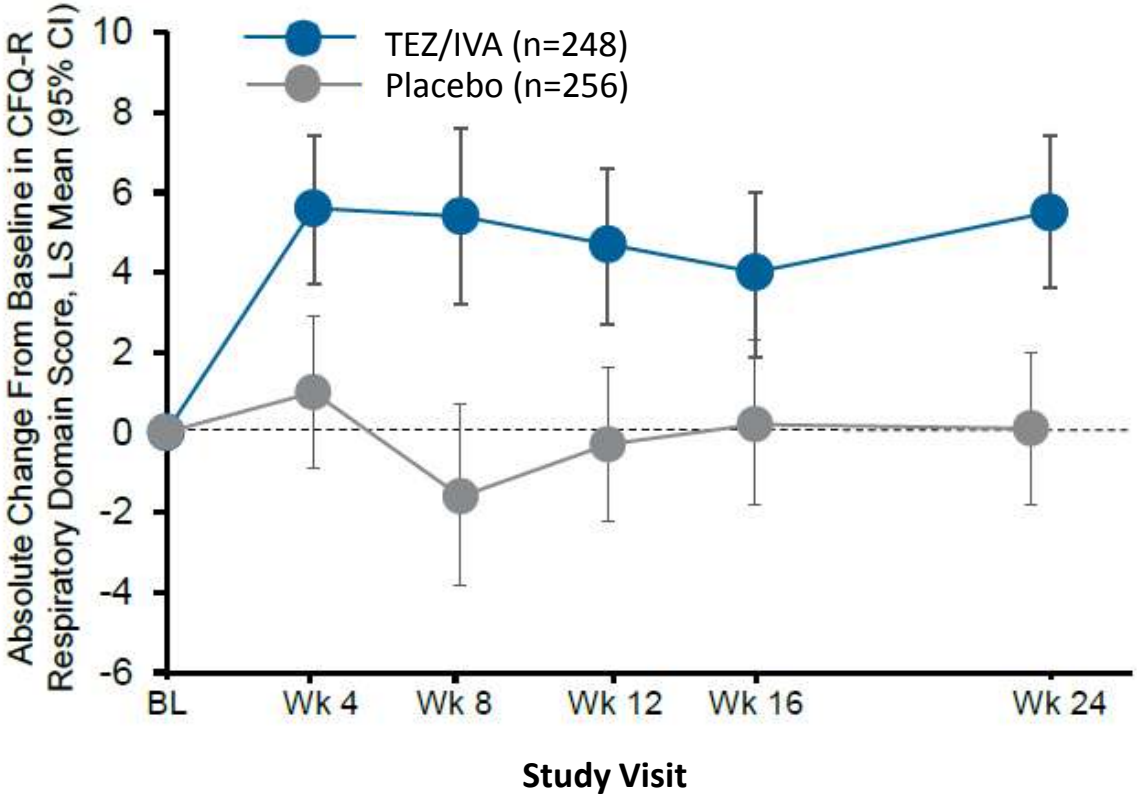
EVOLVE: Μεταβολή στο BMI



Absolute change in BMI at Week 24	Treatment effect vs placebo
LS mean (95% CI), kg/m^2	0.06 (–0.08–0.19) [a]p=0.413

[a]Not statistically significant.
Adapted from: Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.

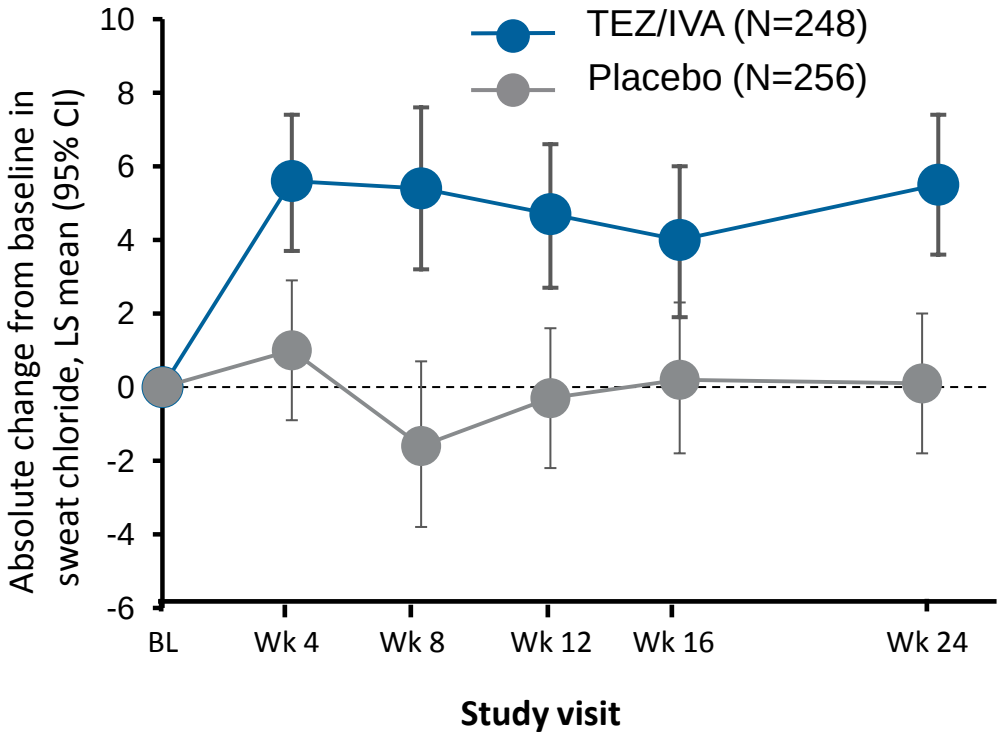
EVOLVE: Μεταβολή στο CFQ-R



Absolute change in CFQ-R respiratory domain score at Week 24	Treatment effect vs placebo
LS mean (95% CI)	**5.1** (3.2–7.0) *p*<0.0001, nominal

Adapted from: Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23.

EVOLVE: Μεταβολή στο test ιδρώτα



Absolute change in sweat chloride at Week 24	Treatment effect vs Placebo
LS mean (95% CI), mmol/l	**–10.1** (–11.4 – –8.8)

Adapted from: Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013–23.

EVOLVE: Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες[1,2]

AEs occurring in ≥5% of patients in any group, n (%)	Placebo N=258	TEZ/IVA N=251
Subjects with any TEAEs	245 (95.0)	227 (90.4)
Infective pulmonary exacerbation of CF	96 (37.2)	75 (29.9)
Cough	84 (32.6)	66 (26.3)
Headache	37 (14.3)	44 (17.5)
Nasopharyngitis	39 (15.1)	42 (16.7)
Sputum increased	42 (16.3)	36 (14.3)
Pyrexia	32 (12.4)	28 (11.2)
Hemoptysis	35 (13.6)	26 (10.4)
Abdominal pain	22 (8.5)	23 (9.2)
Nausea	18 (7.0)	23 (9.2)
Oropharyngeal pain	29 (11.2)	22 (8.8)
Diarrhoea	23 (8.9)	17 (6.8)
Fatigue	31 (12.0)	16 (6.4)
Dyspnoea	18 (7.0)	16 (6.4)
Vomiting	15 (5.8)	13 (5.2)
Abdominal pain upper	17 (6.6)	10 (4.0)
Rhinitis	14 (5.4)	10 (4.0)
Rhinorrhoea	16 (6.2)	8 (3.2)
Constipation	16 (6.2)	7 (2.8)
Bacterial test positive	16 (6.2)	8 (3.2)
Alanine aminotransferase increased	13 (5.0)	8 (3.2)
Rash	13 (5.0)	4 (1.6)

1. Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013–23; 2. Taylor-Cousar JL, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013–23 (Appendix).

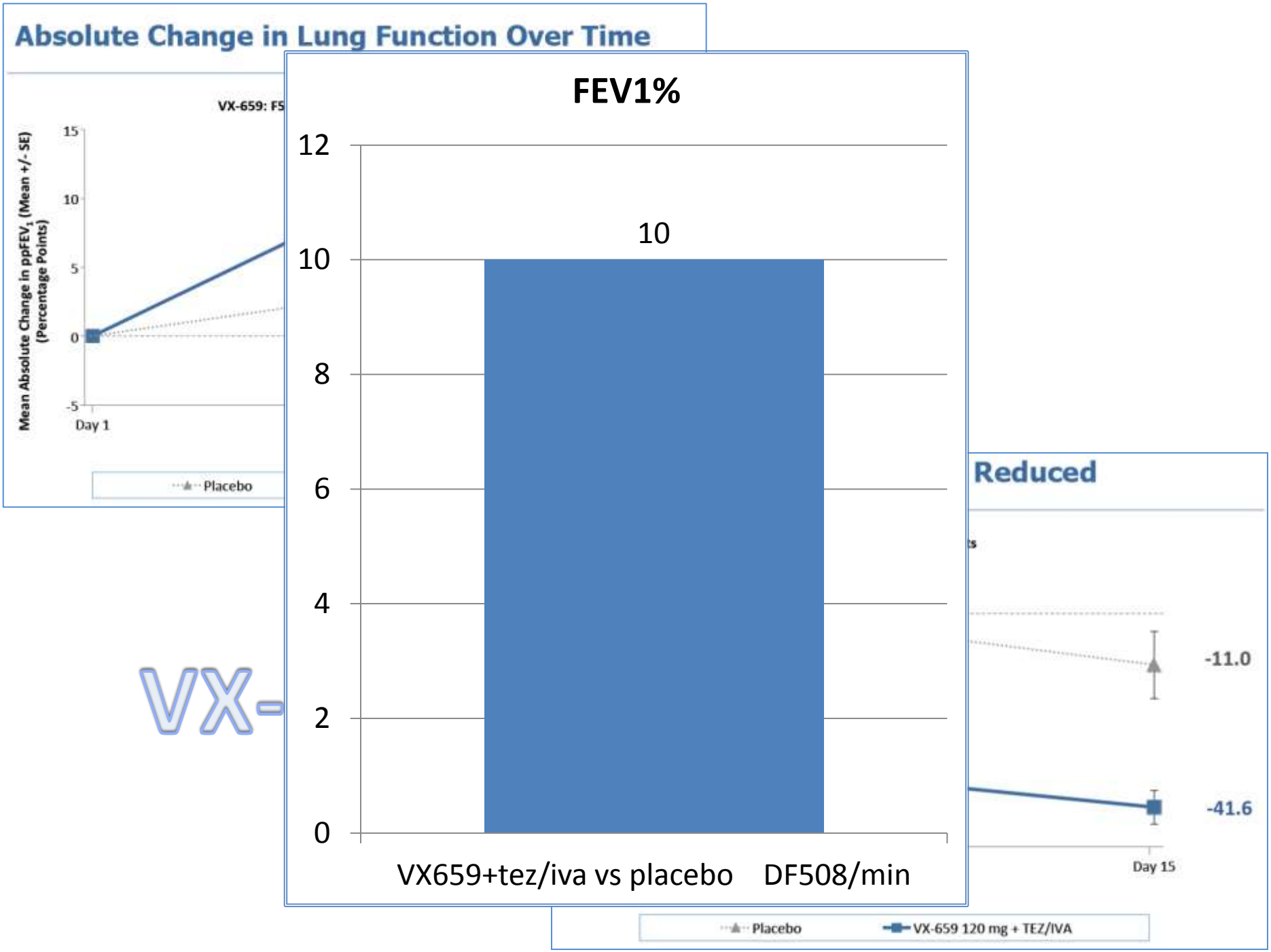
01/11/2018

SYMKEVI 12 + ετών (EMA)

F/F & F/RF μεταλλάξεις (14)

2ης γενιάς ρυθμιστές της CFTR

- > 10% αύξηση FEV1 %
- Σημαντική βελτίωση στο test ιδρώτα
- Μελέτες φάσης 2
- Πολλές φαρμακευτικές εταιρείες
  - Vertex, Galapagos, Proteostasis, Flatley


Absolute Change in Lung Function Over Time
VX-659: F5
Mean Absolute Change in ppFEV1 (Mean +/- SE) (Percentage Points)
15
10
5
0
-5
Day 1
Placebo
FEV1%
12
10
8
6
4
2
0
10
VX659+tez/iva vs placebo DF508/min
Reduced
-11.0
-41.6
Day 15
Placebo
VX-659 120 mg + TEZ/IVA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

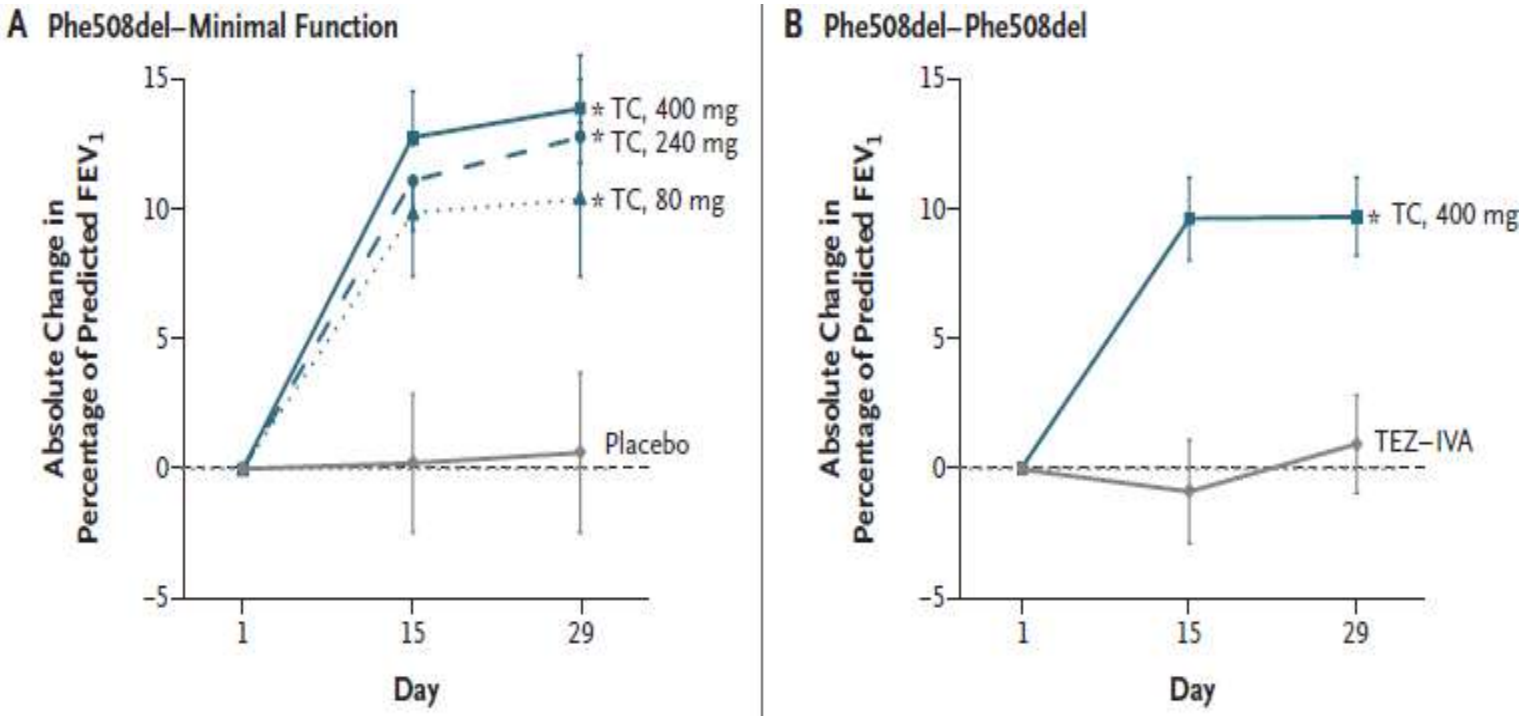
ORIGINAL ARTICLE

VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

EDITORIAL

Triple CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis

VX 659 – TEZ/IVA vs Placebo σε F/F και F/MF ασθενείς με KI

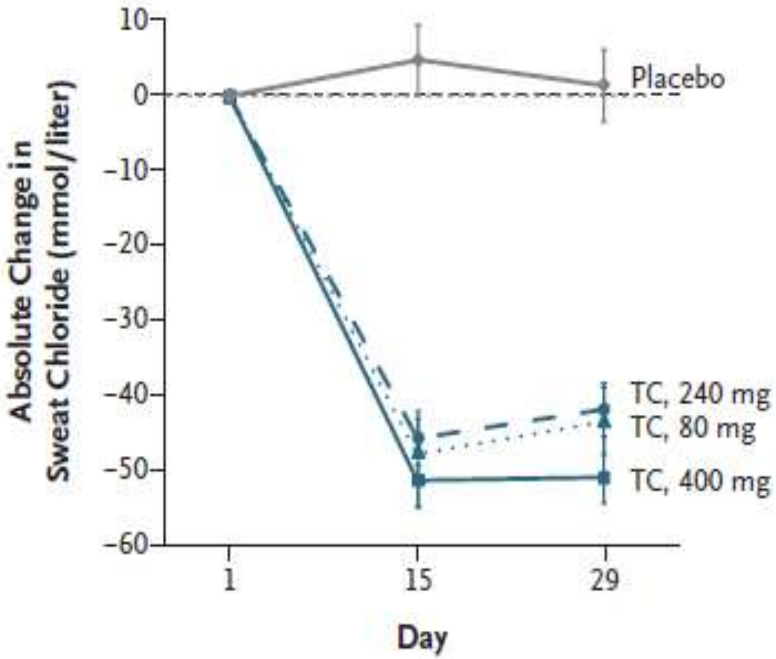


No.			
TC, 400 mg	22	22	21
TC, 240 mg	20	18	18
TC, 80 mg	11	11	11
Placebo	10	9	10

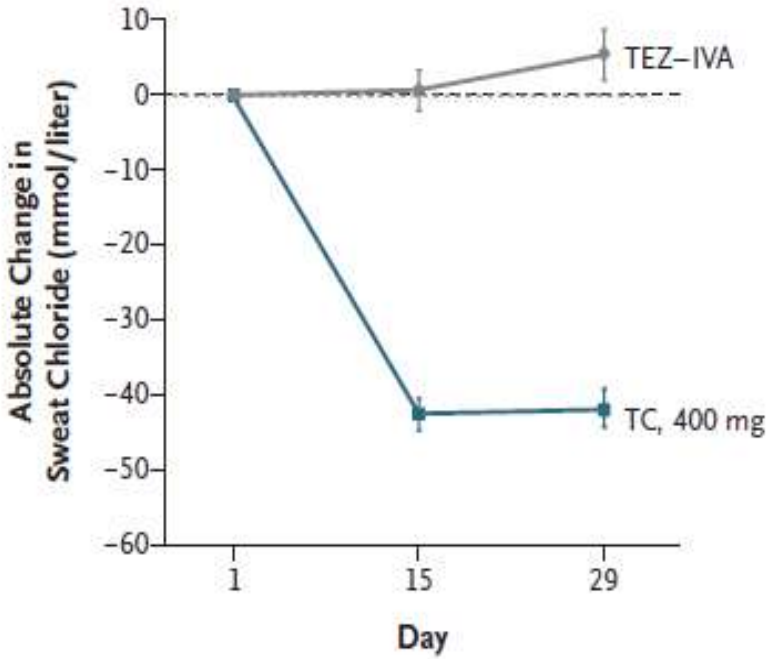
No.			
TC, 400 mg	18	18	18
TEZ–IVA	11	11	11

J.C. Davies, et all. NEJM 18/10/2018

VX 659 – TEZ/IVA vs Placebo σε F/F και F/MF ασθενείς με KI



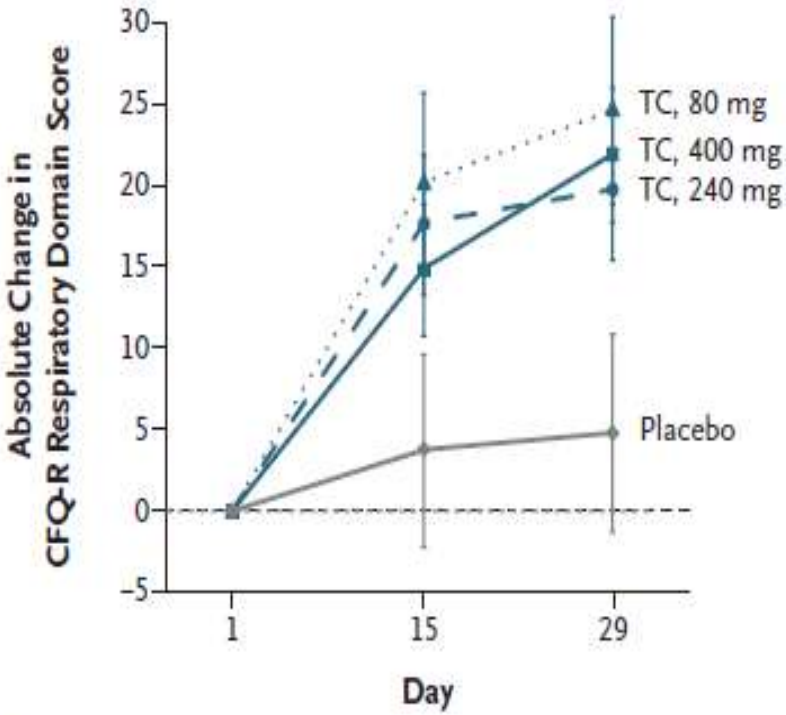
No.			
TC, 400 mg	22	19	20
TC, 240 mg	20	16	16
TC, 80 mg	11	10	11
Placebo	10	10	9



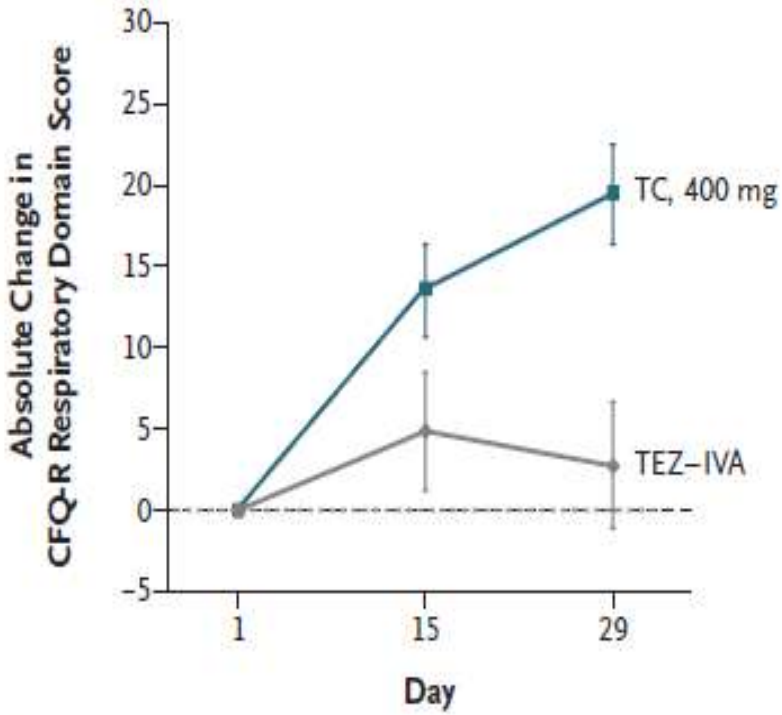
No.			
TC, 400 mg	18	17	18
TEZ–IVA	11	11	11

J.C. Davies, et all. NEJM 18/10/2018

VX 659 – TEZ/IVA vs Placebo σε F/F και F/MF ασθενείς με KI



No.			
TC, 400 mg	22	22	22
TC, 240 mg	20	18	19
TC, 80 mg	11	11	11
Placebo	10	10	10



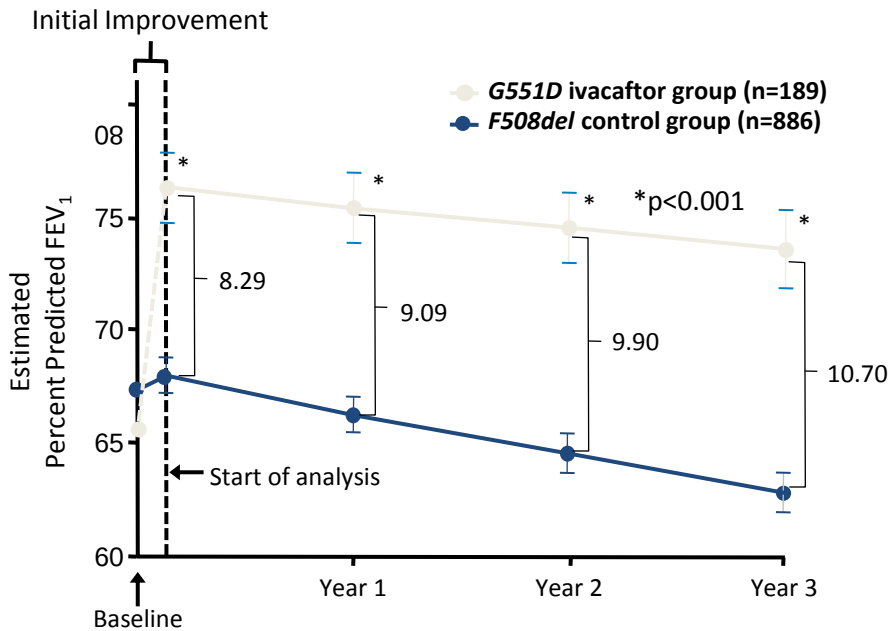
No.			
TC, 400 mg	18	18	18
TEZ–IVA	11	11	11

J.C. Davies, et all. NEJM 18/10/2018

Οι CFTR ρυθμιστές επιβραδύνουν την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας στην KI

Ivacaftor[1]

Estimated Annualised Rate of Decline of Percent Predicted FEV_1 in Ivacaftor-treated Group Compared to Propensity Matched Controls

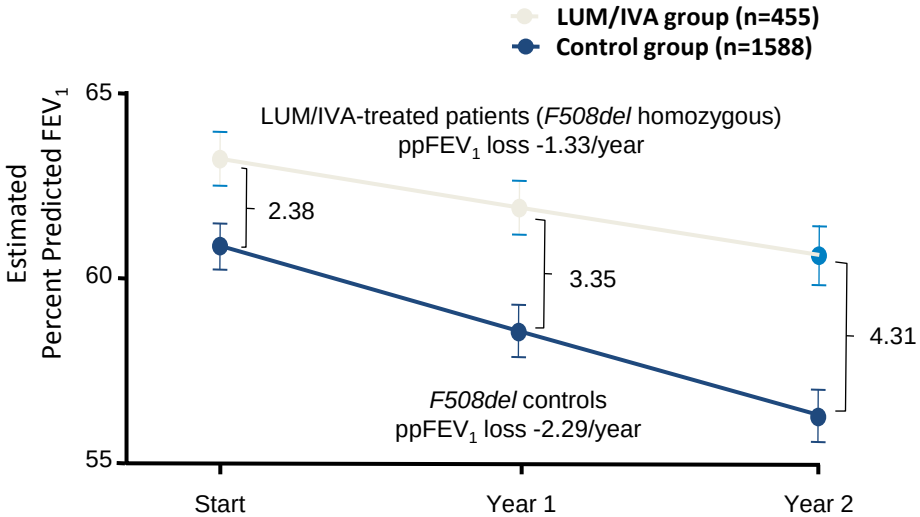


A significant difference between groups in the rate of lung function decline was observed (p=0·03).

Lumacaftor/Ivacaftor[2]

Estimated Annualised Percent Predicted FEV_1 in Lumacaftor/Ivacaftor-treated Group Compared to Matched Controls

Based on Rate of Decline Mode
Through extension week 96



GLI equations. Post-baseline data limited to 2 years. Visits ≤21 days of initiation excluded. Slopes are annualised (52-wk) change in $ppFEV_1$

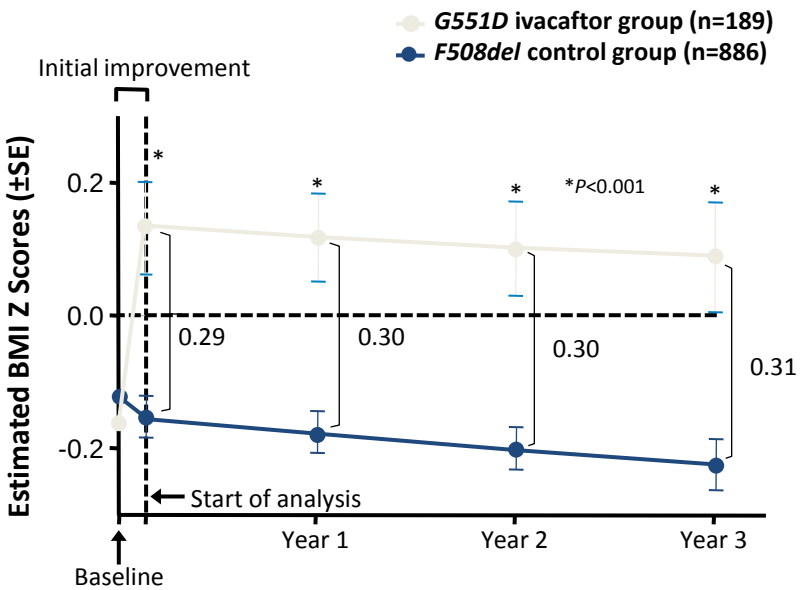
A significant difference between groups in the rate of lung function decline was observed (p<0·001).

CF, cystic fibrosis; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second

1. Sawicki GS et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(7):836–842; erratum *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(11):1317-20; 2. Konstan MW et al. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107–118

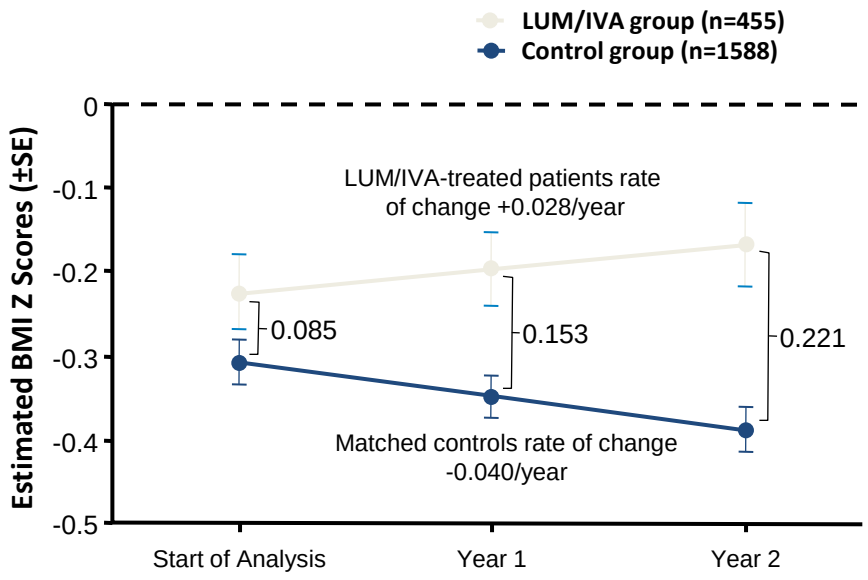
Οι CFTR ρυθμιστές αυξάνουν το BMI

Ivacaftor[1]



Subjects had *G551D* mutation on ≥1 *CFTR* allele

Lumacaftor/Ivacaftor[2]



Subjects were *F508del* homozygous

BMI, body mass index; CF, cystic fibrosis; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

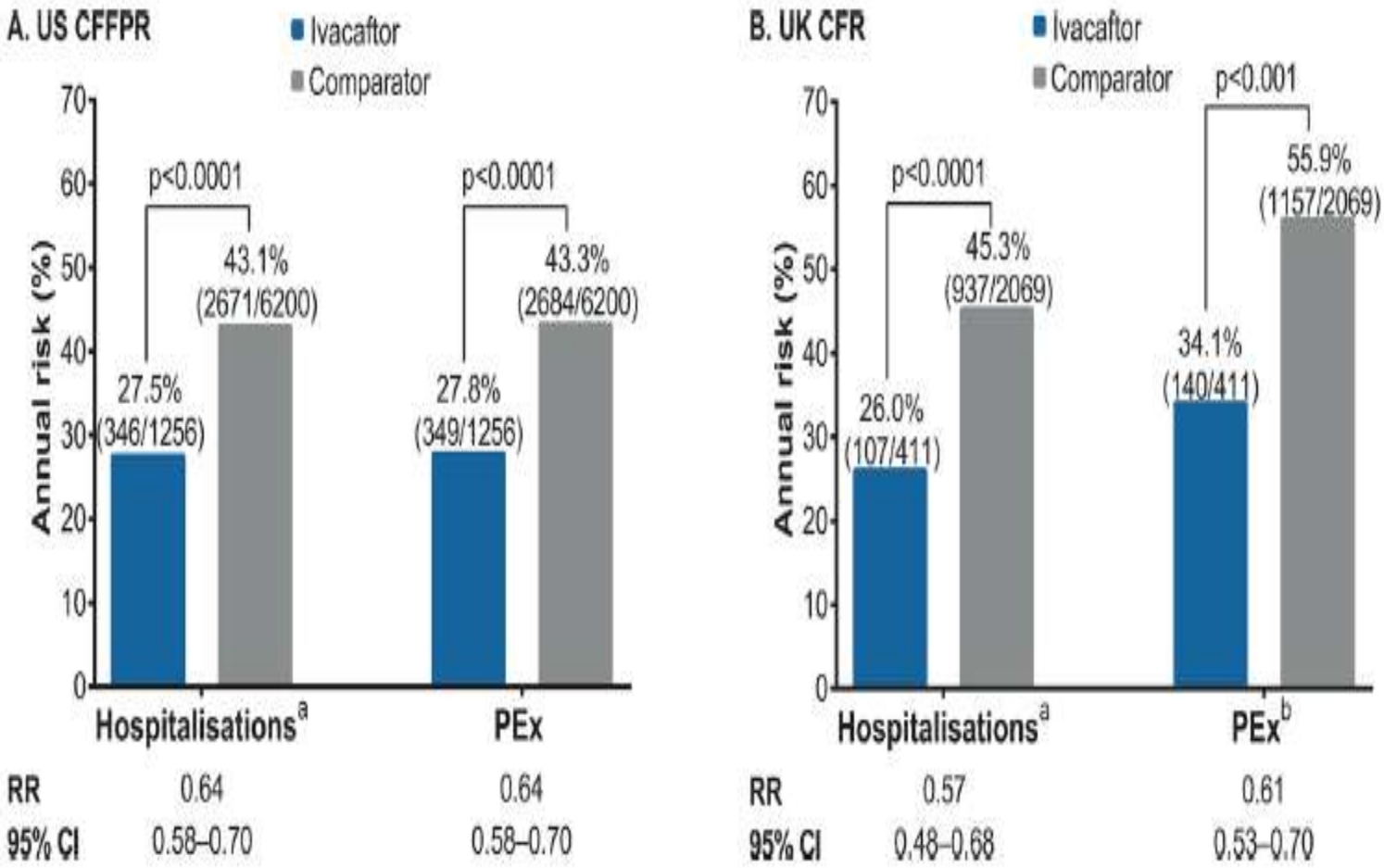
1. Sawicki GS et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(7):836–842; 2. Konstan MW et al. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107–118

Ivacaftor and Lumacaftor/Ivacaftor are Associated with Short- and Long-Term Benefits in CF

	Acute Effects		Long-Term Effects		Disease Progression
	$ppFEV_1$	**Pulmonary Exacerbation Rate**	**Nutritional Measures** (weight/BMI)	**Pulmonary Exacerbation Rate** (active/placebo)	**Rate of Lung Function Decline**
Ivacaftor **(gating mutations)**	+10.6	↓ 62%	+4.1 kg +1.2 kg/m^2	0.75 / 1.34	↓ 47%
Lumacaftor/ Ivacaftor **(F508del/F508del)**	+2.8	↓ 39%	+4.2 kg +0.96 kg/m^2	0.65 / 1.19	↓ 42%

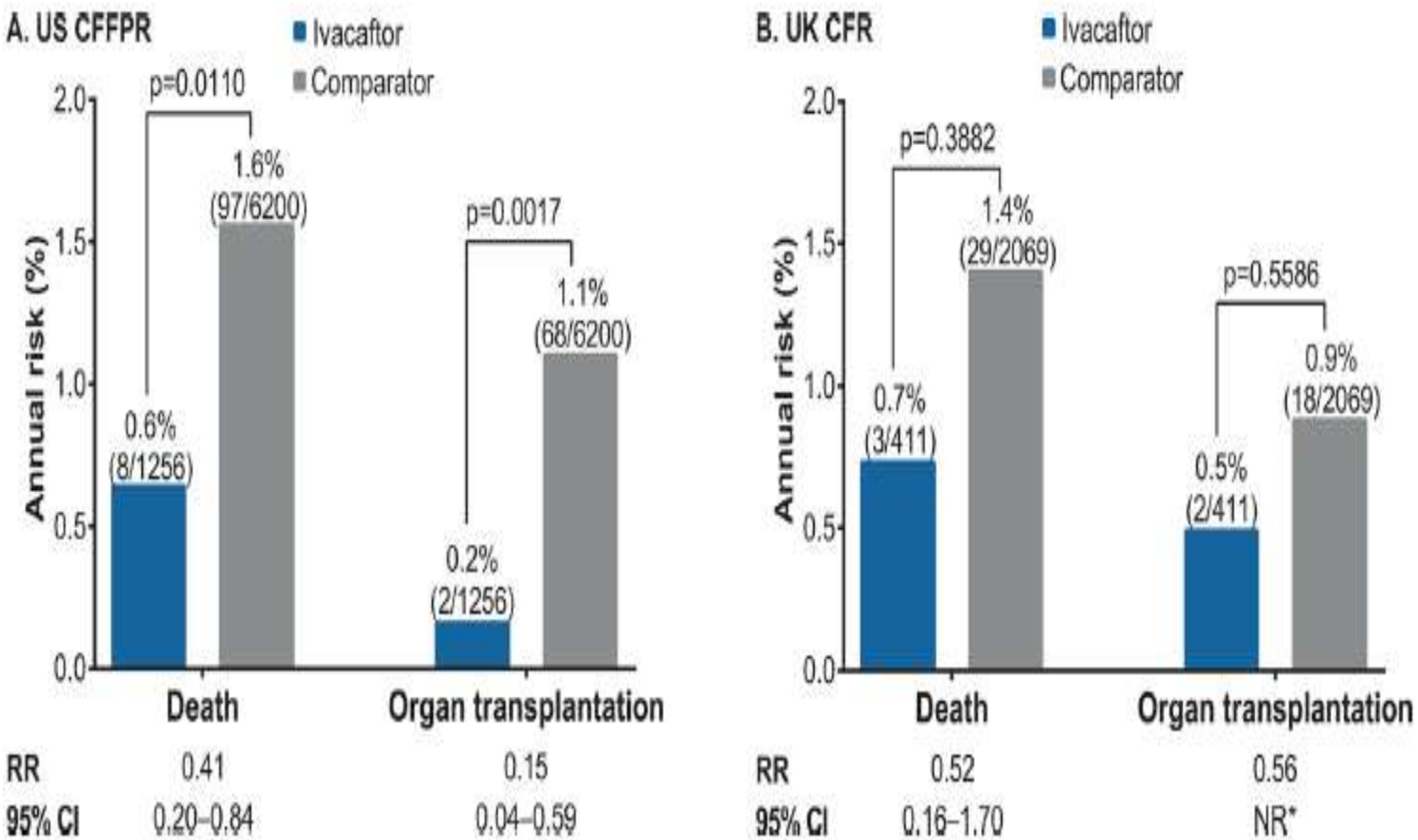
- Ivacaftor data from STRIVE and PERSIST. Lumacaftor/Ivacaftor data pooled from Traffic/Transport and PROGRESS
- Study differences led to slightly different methods being used to summarise long-term benefits
- BMI, body mass index; CF, cystic fibrosis; $ppFEV_1$, percent predicted forced expiratory volume in 1 second

Μακροπρόθεσμα οφέλη της χορήγησης Ivacaftor
Δεδομένα από US & UK CF Registries



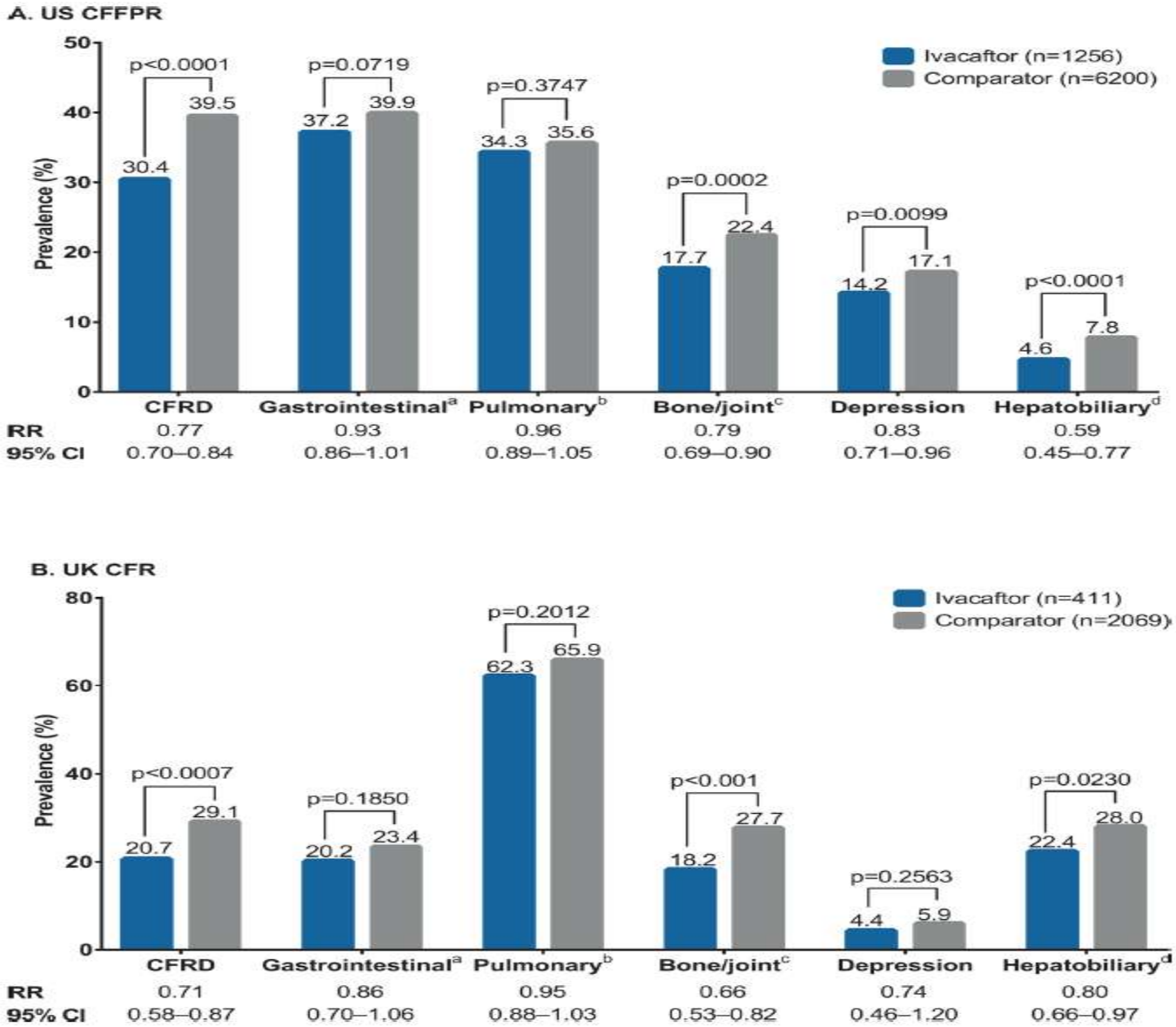
Bessonova L, *et al*. *Thorax* 2018;**0**:1–10.

Μακροπρόθεσμα οφέλη της χορήγησης Ivacaftor
Δεδομένα από US & UK CF Registries



Bessonova L, *et al. Thorax* 2018;**0**:1–10.

Μείωση επιπλοκών με την χορήγηση Ivacaftor



Bessonova L, *et al*. *Thorax* 2018;**0**:1–10.

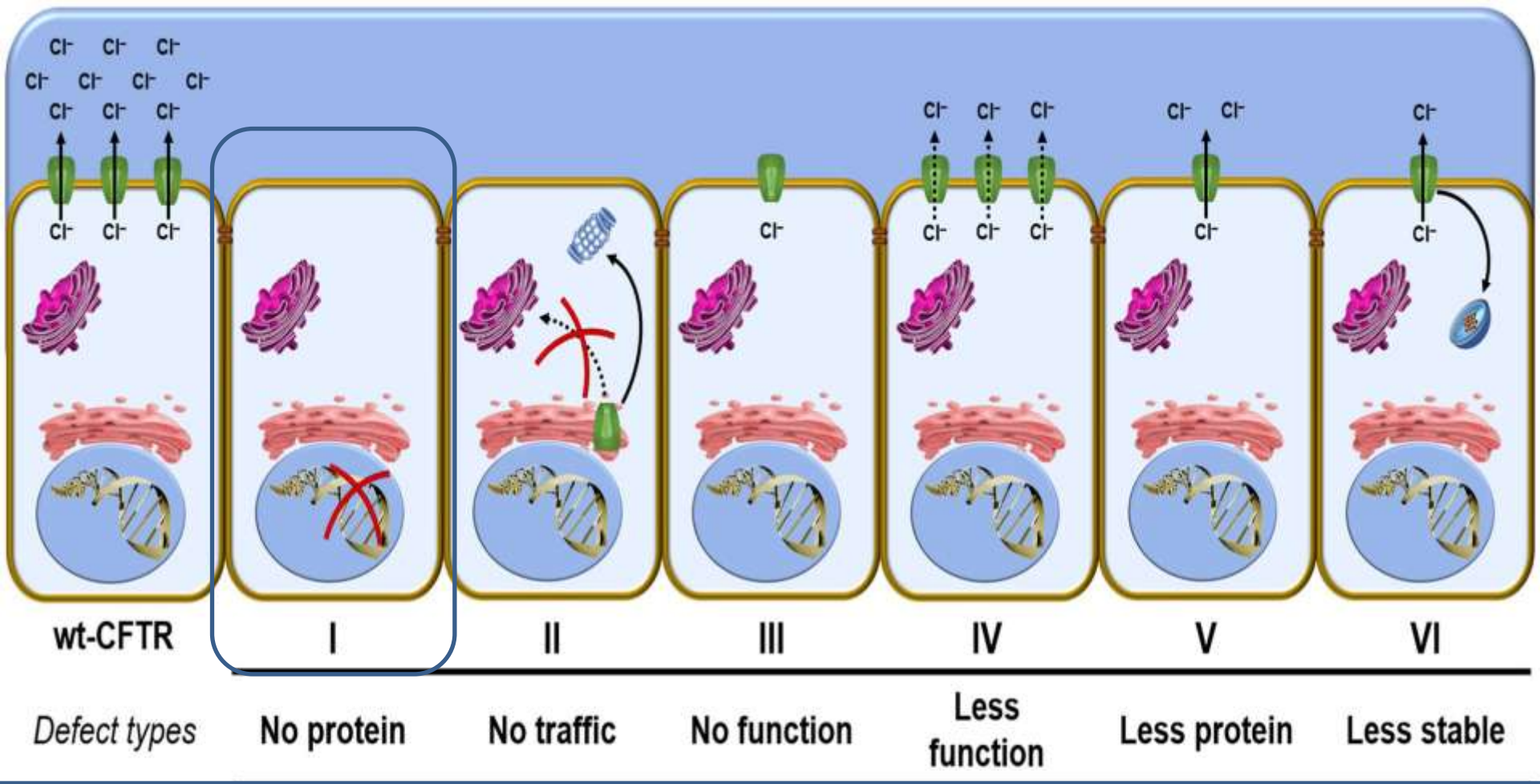
Μακροπρόθεσμα οφέλη της χορήγησης Ivacaftor
Μικροβιολογικά δεδομένα

Table 2 Pulmonary microbiology, 2014 ivacaftor and comparator cohorts, US CFFPR and UK CFR

	US CFFPR			UK CFR		
	Prevalence in patients with bacterial cultures, n (%)			Prevalence in patients with bacterial cultures, n (%)		
Microorganism	Ivacaftor (n=1226)	Comparator (n=5960)	χ^2 P values	Ivacaftor (n=409)	Comparator (n=2033)	χ^2 P values
Staphylococcus aureus	784 (63.9)	4166 (69.9)	<0.0001	122 (29.8)	689 (33.9)	0.1706
MRSA	286 (23.3)	1751 (29.4)	<0.0001	11 (2.7)	75 (3.7)	0.4166
Pseudomonas aeruginosa	565 (46.1)	3354 (56.3)	<0.0001	188 (46.0)	1113 (54.7)	0.0014
Haemophilus influenzae	162 (13.2)	675 (11.3)	0.0605	53 (13.0)	220 (10.8)	0.2105
Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia	133 (10.8)	893 (15.0)	0.0002	21 (5.1)	166 (8.2)	0.0522
*Mycobacterium**	66 (9.9)	430 (11.8)	0.1479	1 (0.2)	10 (0.5)	1.0000
Aspergillus spp	131 (10.7)	1123 (18.8)	<0.0001	42 (10.3)	410 (20.2)	<0.001
Alcaligenes (Achromobacter) xylosoxidans	68 (5.5)	471 (7.9)	0.0043	18 (4.4)	67 (3.3)	0.3110
Burkholderia cepacia complex	38 (3.1)	197 (3.3)	0.7121	17 (4.2)	104 (5.1)	0.5222
Klebsiella spp	17 (1.4)	90 (1.5)	0.7452	4 (1.0)	7 (0.3)	0.0935
Pandoraea spp	2 (0.2)	12 (0.2)	1.0000	0 (0)	0 (0)	–

*In the US CFFPR, prevalence of *Mycobacterium* is based on patients with available cultures (ivacaftor cohort, n=670; comparator cohort, n=3647).
CFFPR, Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; CFR, Cystic Fibrosis Registry; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; spp, species (any or all, not specified).

Bessonova L, *et al*. *Thorax* 2018;**0**:1–10.

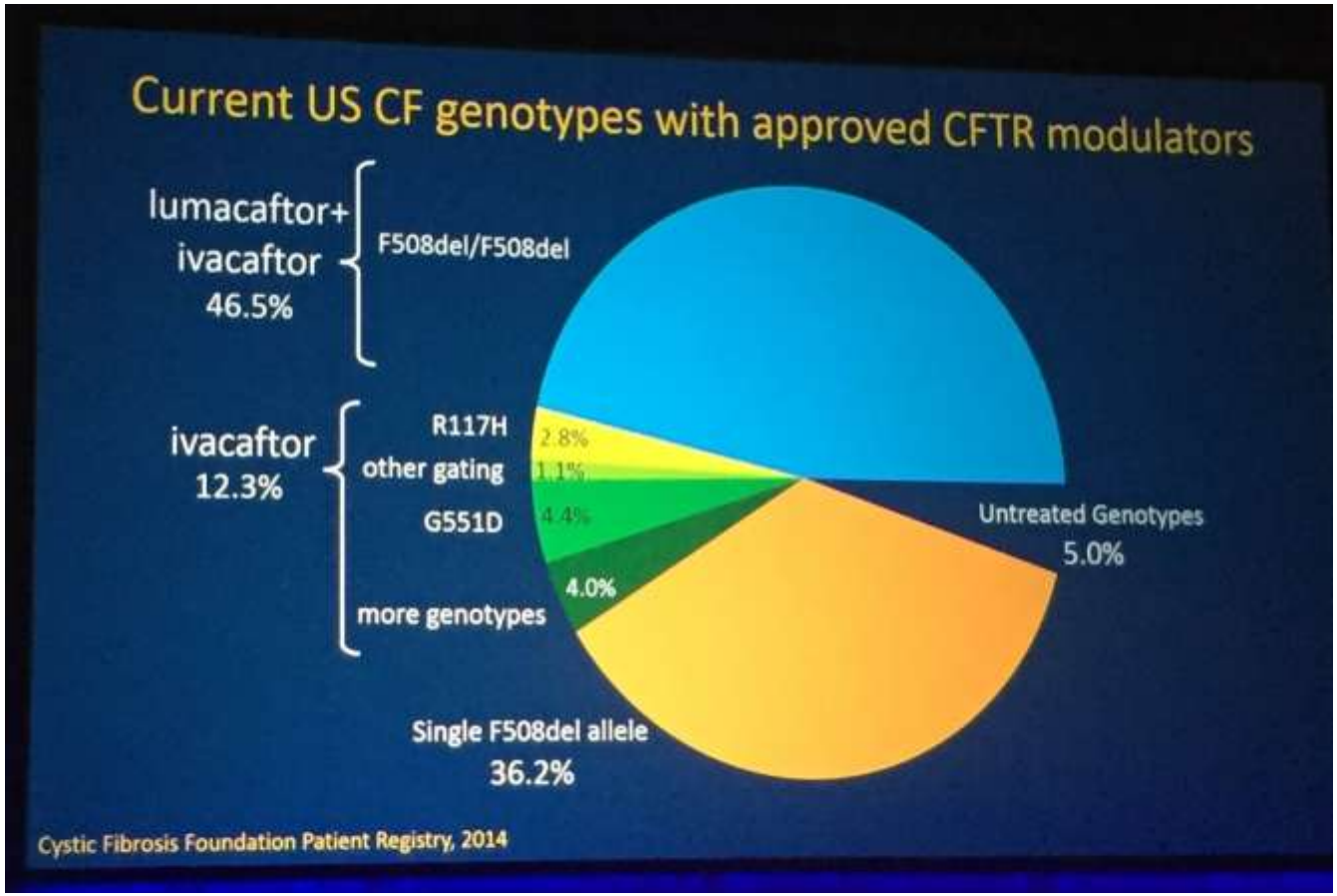


Kalydeco

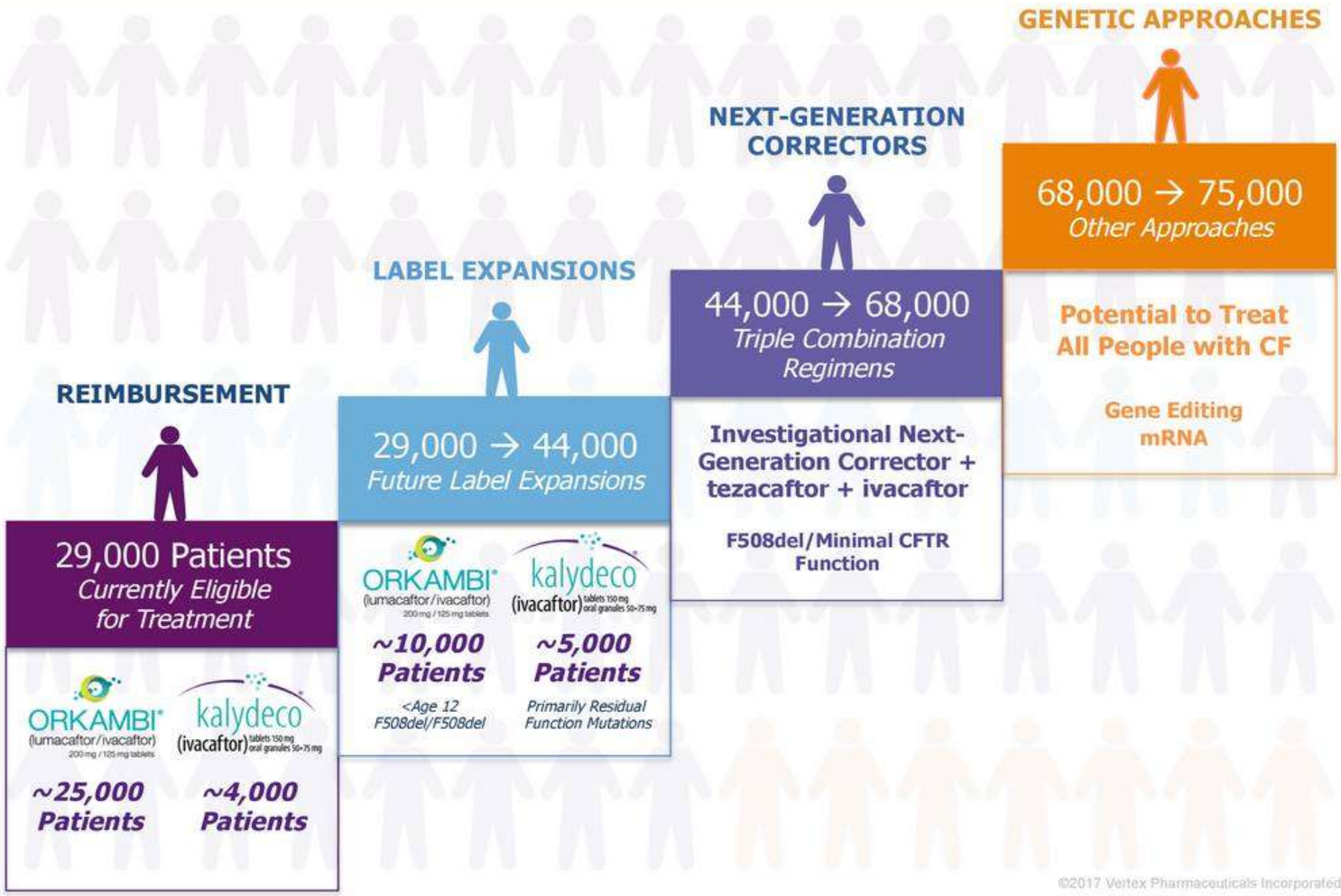
Orkambi

Symkevi

Ρυθμιστές CFTR: αφορούν > 90% των ασθενών με ΚΙ



Path to Treating All Patients

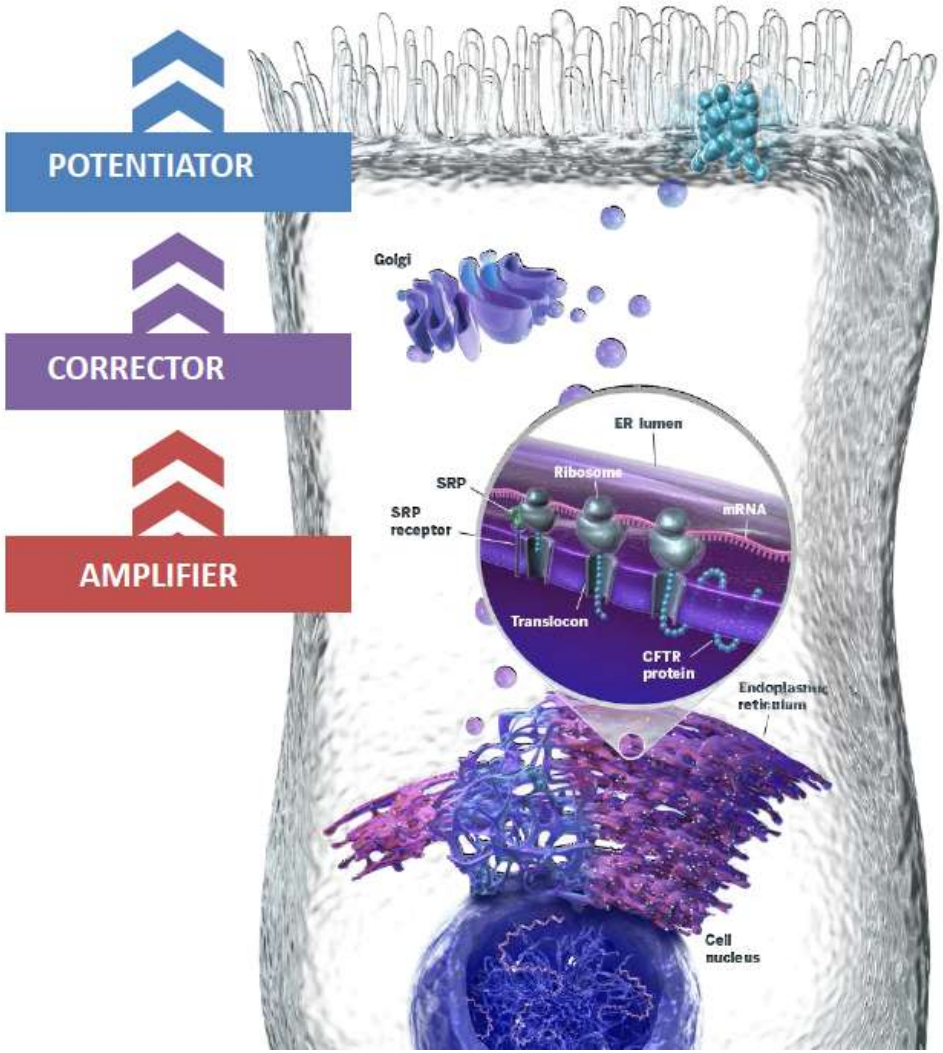


©2017 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

DON'T PUT
A PRICE
ON MY LIFE
Grace needs Orkambi

CFTR amplifier

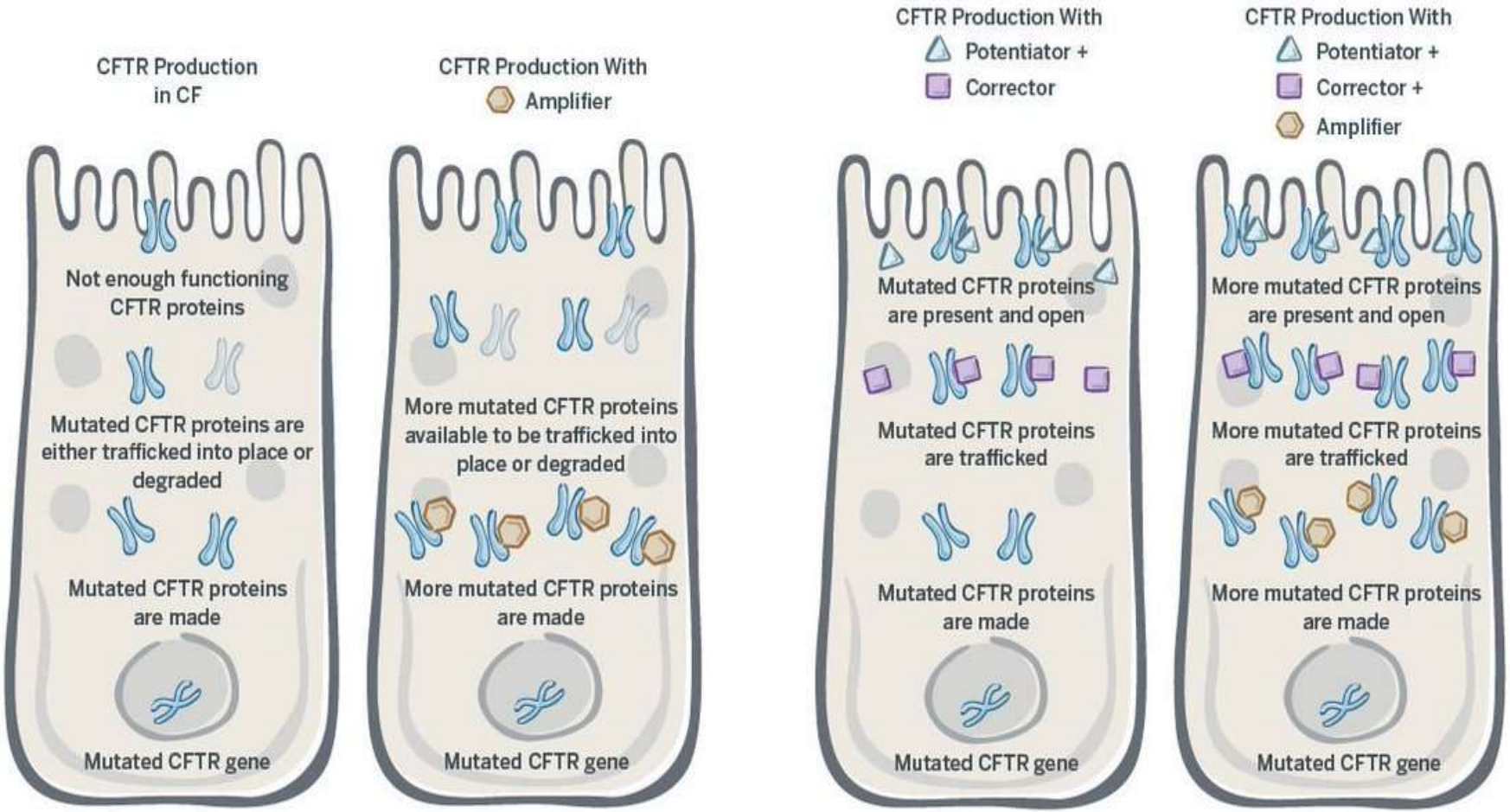
- Proteostasis, PTI-428
- Novel class of action
- Increases amount of CFTR protein substrate



What Do Amplifiers Do?

In mutations that produce some functioning CFTR, increasing the amount of CFTR proteins may increase CFTR activity.

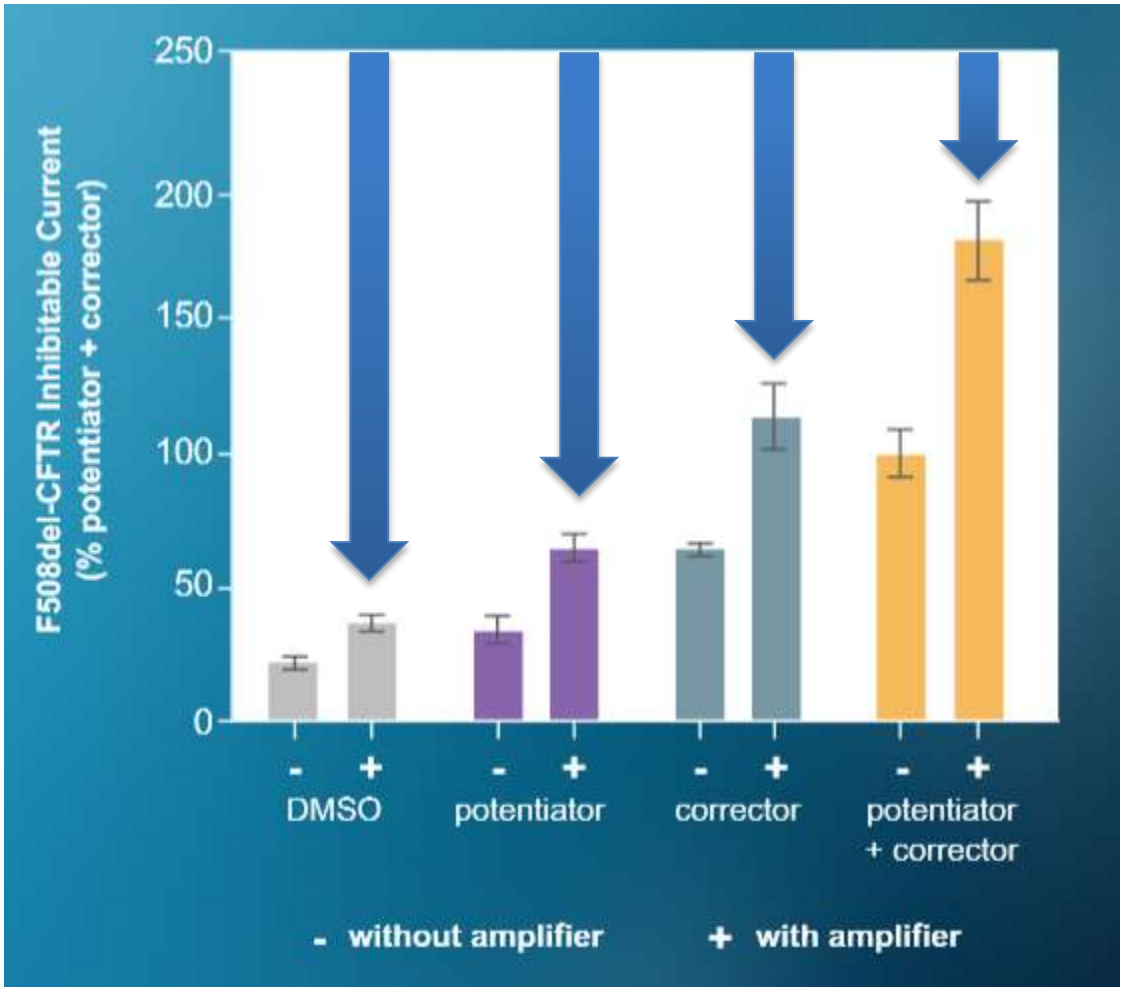
In mutations that result in defective CFTR, increasing the amount of CFTR proteins may give potentiators and correctors more to work with.



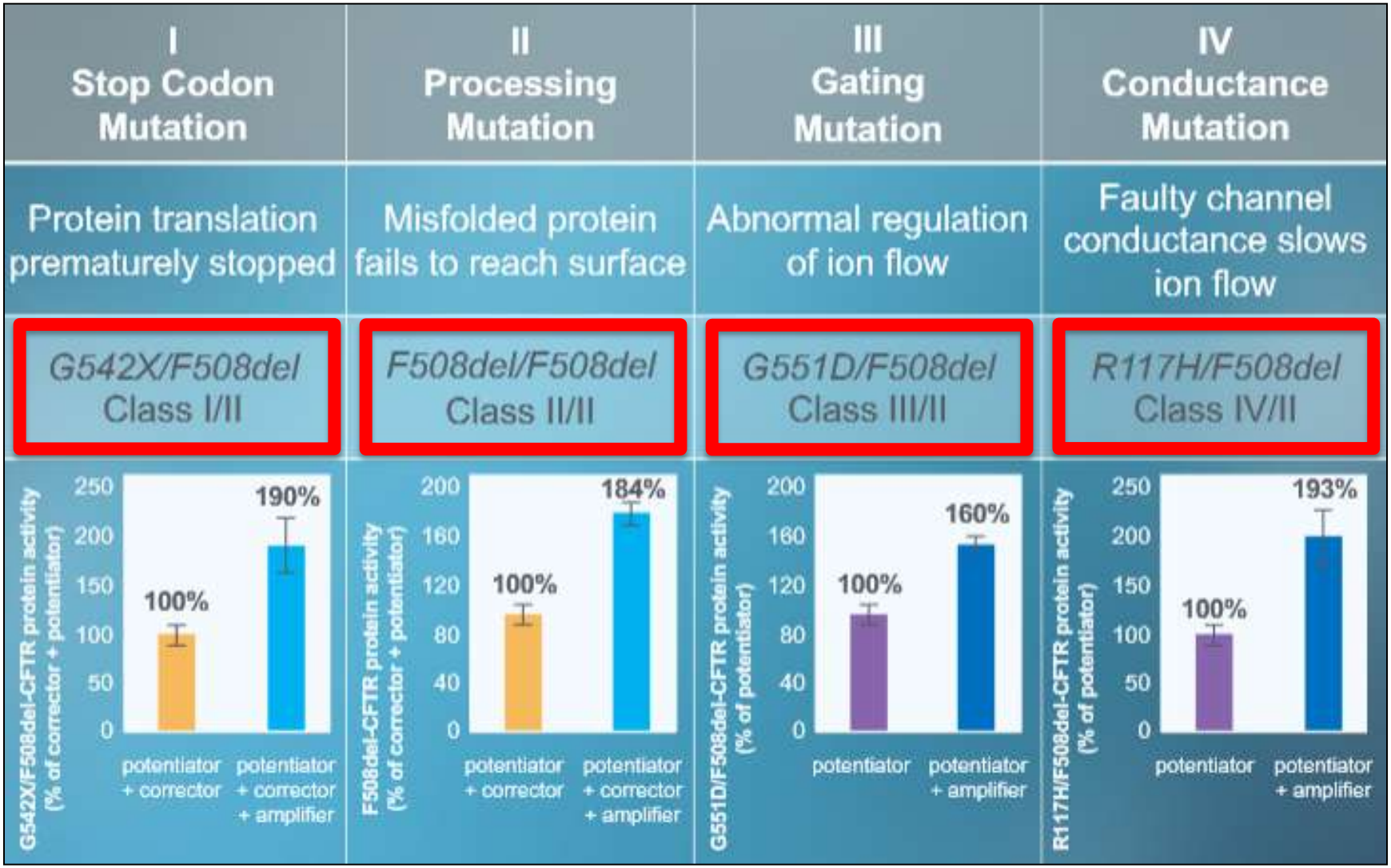
Artist's rendition

CFTR amplifier

- Works in addition to other modulators
- Part of Proteostasis pipeline



Amplifier works across all classes of defect



Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Pipeline

2018

AVAILABLE TO PATIENTS

PHASE 3 (Definitive Trial)

PHASE 2 (Human Safety & Efficacy Trial)

PHASE 1 (Human Safety Trial)

PRE-CLINICAL (Initial Testing in Laboratory)

RESEARCH (Finding Potential Drugs)

Restore CFTR Function

- Ivacaftor (Kalydeco)
- Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi)
- Tezacaftor + ivacaftor (Symdeko)
- VX-445 + tezacaftor + ivacaftor
- VX-659 + tezacaftor + ivacaftor
- QBW251
- FDL169
- GLPG2222
- VX-152 + tezacaftor + ivacaftor
- VX-440 + tezacaftor + ivacaftor
- VX-561 (formerly CTP-656)
- PTI-428
- QR-010
- MRT5005
- PTI-801
- PTI-808

Mucociliary Clearance

- Dornase Alfa (Pulmozyme)
- Hypertonic Saline
- Inhaled Mannitol
- OligoG
- QBW276
- SPX-101
- AZD5634

Anti-Inflammatory

- Ibuprofen
- Acebilustat (CTX-4430)
- Lenabasum (JBT-101)
- LAU-7b
- POL6014

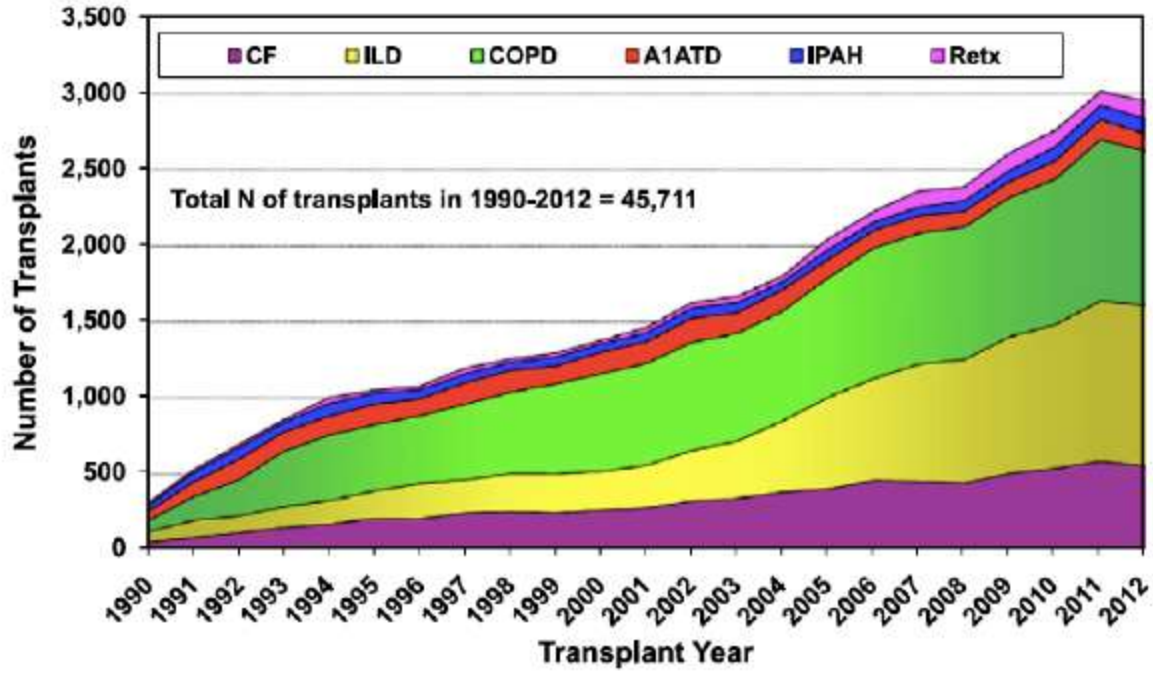
Anti-Infective

- Azithromycin
- Aztreonam (Cayston)
- Inhaled Tobramycin
- Tobramycin Inhaled Powder (TOBI Podhaler)
- Vancomycin Inhalation Powder (AeroVanc)
- Fosfomycin/tobramycin Inhalation Solution (FTI)
- Gallium (IV)
- Inhaled Nitric Oxide
- ALX-009
- SNSP113
- SPI-1005

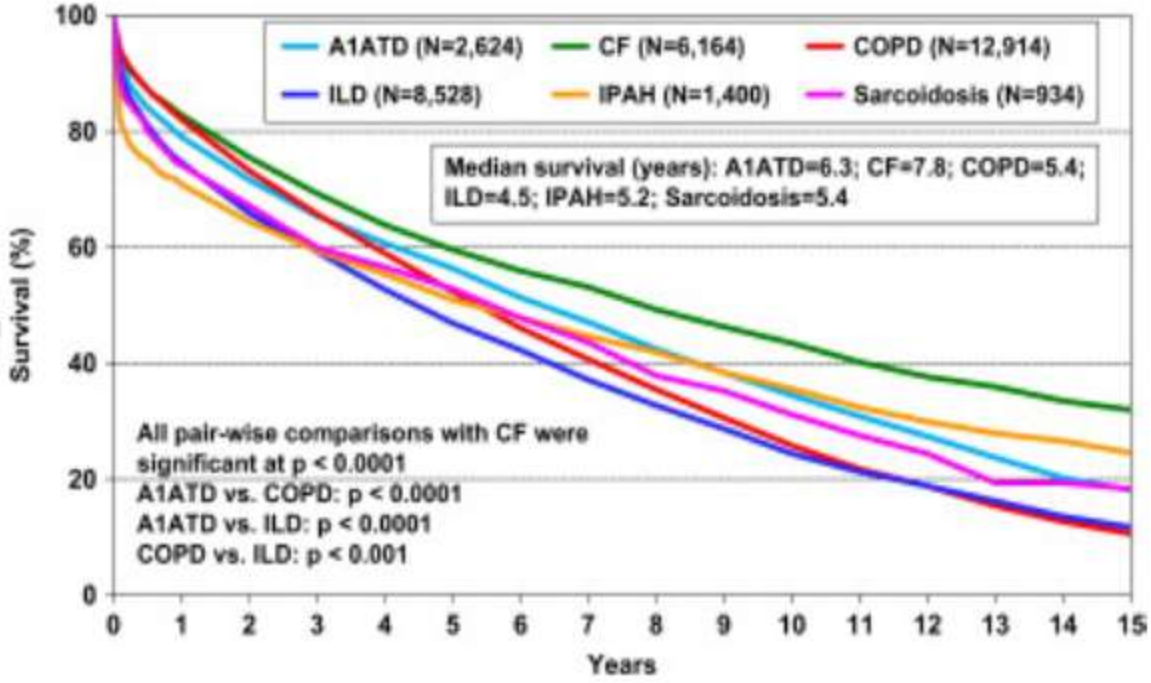
Nutritional GI-Other

- AquADEKs
- Pancrelipase Enzyme Products
- RELiZORB
- Glutathione

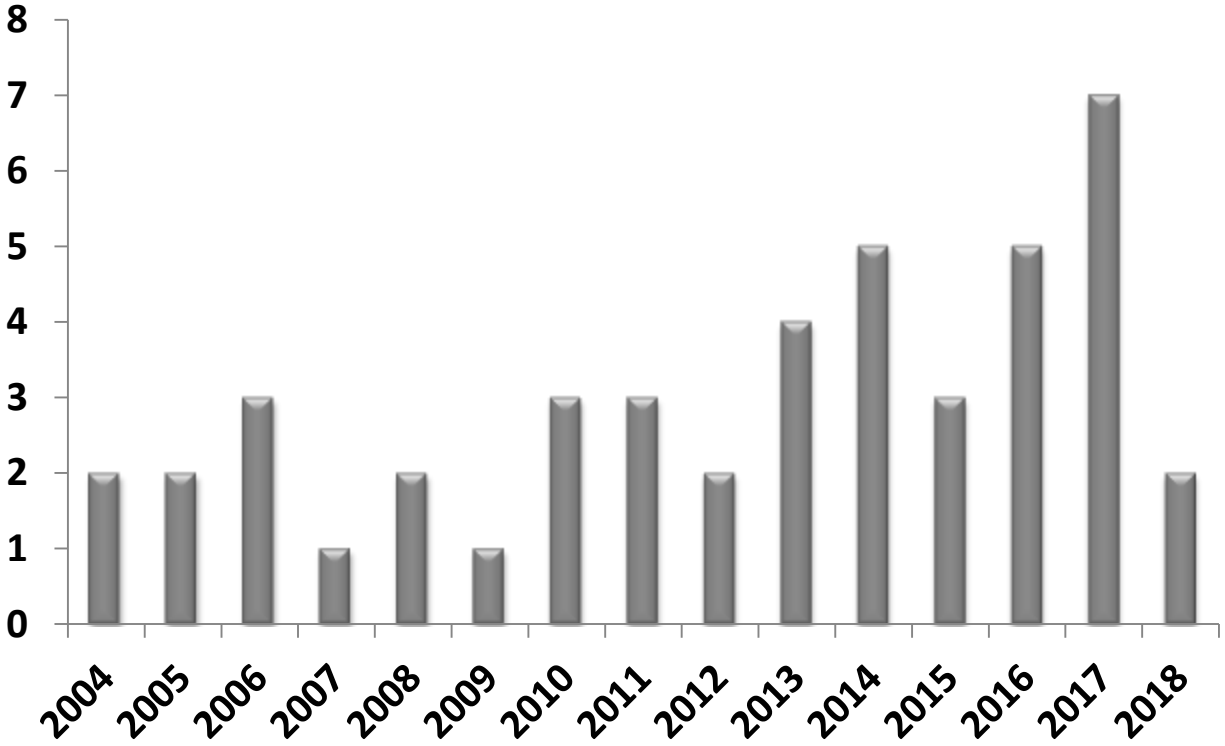
Adult lung transplantation by year and disease type



Survival after lung Tx (ISHLT)

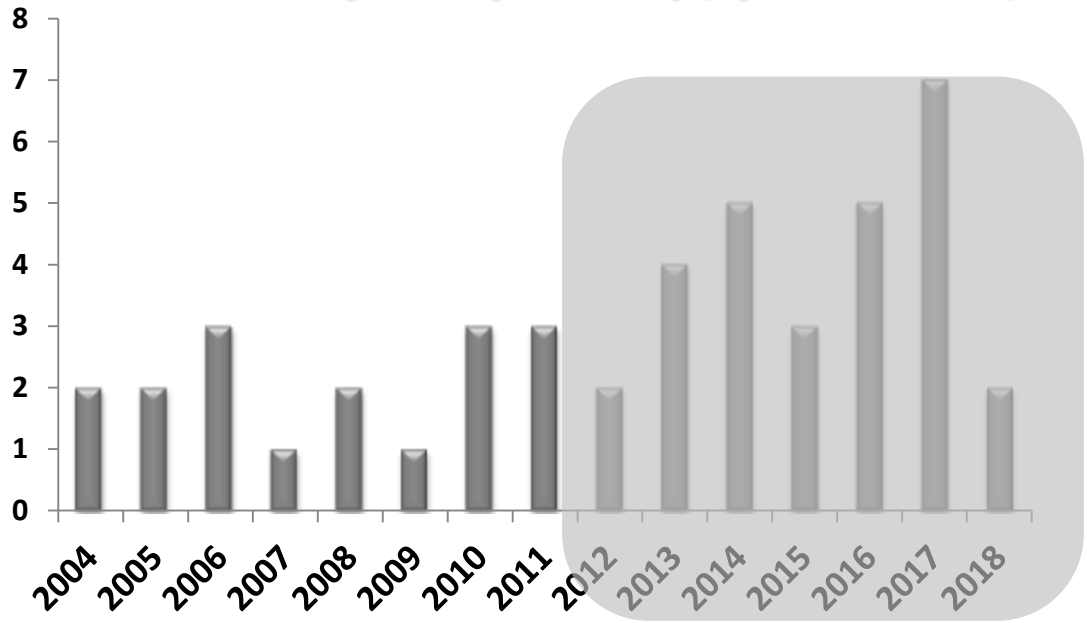


Μεταμόσχευση πνευμόνων στην κυστική ίνωση
Εμπειρία της μονάδας ΚΙ ενηλίκων

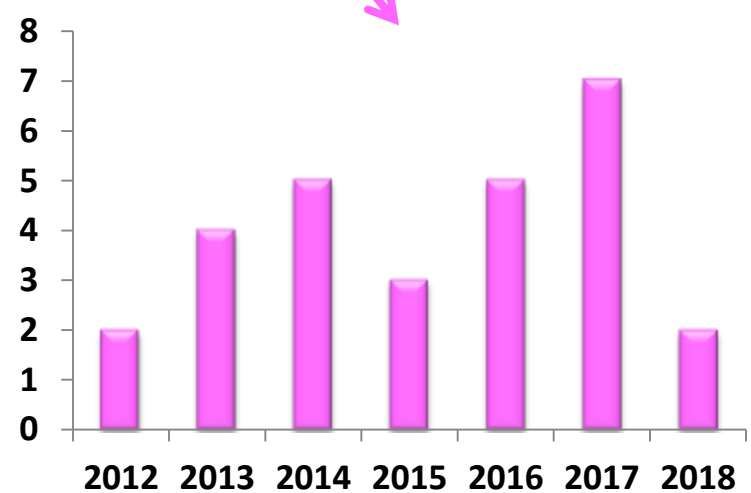


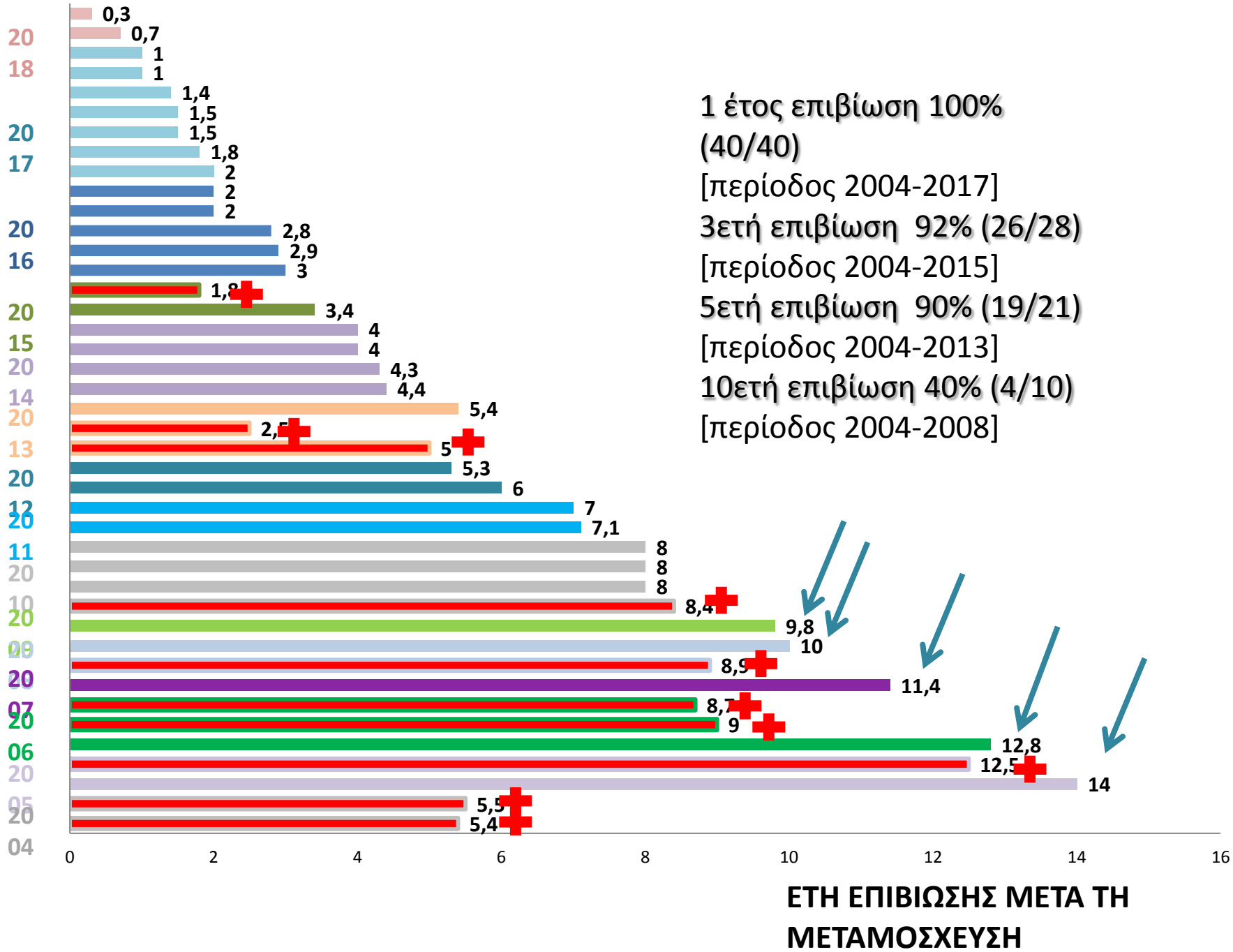
42 ασθενείς (46 ΜΠ) έχουν υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων την τελευταία 15ετία

Μεταμόσχευση πνευμόνων στην κυστική ίνωση
Εμπειρία της μονάδας ΚΙ ενηλίκων

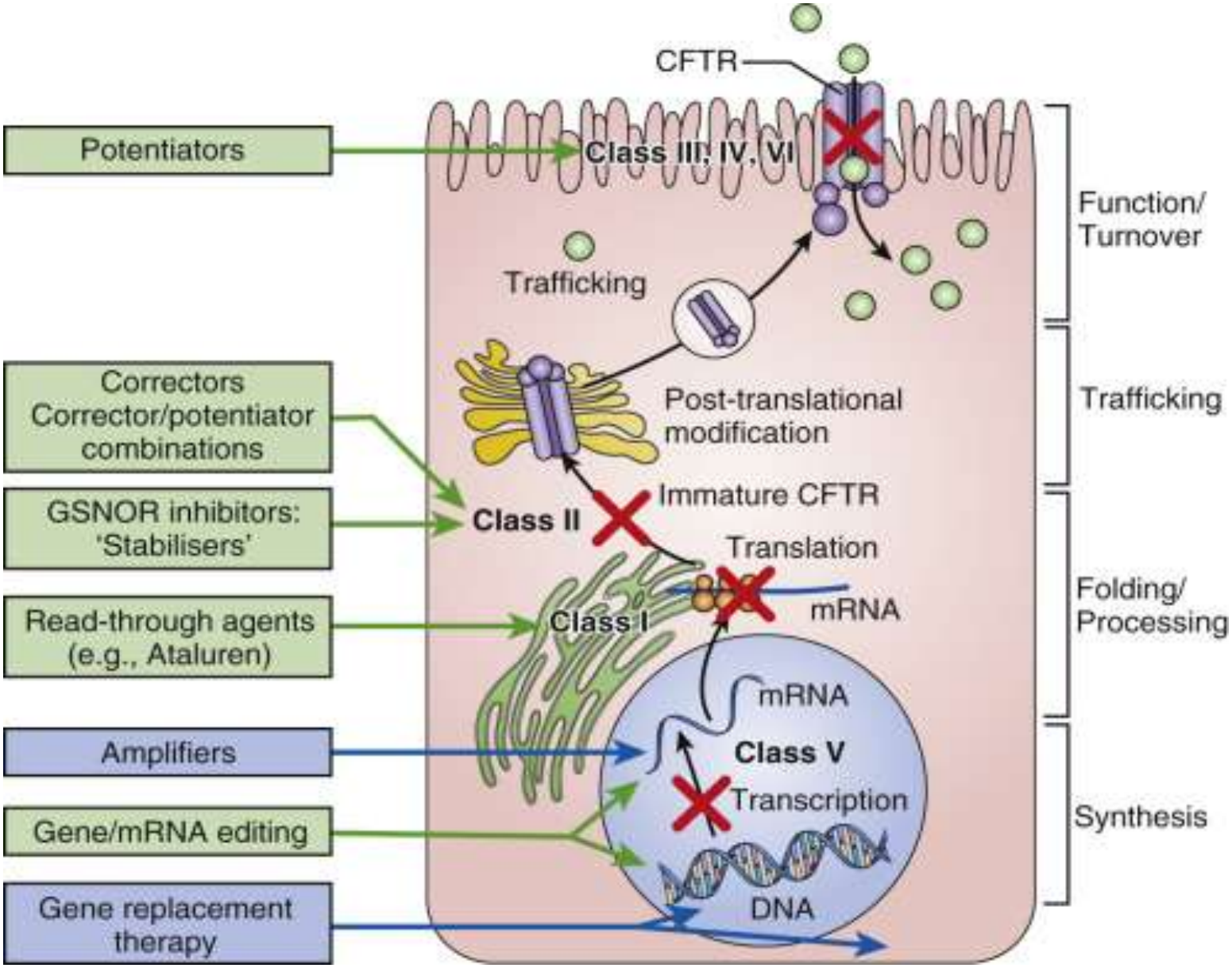


26 ασθενείς την περίοδο 2012-2018




1 έτος επιβίωση 100% (40/40)
[περίοδος 2004-2017]
3ετή επιβίωση 92% (26/28)
[περίοδος 2004-2015]
5ετή επιβίωση 90% (19/21)
[περίοδος 2004-2013]
10ετή επιβίωση 40% (4/10)
[περίοδος 2004-2008]
0 2 4 6 8 10 12 14 16
ΕΤΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

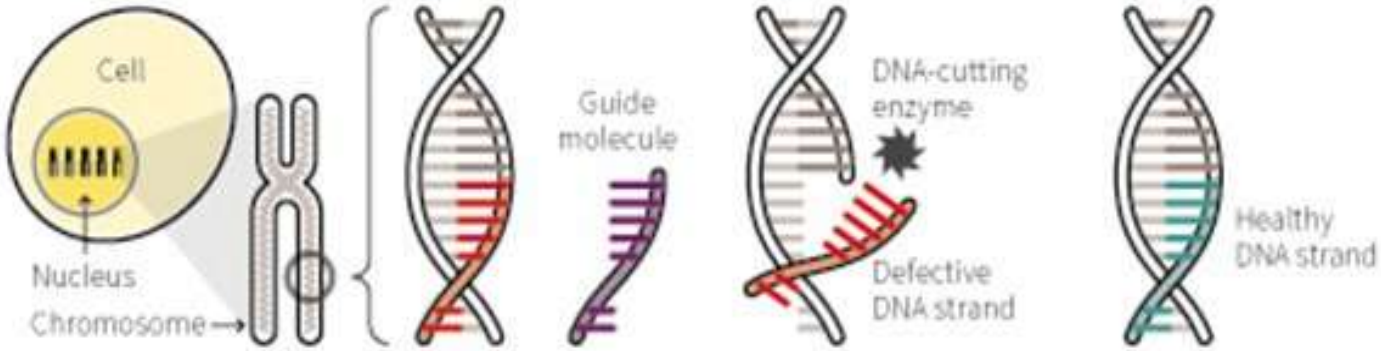
Η Κυστική ίνωση είναι μονο-γονιδιακή νόσος



DNA editing

A DNA editing technique, called CRISPR/Cas9, works like a biological version of a word-processing programme's "find and replace" function.

HOW THE TECHNIQUE WORKS



A cell is transfected with an enzyme complex containing:

- Guide molecule
- Healthy DNA copy
- DNA-cutting enzyme

A specially designed synthetic guide molecule finds the target DNA strand.

An enzyme cuts off the target DNA strand.

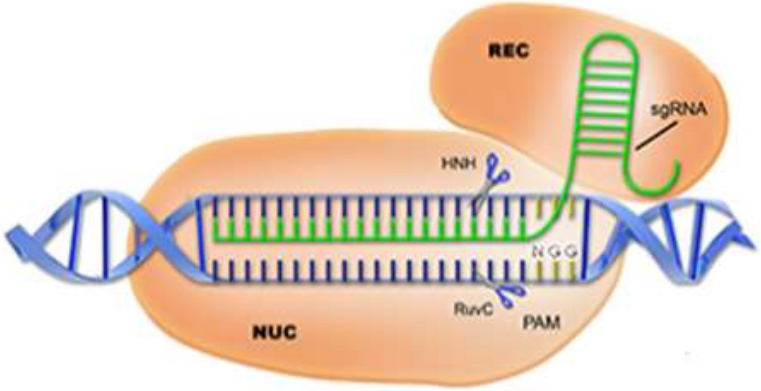
The defective DNA strand is replaced with a healthy copy.

Sources: Reuters; Nature; Massachusetts Institute of Technology

© Reuters

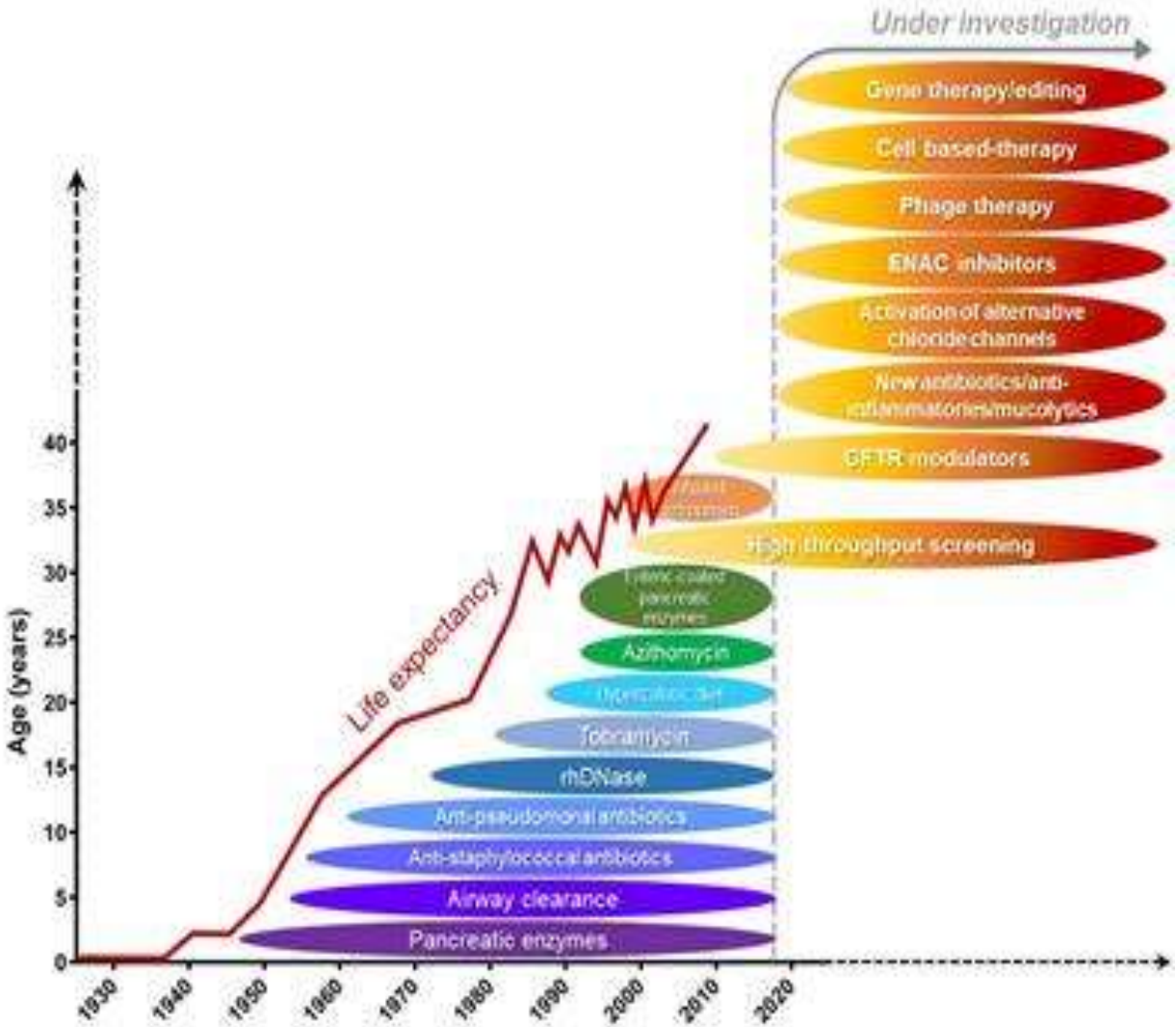
REUTERS

Gene editing



- Επιτρέπει την ακριβή αναδιαμόρφωση των γονιδίων
- Τα πρώιμα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα
- Προβλήματα
  - Μεταφορά DNA in vivo
  - “Off target effects”
  - Ηθικά διλήμματα

Κυστική ίνωση: Το Μέλλον



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ