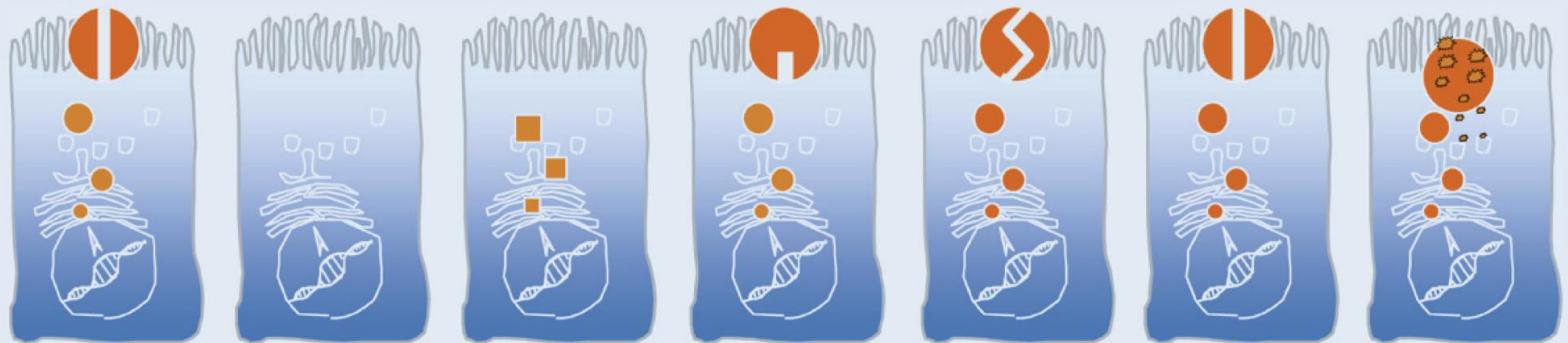


NEUE THERAPIEOPTIONEN

Dr.med. Susanne Nährig
Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Med. Klinik V, LMU
susanne.naehrig@med.uni-muenchen.de

30.03.2019





Klassen	Normal	I	II	III	IV	V	VI
Molekularer Defekt		Keine Produktion	Blockade der Prozessierung	Blockade der Regulation	Verminderte Leitfähigkeit	Verminderte Synthese	Instabiles Protein
Konsequenz des molekularen Defekts		"Premature stopcodon" (keine Proteinbildung)	"Trafficking defect" (intrazellulärer Abbau des Proteins)	"Gating defect" (reduzierte Öffnung des Chloridkanals)	"Conductance defect" (unzureichender Chloridstrom)	"Splicing defekt" (verminderte Synthese des Proteins)	"Accelerated turnover" (verminderte Halbwertszeit des Proteins)...
Beispiele für Mutationen		G542X W1282X R553X	F508del N1303K	G551D	R117H R334W	2789+5G>A 3849+10kbC->T	4279insA

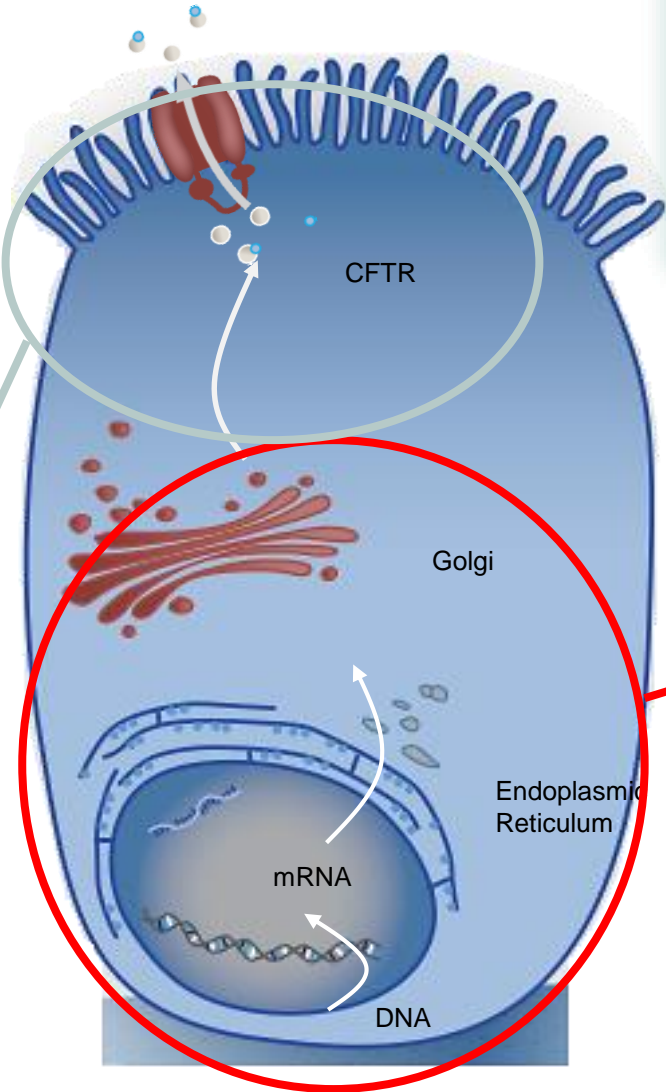
Van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E 2017

„Verstärker“
(Potentiators)
z.B. **Ivacaftor**

„Korrektoren“
(Correctors)
z.B. **Lumacaftor**
Tezacaftor
VX445, VX659

Mutationen, die die Funktion des CFTR-Proteins reduzieren (z.B. defekte Öffnung des Kanals, defekte Leitfähigkeit)

G551D
R117H



Mutationen, bei denen die Menge an funktionierenden CFTR-Proteinen an der Zelloberfläche reduziert ist

Delta F508

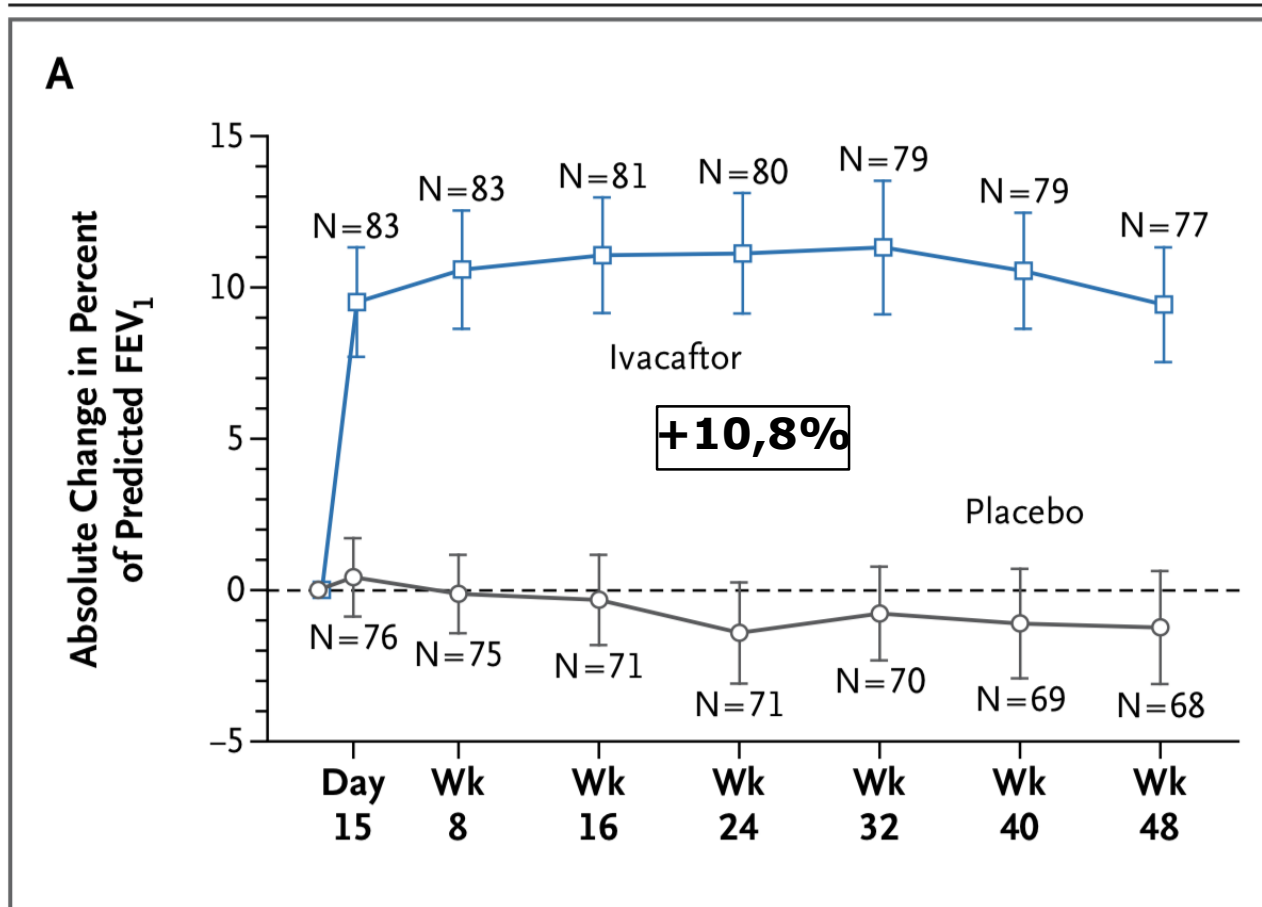
AKTUELLER STAND DER SPEZIFISCHEN THERAPIE (03/2019)

1. Kalydeco (Ivacaftor):

- Zugelassen in D für G551D + 9 weitere Mutationen
- Zugelassen in USA für weitere 28 Mutationen!

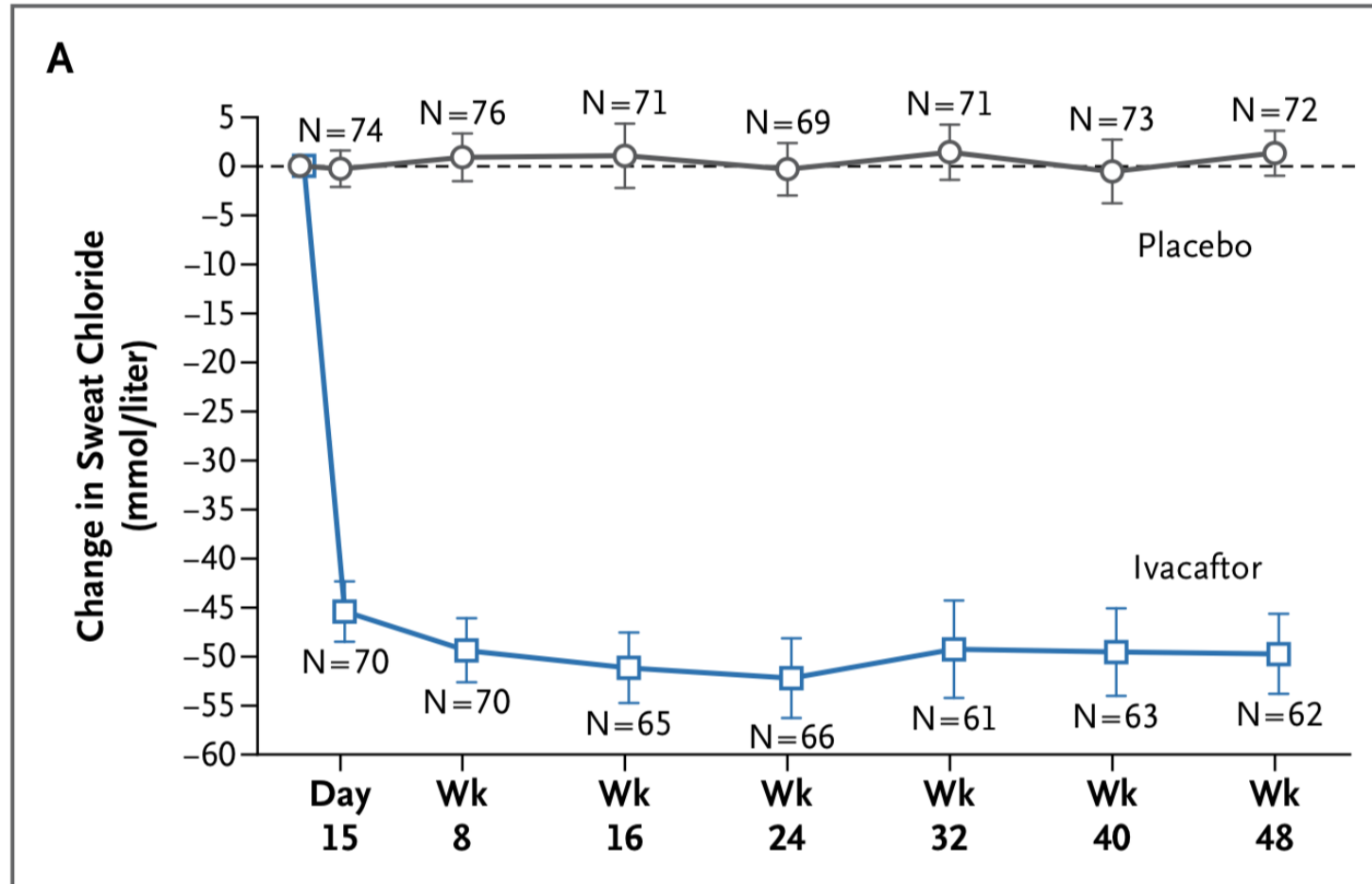


ZULASSUNGSSTUDIE IVACAFTOR



Ramsey BW et al. NEJM 2011

ZULASSUNGSSTUDIE IVACAFTOR



Ramsey BW et al. NEJM 2011

ZULASSUNG KALYDECO (STAND 03/2019)

Deutschland:

Ab 12 Monaten:

G551D
G551S
G1244E
G1349D
G178R
S1251N
S1255P
S549N
S549R

Ab 18 Jahren:

R117H

USA:

Ab 12 Monaten: wie D, zusätzlich

2789+5G→A
3272-26A→G
3849+10kbc→ T

A1067T

A455E
711+3A G

D110E

D110H

D1152H

D1270N

D579G

E193K

E56K

E831X

F1052V

F1074L

G1069R*

K1060T

L206W

P67L

R1070Q*

R1070W

R117C

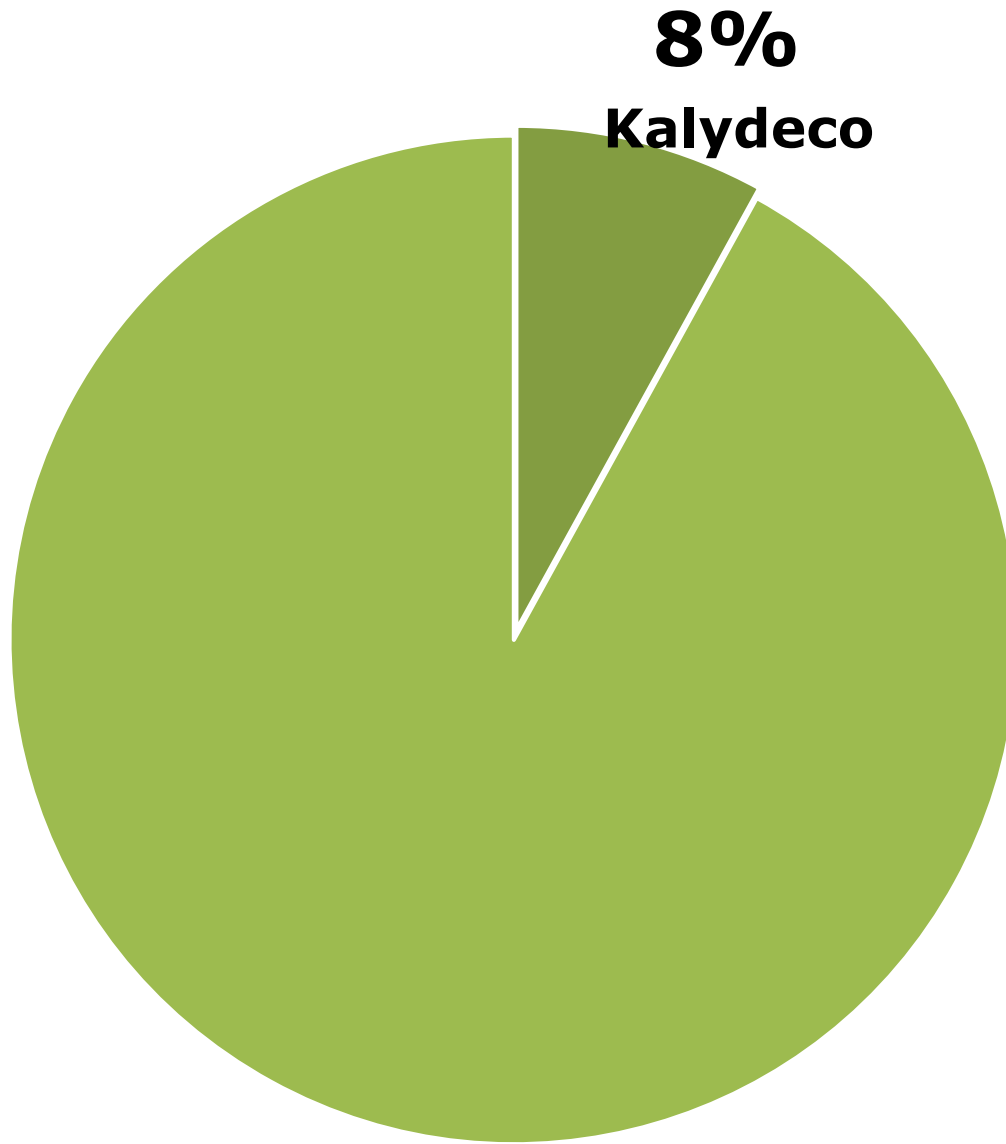
R347H

R352Q

R74W

S945L

S977F



AKTUELLER STAND DER SPEZIFISCHEN THERAPIE (03/2019)

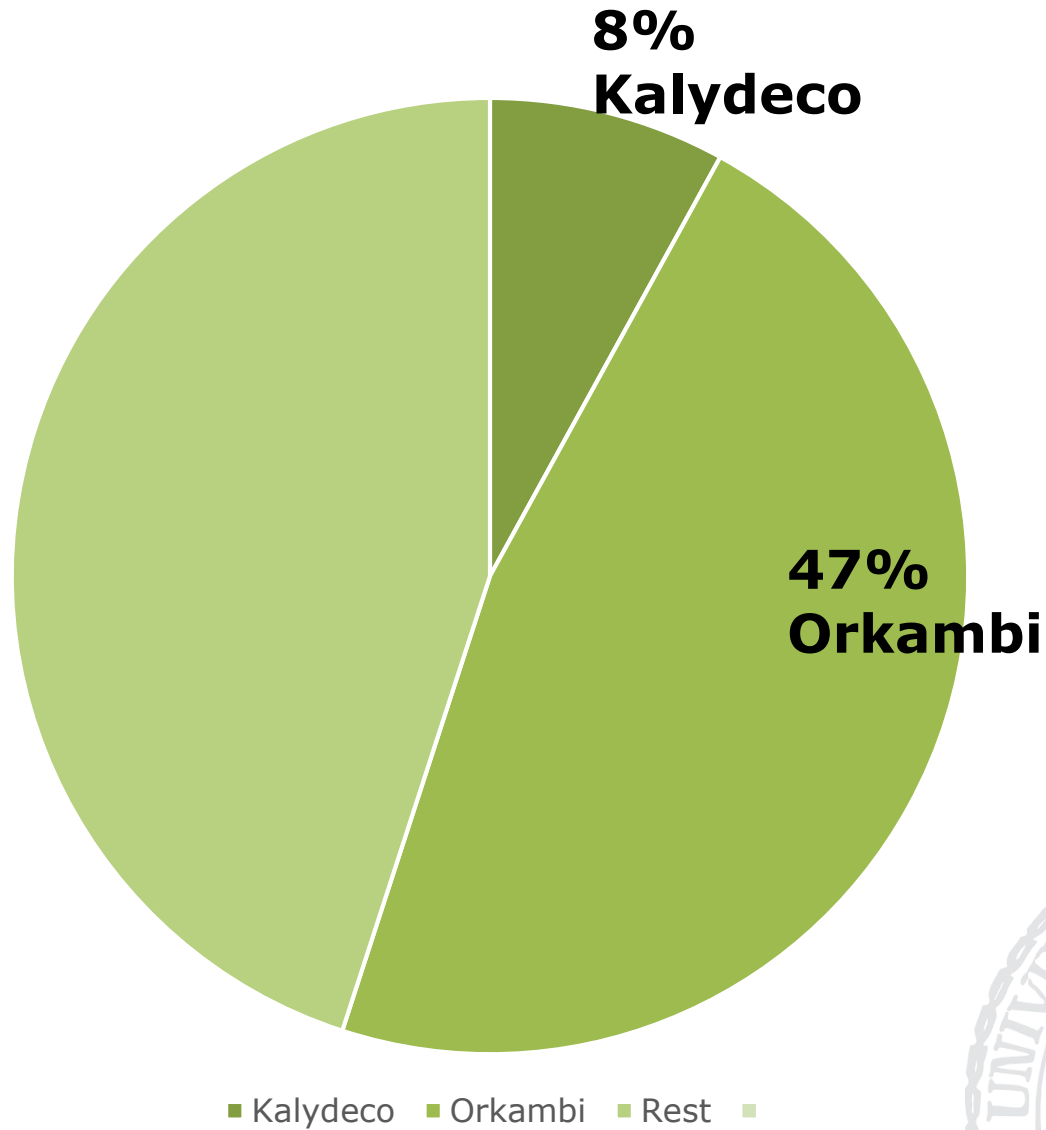
1. Kalydeco (Ivacaftor):

- Zugelassen in D für G551D + 9 weitere Mutationen
- Zugelassen in USA für weitere 28 Mutationen!

2. Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor):

- **Zugelassen seit 11/2015 für delta F508 homozygot, mittlerweile ab 2. Lebensjahr**
- **Benefit FEV1: +2,6 bzw 4%, Reduktion der Exazerbationen um 30 bzw 39%**
- **aber relevante Nebenwirkungen**





AKTUELLER STAND DER SPEZIFISCHEN THERAPIE (03/2019)

1. Kalydeco (Ivacaftor):

- Zugelassen in D für G551D + 9 weitere Mutationen
- Zugelassen in USA für weitere 28 Mutationen!

2. Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor):

- Zugelassen für delta F508 homozygot

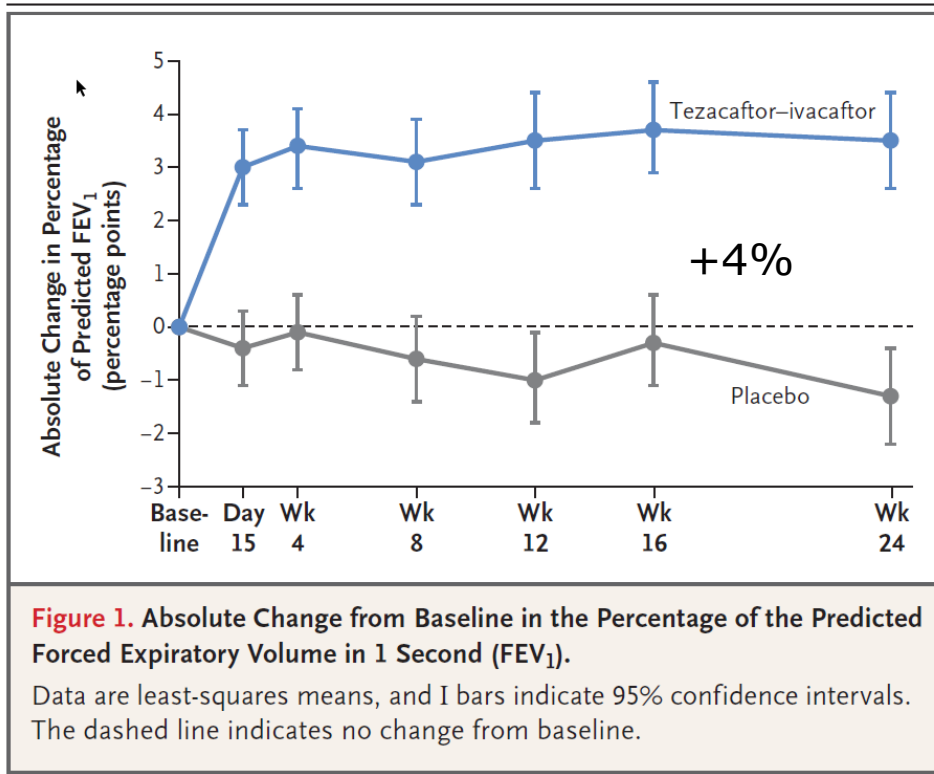
3. Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor):

- **Zugelassen in USA seit 02/2018 als Symdeko**
- **Zulassung in D seit 11/2018**



ZULASSUNGSSTUDIEN TEZACAFTOR/IVACAFTOR

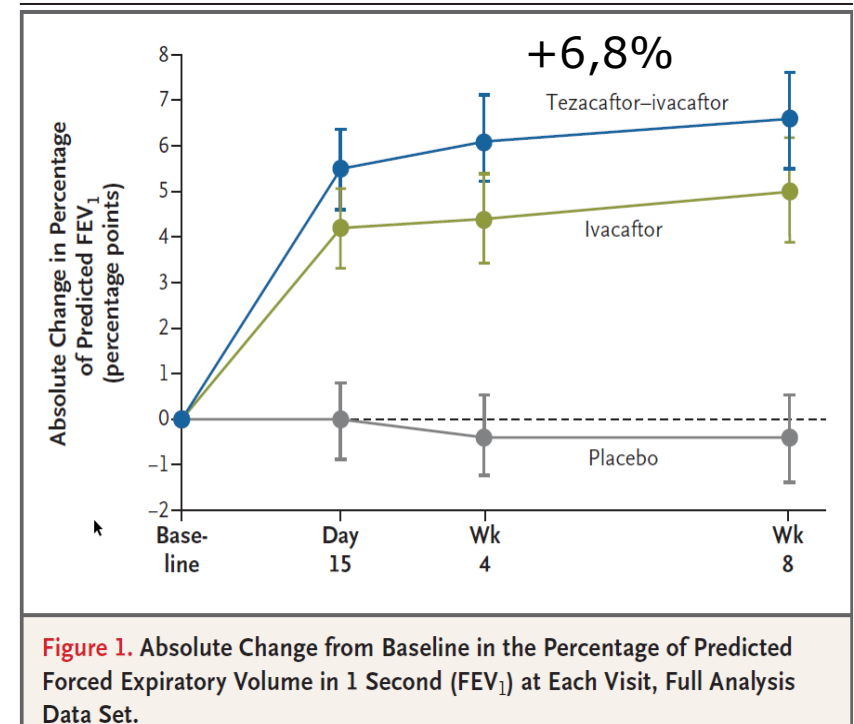
Tezacaftor 100 mg qd + Ivacaftor 150 mg q12h



deltaF508/delF508

35% Reduktion Exazerbationen

Taylor-Cousar JL et al NEJM Nov 2017



deltaF508/andere Mutation

Rowe SM et al NEJM Nov 2017

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

ZULASSUNG SYMKEVI (03/2019)

Deutschland:

Ab 12 Jahren:

delF508 homozygot oder

delF508 +

P67L

R117C

L206W

R352Q

A455E

D579G

711+3A→G

S945L

S977F

R1070W

D1152H

2789+5G→A

3272-26A→G

3849+10kbC→T.

USA:

Ab 12 Jahren: wie D, zusätzlich

A1067T

D110E

D110H

D1270N

E193K

E56K

E831X

F1052V

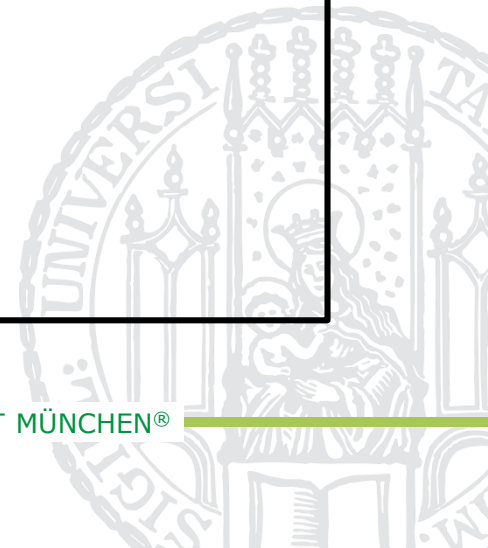
F1074L

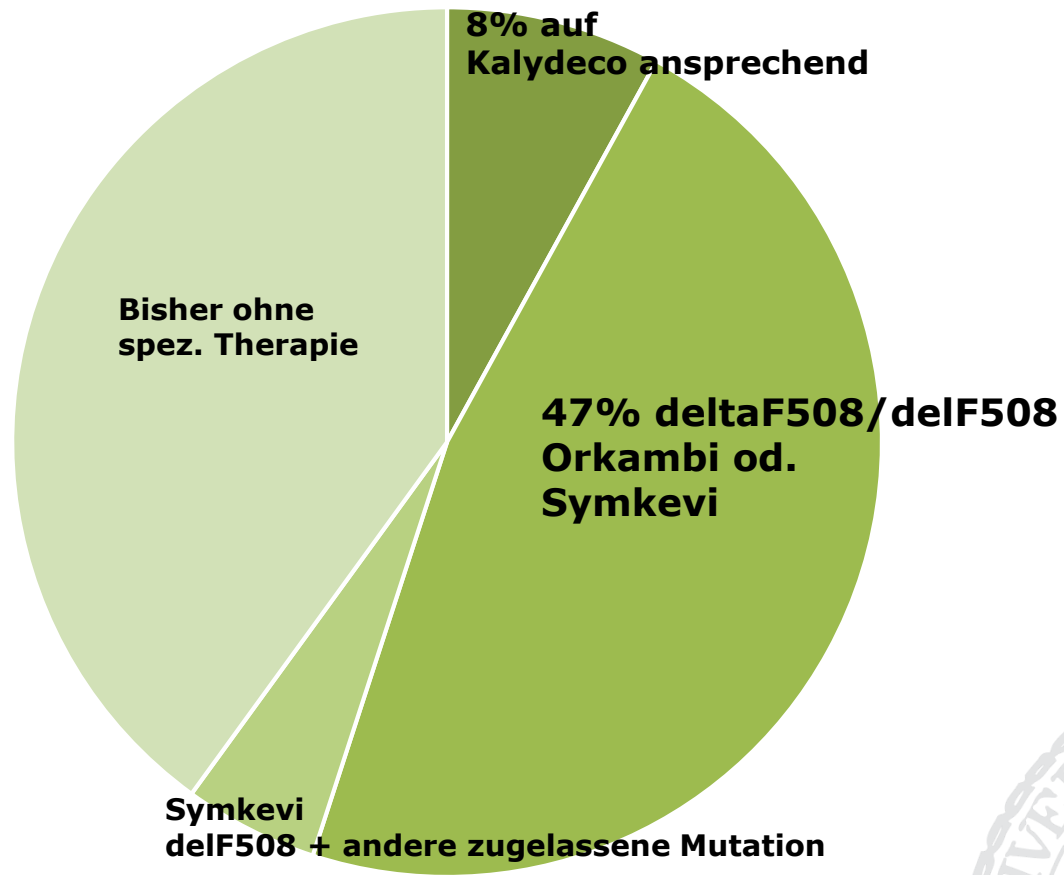
K1060T

R1070W

R347H

R74W





- Kalydeco
- Orkambi
- zusätzliche Mutationen Symkevi
- Rest



AKTUELLER STAND DER SPEZIFISCHEN THERAPIE (03/2019)

1. Kalydeco (Ivacaftor):

- Zugelassen in D für G551D + 9 weitere Mutationen
- Zugelassen in USA für weitere 28 Mutationen!

2. Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor):

- Zugelassen für delta F508 homozygot

3. Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor):

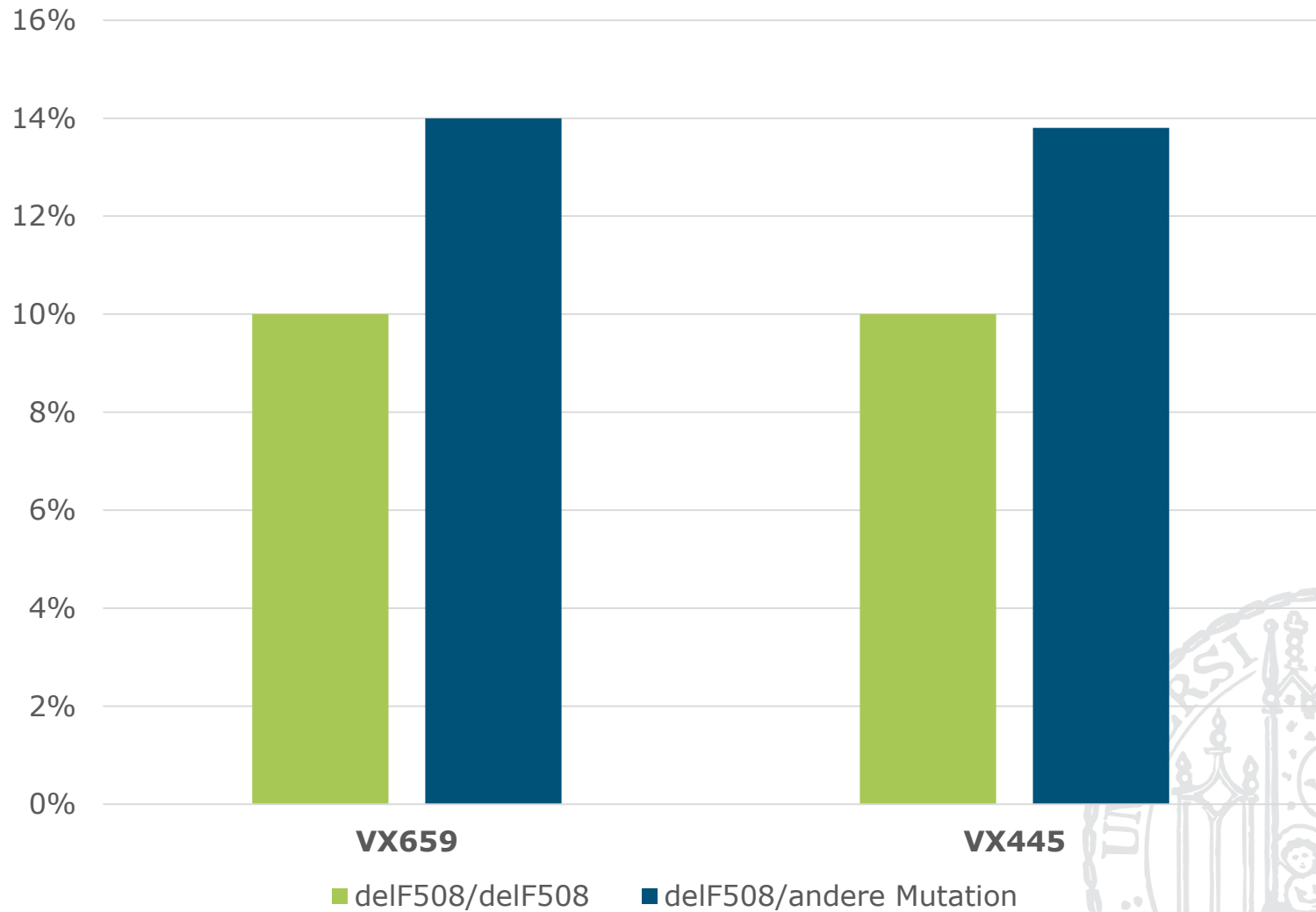
- Zugelassen in USA seit 02/2018 als Symdeko
- Zulassung in D seit 11/2018

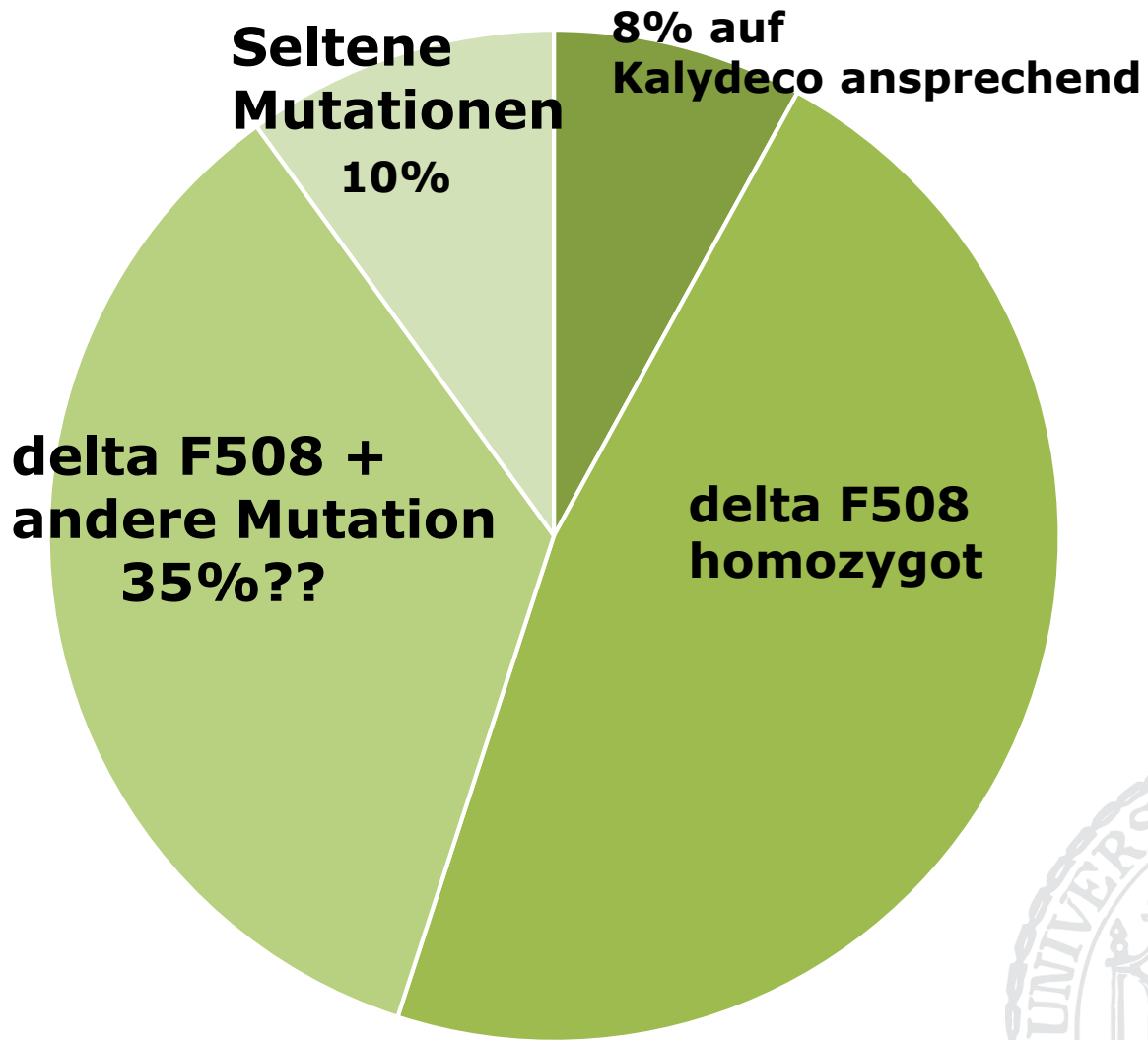
4. **Next Generation oder Triple Combination:**

- **aktuell Phase III-Studien**



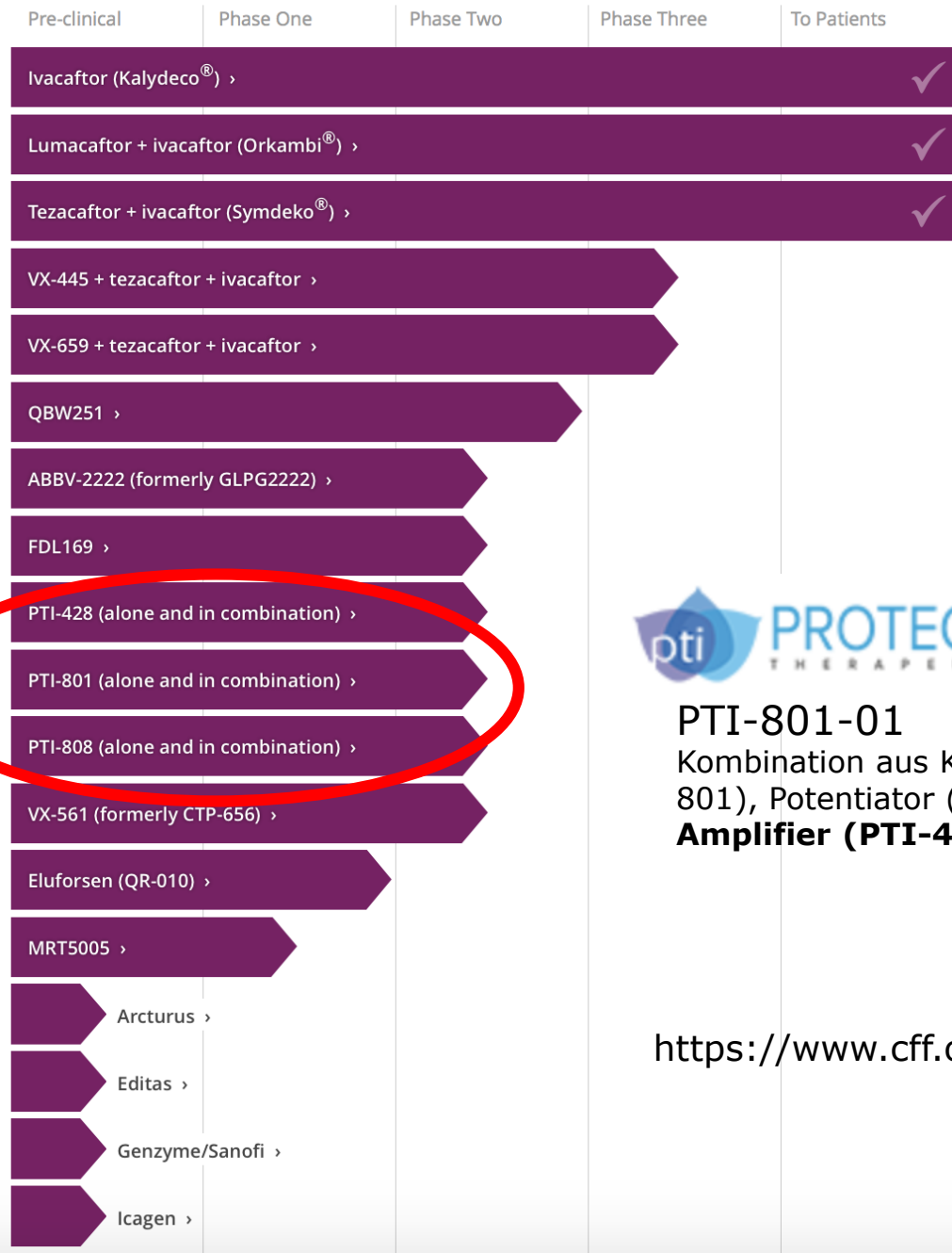
Triple Therapie Phase III-Studien 4 Wochen Ergebnisse





Drug Development Pipeline

Restore CFTR Function [Learn more >](#)

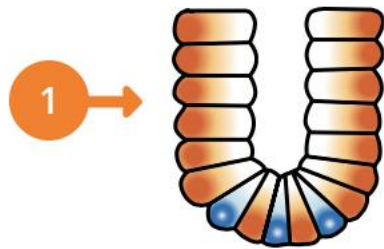


PTI-801-01

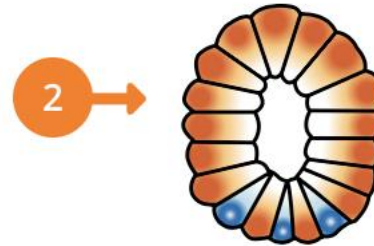
Kombination aus Korrektor (PTI-801), Potentiator (PTI-808) und **Amplifier (PTI-428)**

<https://www.cff.org/trials/pipeline>

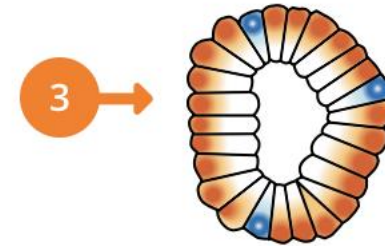
FORSCHUNG FÜR SELTENE MUTATIONEN



1 →
We take some tissue from
the intestine



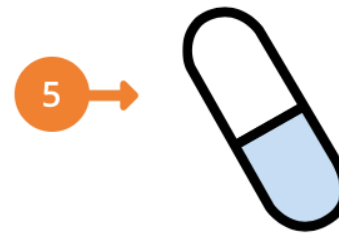
2 →
This tissue is cultured in the
lab



3 →
The result is an organoid



4 ←
On this organoid we test
medicines



5 →
And we bring the correct
medicines to the patients

HIT-CF

Einschlußkriterien:

- > 18 Jahre
- nicht eine der folgenden Mutationen:
 - delta F508, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, A455E, 3849+10kbC>T
- keine Kombination der folgenden Mutationen:
 - G542X, 1717-1G>A, 621+1G>T, 3120+1G>A, 1898+1G->A, CFTRdele2,3 and 2183AA->G



HIT-CF

- Rektumbiopsie erfolgt in Utrecht
- Muko e.V. übernimmt Reisekosten, Wegeversicherung, Ethik genehmigt
- Anmeldung über Ihren Arzt
- Studienteilnahme dann an Studienzentrum



HIT-CF

- Rektumbiopsie erfolgt in Utrecht
- Muko e.V. übernimmt Reisekosten, Wegeversicherung, Ethik genehmigt
- Anmeldung über Ihren Arzt
- Studienteilnahme dann an Studienzentrum

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/klinische_studien/HIT-CF_Informationenblatt.pdf



FORSCHUNG FÜR SELTENE MUTATIONEN

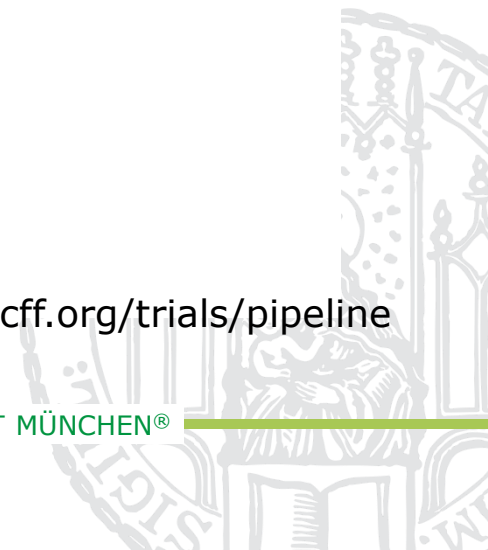
- Herstellung von mRNA-Abschnitten
 - z.B. SpliSense Jerusalem
 - z.B. Theratyping (CFF Therapeutics Lab)
- Gentherapie



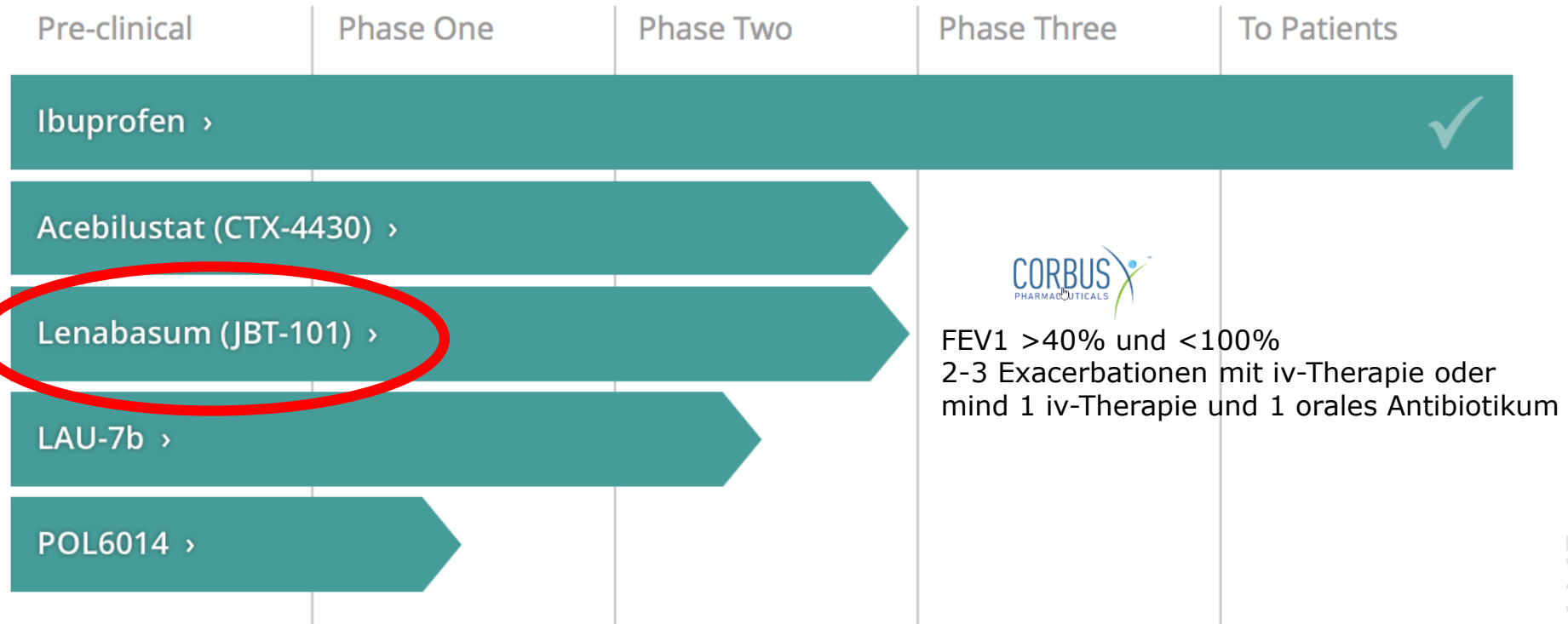
Mucociliary Clearance | [Learn more >](#)

Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
Dornase Alfa (Pulmozyme®) >				✓
Hypertonic Saline >				✓
Inhaled Mannitol (Bronchitol®) >				✓
BI 1265162 >				
OligoG >				
SPX-101 >				
AZD5634 >				
Ionis >				

<https://www.cff.org/trials/pipeline>



Anti-Inflammatory | [Learn more >](#)



<https://www.cff.org/trials/pipeline>

Anti-Infective [Learn more >](#)

Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
				Amikacin Liposome Inhalation Suspension (Arikayce®) > ✓
				Azithromycin > ✓
				Aztreonam (Cayston®) > ✓
				Inhaled Tobramycin > ✓
				Tobramycin Inhaled Powder (TOBI® Podhaler™) > ✓
				Inhaled Levofloxacin (Quinsair™) > ✓
				Vancomycin Inhalation Powder (AeroVanc™) >
				Inhaled Molgramostim >
				Inhaled Nitric Oxide >
				Intravenous Gallium >
				SPI-1005 >
				ALX-009 >
				Inhaled Gallium >
				SNSP113 >

<https://www.cff.org/trials/pipeline>

