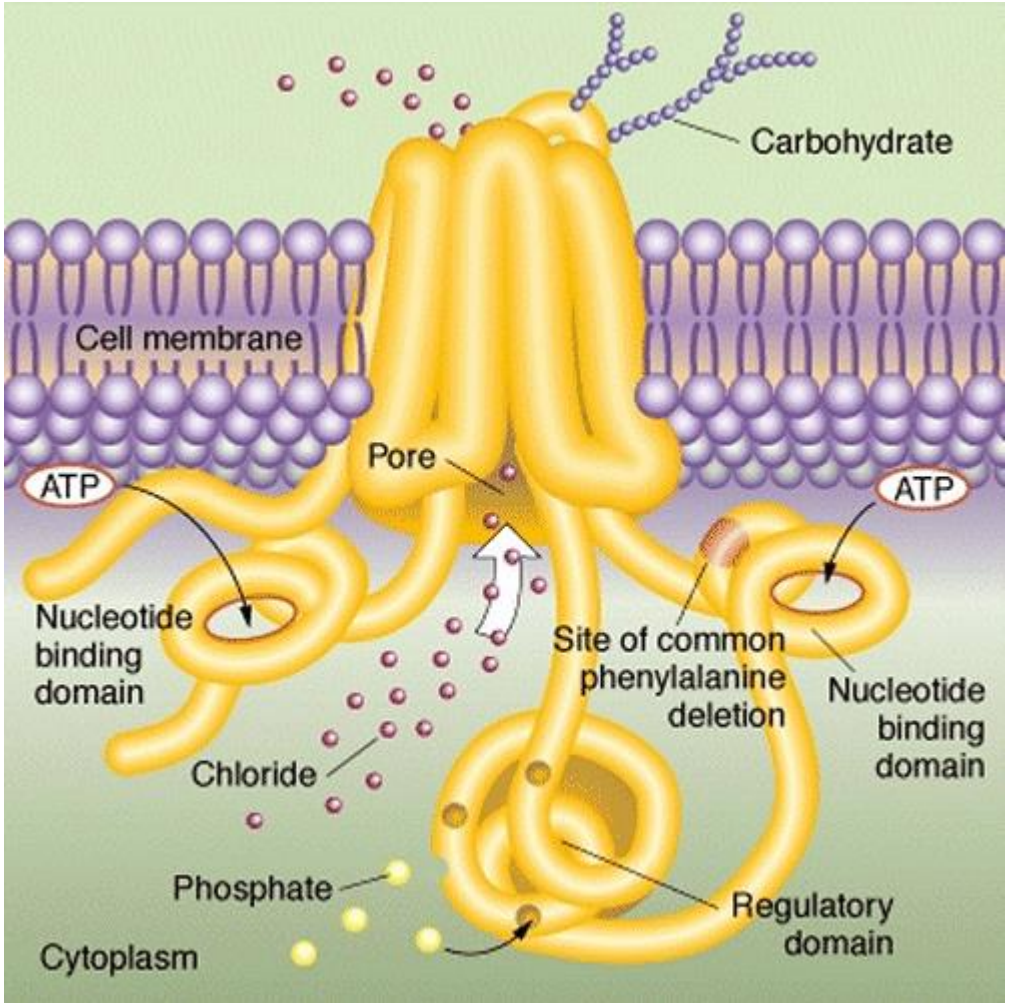
Mukowiscydoza
najnowsze trendy lecznicze

Andrzej Pogorzelski
Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

PROINFANTIS
Międzyzdroje, 08-06-2018

Białko CFTR

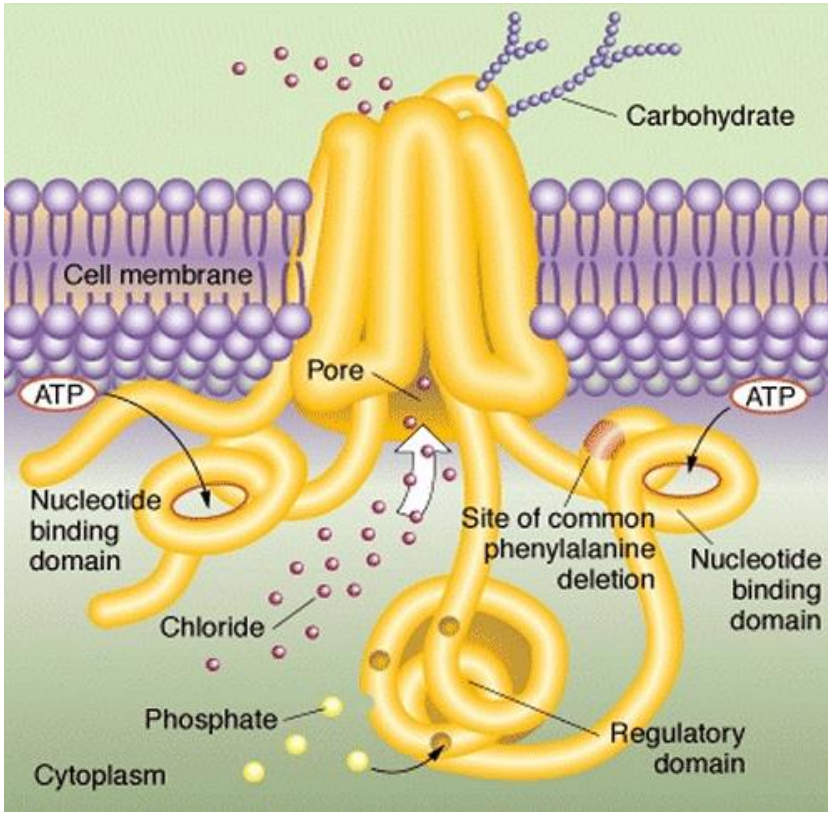
- **C**ystic
- **F**ibrosis
- **T**ransmembrane
- Conductance
- Regulator

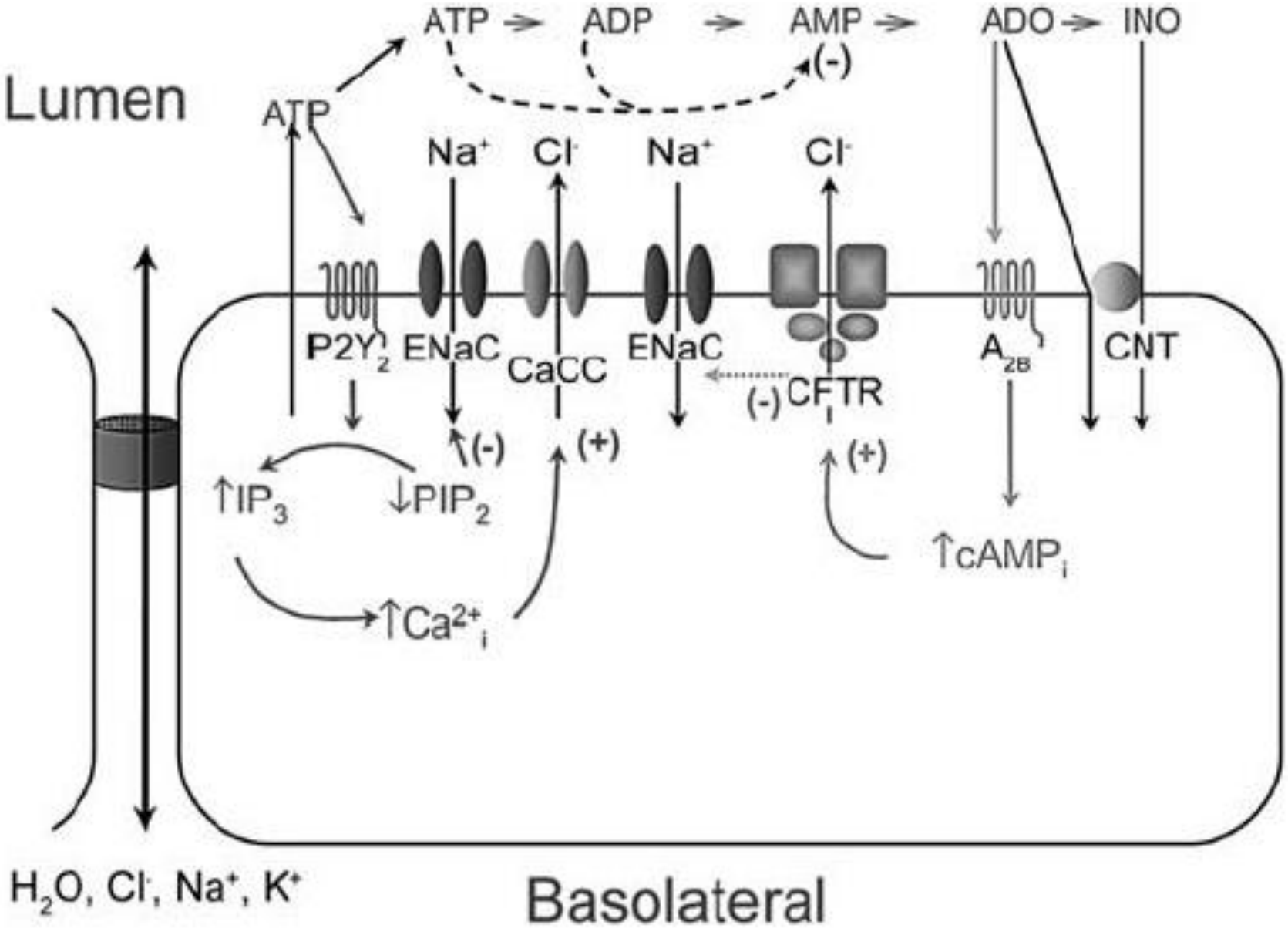


przezbłonowy regulator przewodnictwa (mukowiscydozowy)

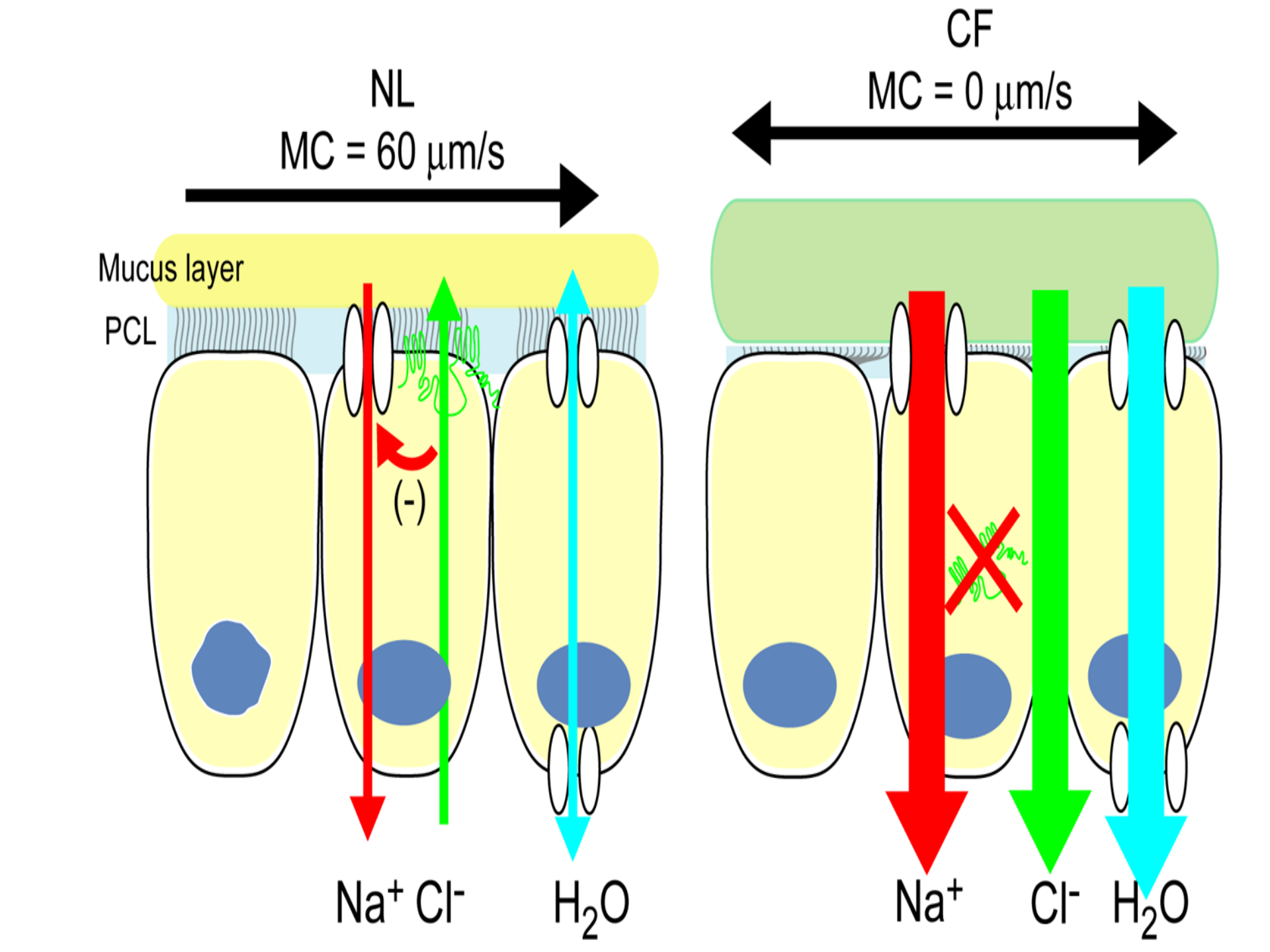
Białko CFTR

- 1480 aminokwasów
- ekspresja głównie w komórkach nabłonków
- <u>zależny od cAMP kanał chlorkowy</u>
- regulator innych kanałów jonowych
  - ODCC (↑)
  - ENaC (↓)



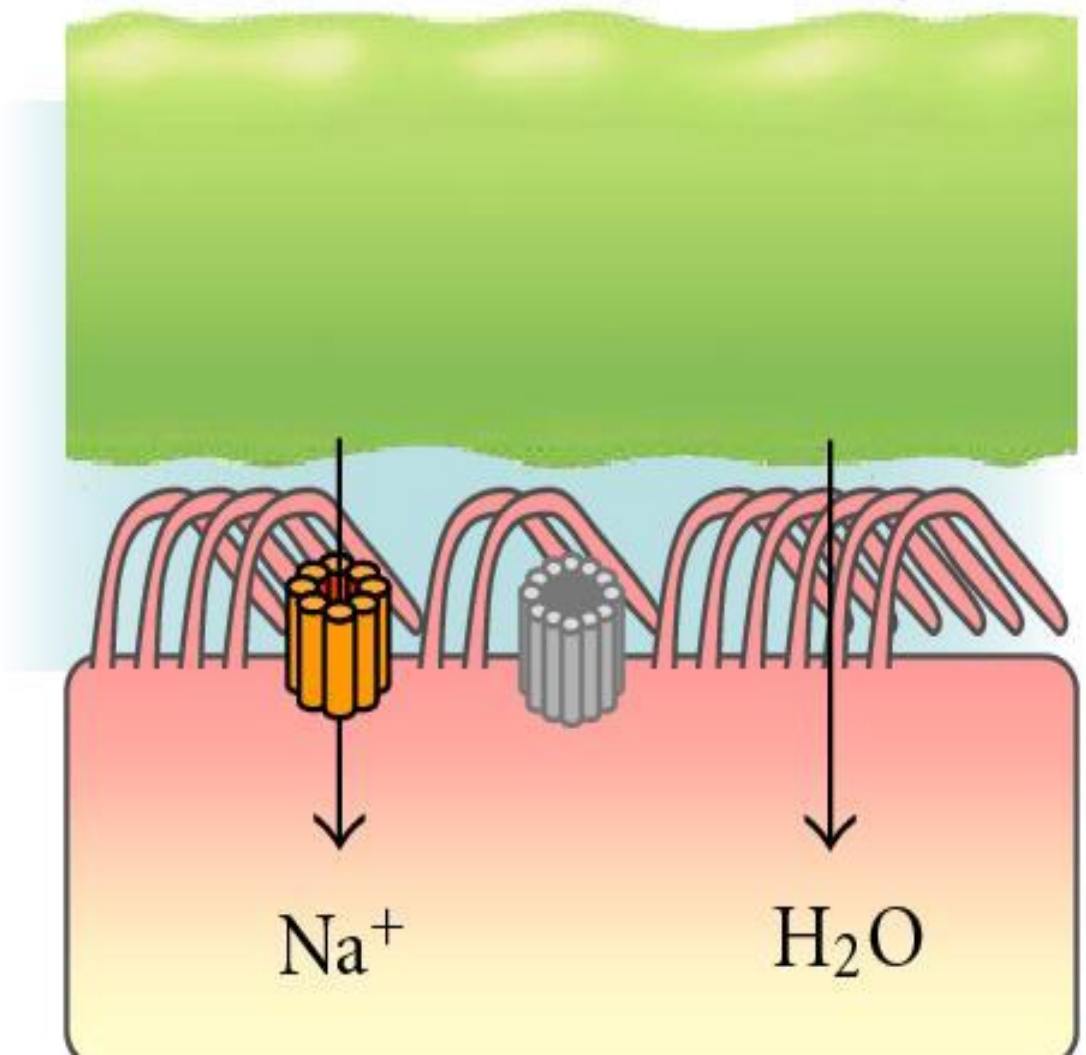


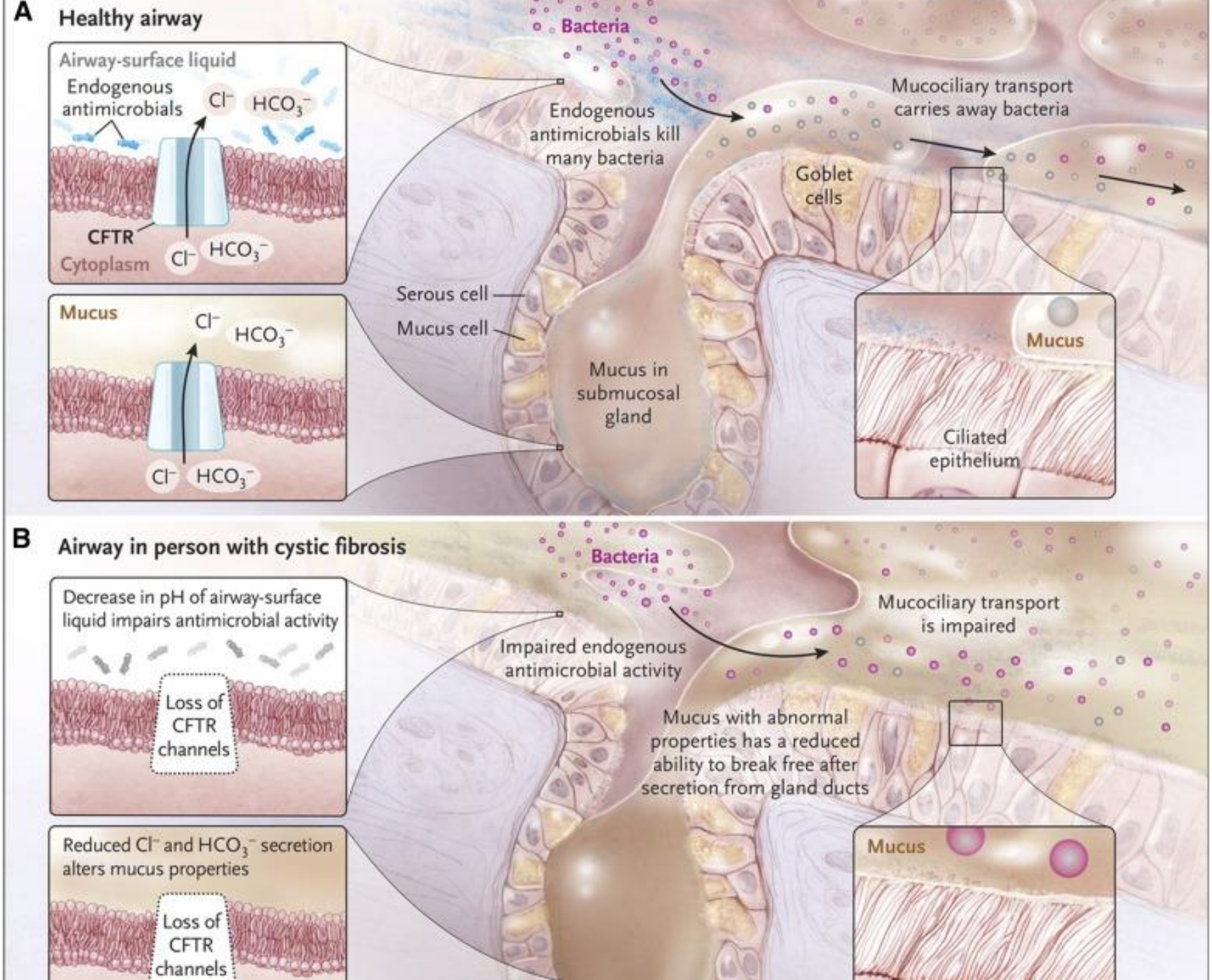
Randell S.H. i wsp.: Effective Mucus Clearance Is Essential for Respiratory Health. Am J Respir Cell Mol Biol 2006; 35: 20

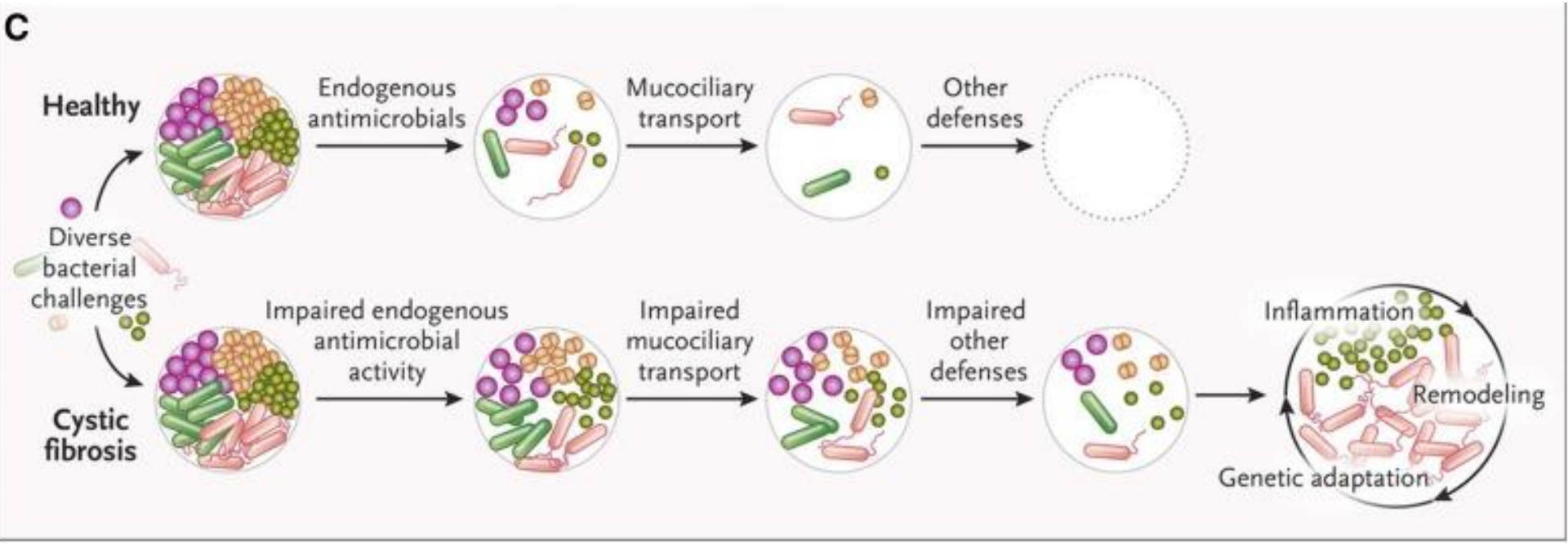

NL
MC = 60 µm/s
Mucus layer
PCL
(-)
Na+ Cl-
H2O
CF
MC = 0 µm/s
Na+
Cl-
H2O

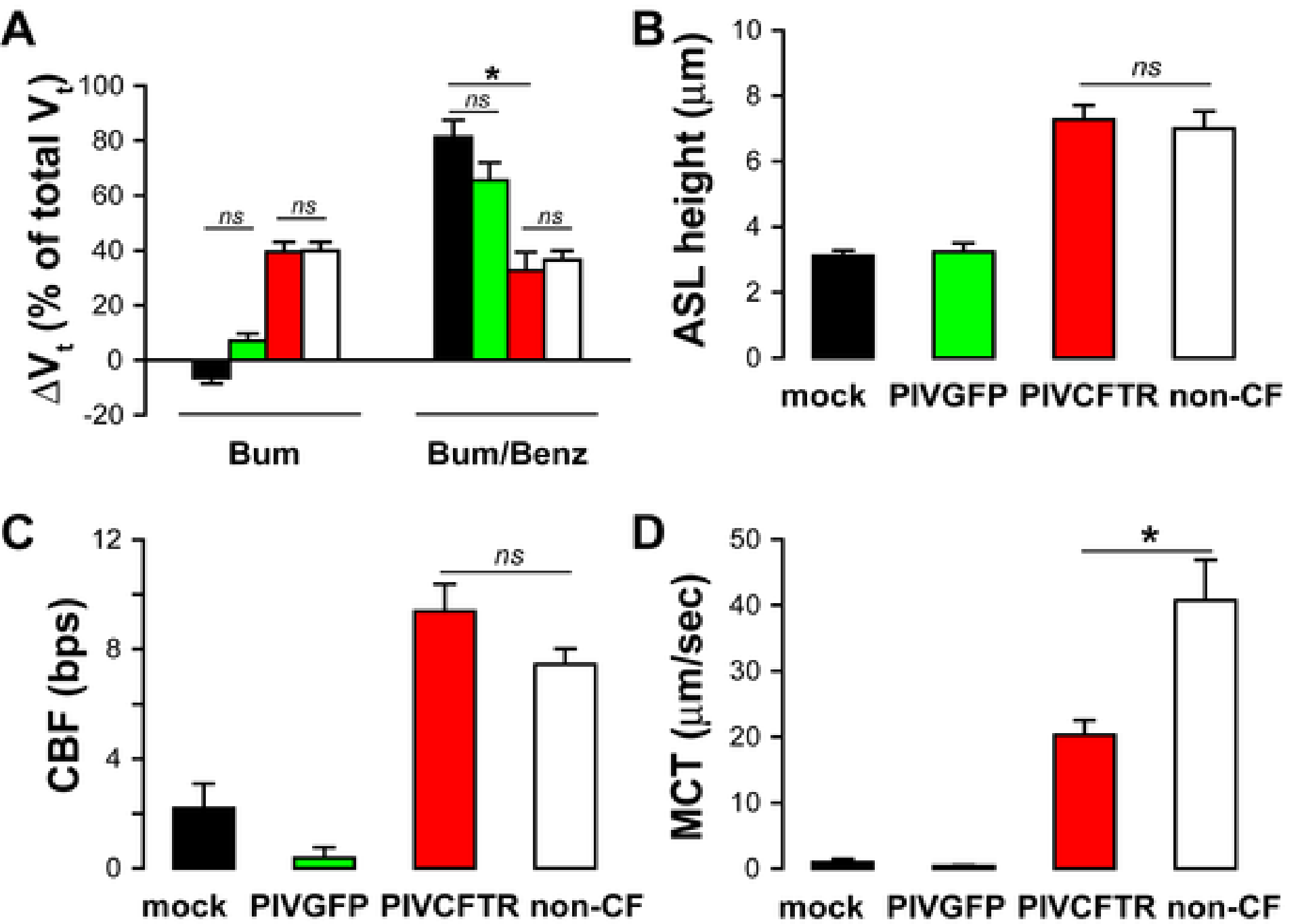
CF epithelia

MCC = 0 µm/s

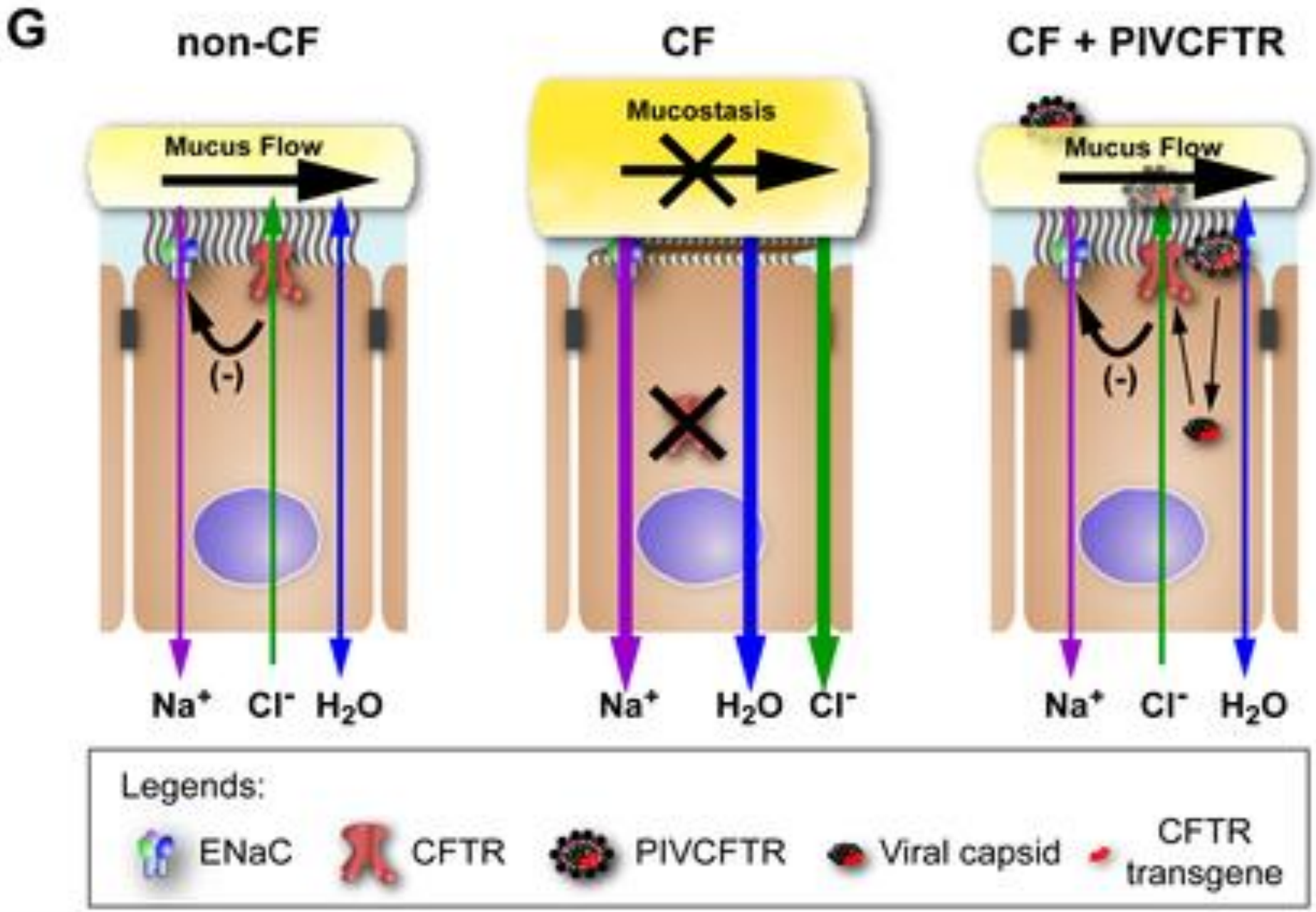



A
Healthy airway
Airway-surface liquid
Endogenous antimicrobials
Cl^-
HCO_3^-
CFTR
Cytoplasm
Mucus
Bacteria
Endogenous antimicrobials kill many bacteria
Mucociliary transport carries away bacteria
Goblet cells
Serous cell
Mucus cell
Mucus in submucosal gland
Ciliated epithelium
B
Airway in person with cystic fibrosis
Decrease in pH of airway-surface liquid impairs antimicrobial activity
Loss of CFTR channels
Reduced Cl^- and HCO_3^- secretion alters mucus properties
Impaired endogenous antimicrobial activity
Mucociliary transport is impaired
Mucus with abnormal properties has a reduced ability to break free after secretion from gland ducts

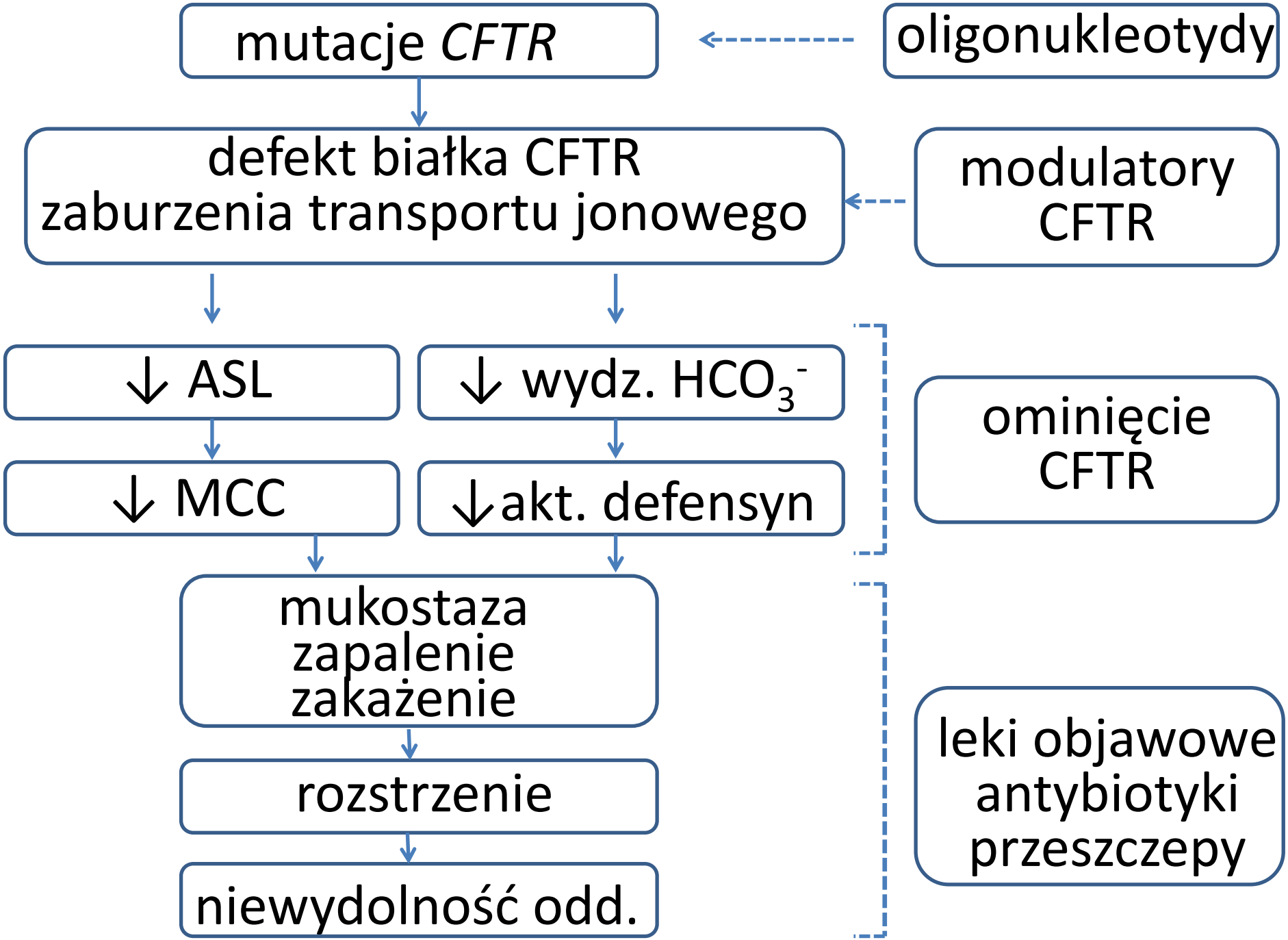

C
Healthy
Endogenous antimicrobials
Mucociliary transport
Other defenses
Diverse bacterial challenges
Impaired endogenous antimicrobial activity
Impaired mucociliary transport
Impaired other defenses
Inflammation
Remodeling
Genetic adaptation
Cystic fibrosis

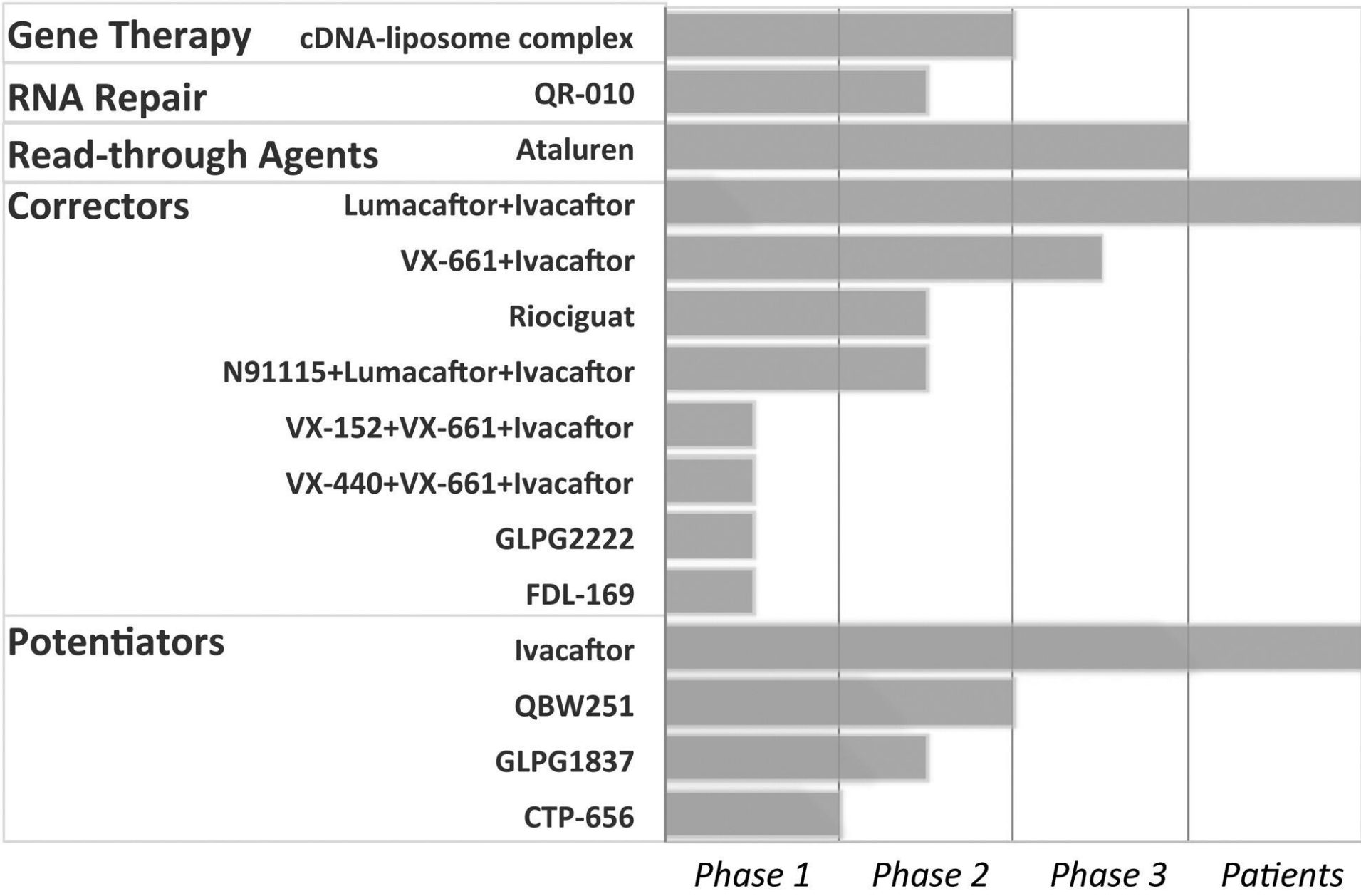


Zhang L, Button B, Gabriel SE, Burkett S, Yan Y, et al. (2009) CFTR Delivery to 25% of Surface Epithelial Cells Restores Normal Rates of Mucus Transport to Human Cystic Fibrosis Airway Epithelium. PLOS Biology 7(7): e1000155. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000155



Zhang L, Button B, Gabriel SE, Burkett S, Yan Y, et al. (2009) CFTR Delivery to 25% of Surface Epithelial Cells Restores Normal Rates of Mucus Transport to Human Cystic Fibrosis Airway Epithelium. PLOS Biology 7(7): e1000155. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000155


mutacje *CFTR*
oligonukleotydy
defekt białka CFTR
zaburzenia transportu jonowego
modulatory CFTR
↓ ASL
↓ wydz. HCO_3^-
↓ MCC
↓akt. defensyn
ominięcie CFTR
mukostaza
zapalenie
zakażenie
rozstrzenie
niewydolność odd.
leki objawowe
antybiotyki
przeszczepy


Gene Therapy
cDNA-liposome complex
RNA Repair
QR-010
Read-through Agents
Ataluren
Correctors
Lumacaftor+Ivacaftor
VX-661+Ivacaftor
Riociguat
N91115+Lumacaftor+Ivacaftor
VX-152+VX-661+Ivacaftor
VX-440+VX-661+Ivacaftor
GLPG2222
FDL-169
Potentiators
Ivacaftor
QBW251
GLPG1837
CTP-656
Phase 1
Phase 2
Phase 3
Patients

opcje leczenia CF

zależne od mutacji

modulatory CFTR w mutacjach zaburzeń sensu

swoista dla mutacji edycja genów CRISPR/Cas9

modyfikowanie tRNA w mutacjach nonsensownych

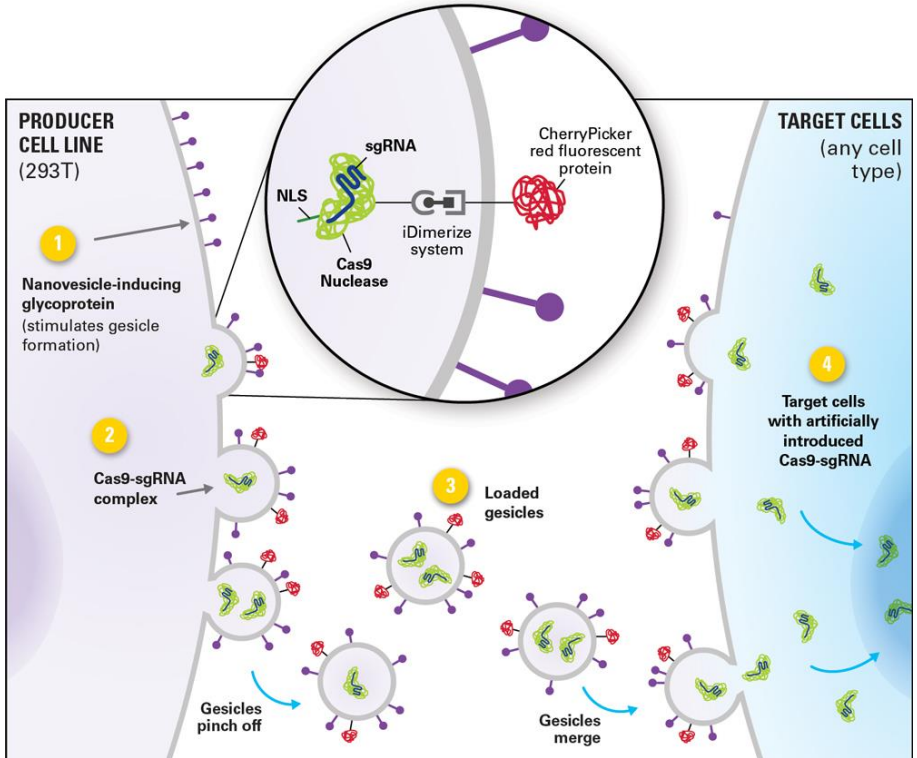
niezależne od mutacji

gen CFTR i terapia mRNA

regeneracja nabłonka

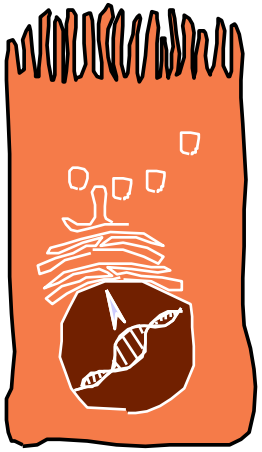
edycja genów swoista dla mutacji

- wykorzystanie techniki CRISPR/Cas9
- dostarczanie fragmentów sgRNA do nabłonka oddechowego i jego wbudowywanie do DNA



modyfikowanie tRNA

- G542X, W1282X, R553X, R1162X
  mutacje nonsensowne
  przedwczesne zakończenie translacji,
  degradacja mRNA
- włączanie losowego aminokwasu
  w miejscu kodonu nonsensownego
  PTC-124 Ataluren – brak skuteczności
- RCT-101 – zmodyfikowany tRNA – umożliwia translację pomimo kodonu nonsensownego



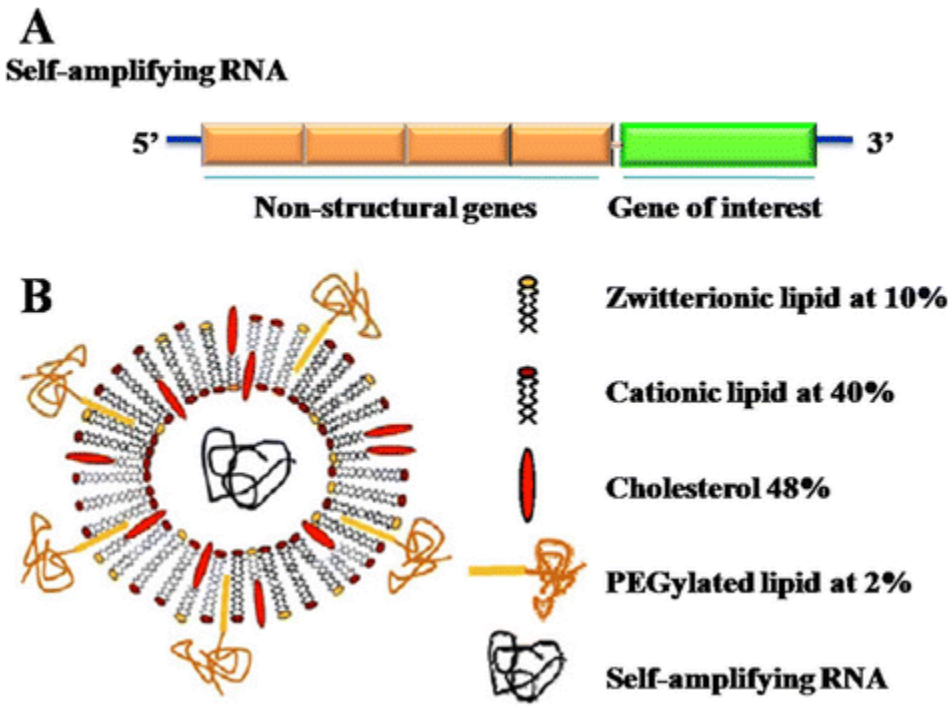
klasa I

brak syntezy

terapia genowa i mRNA CFTR

- wprowadzenie bezpośrednio do komórek w pełni funkcjonalnego genu *CFTR*
- czynniki przenoszące: AAV, AAV1, AAV5,

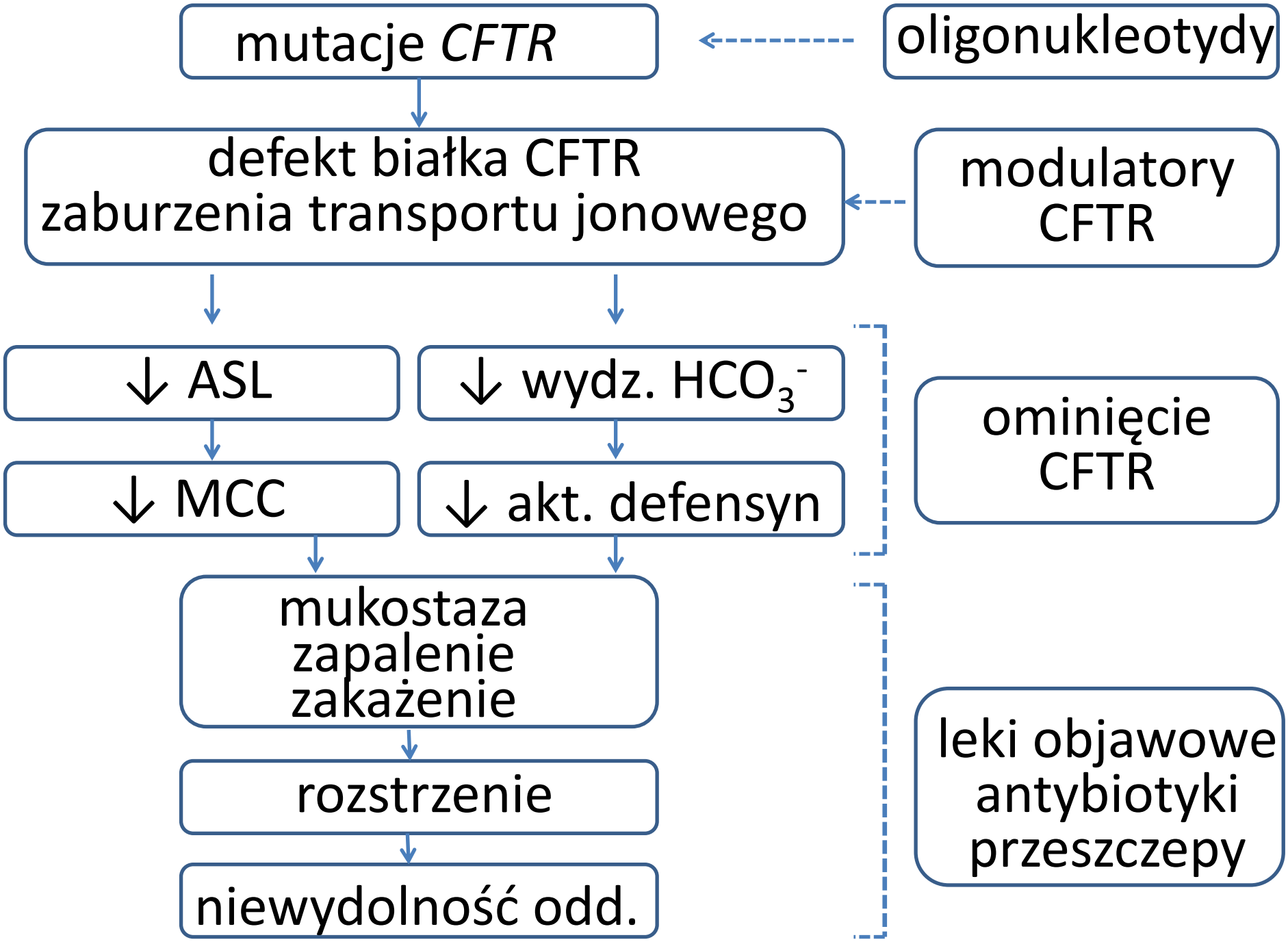
- wprowadzenie funkcjonalnego mRNA CFTR do komórki

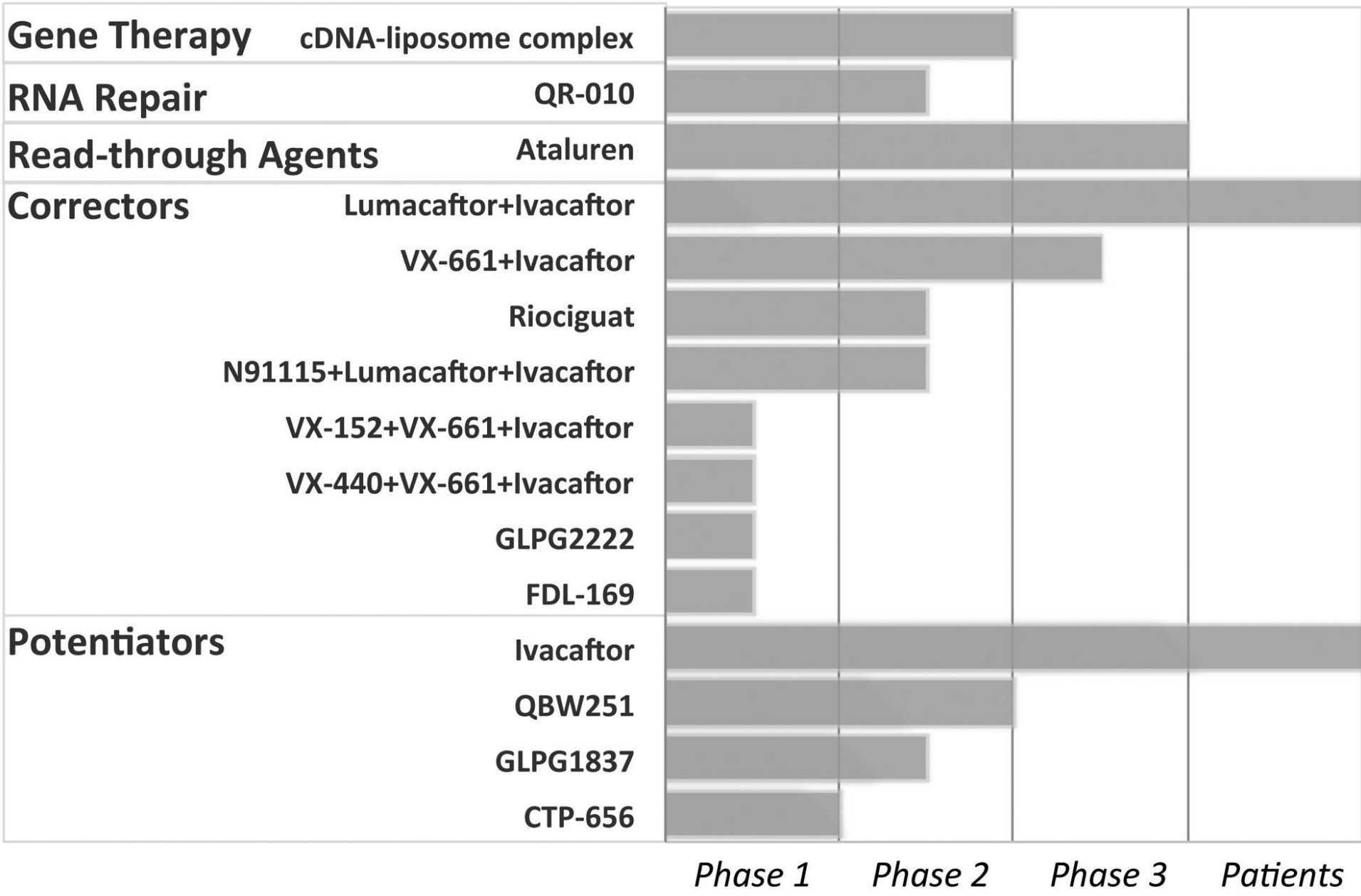


Główne ograniczenia

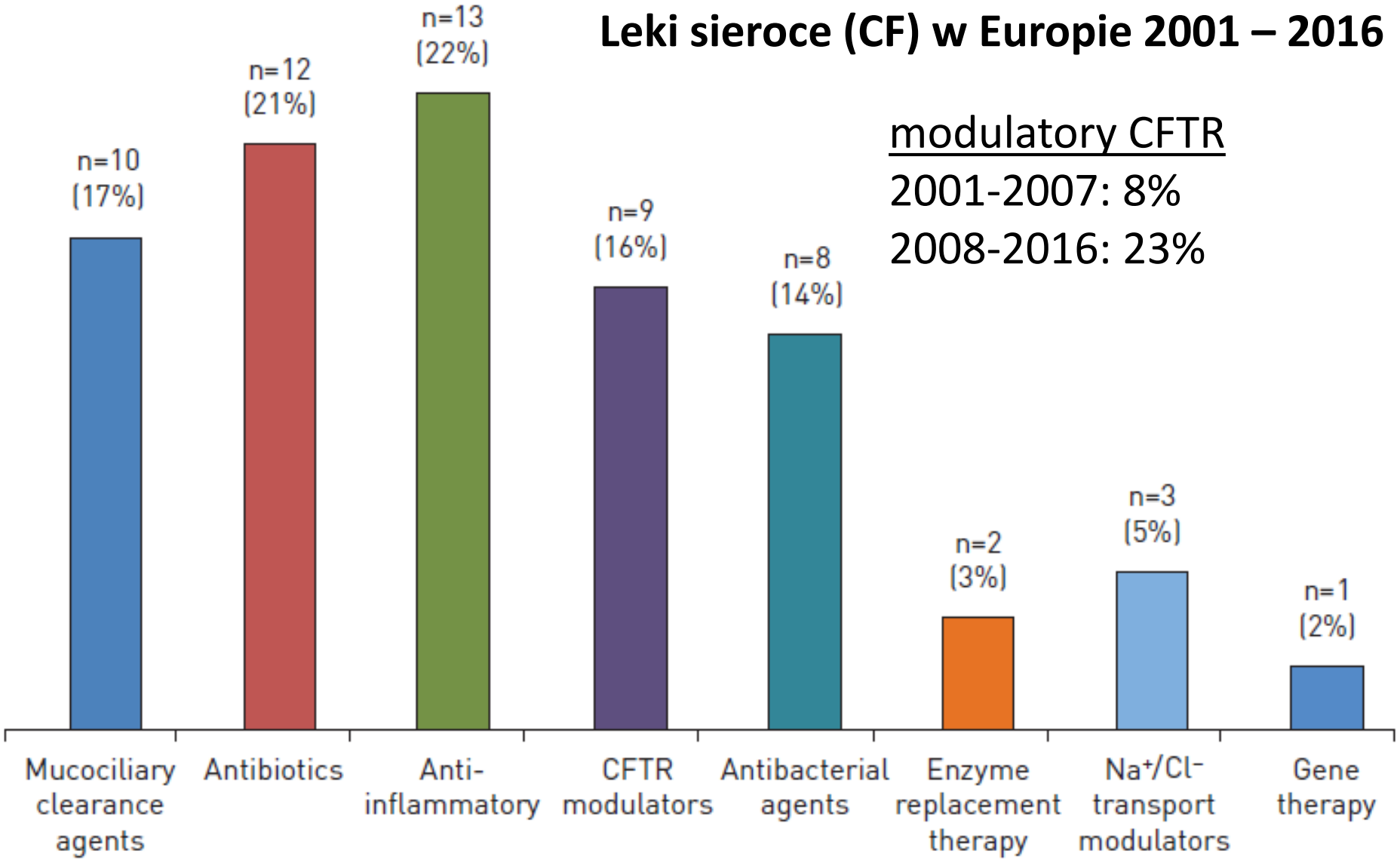
- rozwój technologii, które umożliwią wprowadzanie biologicznie aktywnych makrocząsteczek do wybranych komórek
  - CFTR mRNA
  - mRNA kodujący Cas9
  - tRNA supresorowe
- skuteczność
- bezpieczeństwo

Company	Compound
4D Molecular Therapeutics	Gene therapeutic for CF using adeno-associated virus to target lung airway cells
AbbVie/Galapagos	C1 (GLPG2222, GLPG2851) and C2 (GLPG2737) correctors and potentiators (C
Arcturus Therapeutics	LUNAR-CF, mRNA therapeutic to restore CFTR expression
Bayer	Riociguat to improve CFTR channel expression and function
Calista Therapeutics	Peptide drugs that inhibit the interaction between CAL and CFTR
Catabasis Pharmaceuticals	CAT-5571 to activate autophagy and improve CFTR function
Concert Pharmaceuticals	Potentiator CTP-656, a deuterium-modified version of ivacaftor
CRISPR Therapeutics	CRISPR-Cas9 gene editing
DiscoveryBioMed	Dual acting correcting and activating CFTR ligands
Editas Medicine	CRISPR/Cas approaches to edit CFTR DNA
Flatley Discovery Lab	Correctors (FDL169) and potentiators (FDL176)
Genzyme/Sanofi	Non-viral gene transfer agent (gene–liposome complex pGM169/GL67A), corrector
Homology Medicines	CFTR gene therapy and gene editing
Ionins Pharmaceuticals	Antisense oligonucleotides to increase CFTR and reduce ENaC expression
Moderna Therapeutics	mRNA therapeutic for CFTR protein expression
Novartis	Potentiator (QBW251) and corrector compounds
Parion Sciences	Corrector compounds and ENaC inhibitor (VX-371/P-1037)
Pfizer	Correctors (PYR-41 targeting ubiquitination) and potentiators (CP-628006)
ProQR Therapeutics	QR-010, 33mer antisense oligonucleotide to restore CFTR expression
Proteostasis Therapeutics	CFTR amplifier PTI-428; corrector (PTI-801) and potentiator (PTI-808)
PTC Therapeutics	Ataluren for treatment of CFTR nonsense mutations
Reata Pharmaceuticals	Corrector compounds
Shire Rare Disease	Technology to deliver normal CFTR to the lungs
Southern Research Institutes	Drugs for translational readthrough of CFTR nonsense mutations
Talee Bio	Virus-based (TL-101, TL-102) CFTR gene therapy
Traffick Therapeutics	Correctors NU001 and NU002
Vanda Pharmaceuticals	CFTR activators discovered by Alan S. Verkman, M.D., Ph.D., (UCSF)
Vertex Pharmaceuticals	Corrector VX-661, next-generation correctors VX-152, VX-440, VX-445, VX-6


mutacje *CFTR*
oligonukleotydy
defekt białka CFTR
zaburzenia transportu jonowego
modulatory CFTR
↓ ASL
↓ wydz. HCO_3^-
↓ MCC
↓ akt. defensyn
ominięcie CFTR
mukostaza
zapalenie
zakażenie
rozstrzenie
niewydolność odd.
leki objawowe
antybiotyki
przeszczepy


Gene Therapy
cDNA-liposome complex
RNA Repair
QR-010
Read-through Agents
Ataluren
Correctors
Lumacaftor+Ivacaftor
VX-661+Ivacaftor
Riociguat
N91115+Lumacaftor+Ivacaftor
VX-152+VX-661+Ivacaftor
VX-440+VX-661+Ivacaftor
GLPG2222
FDL-169
Potentiators
Ivacaftor
QBW251
GLPG1837
CTP-656
Phase 1
Phase 2
Phase 3
Patients

Leki sieroce (CF) w Europie 2001 – 2016



<u>modulatory CFTR</u>

2001-2007: 8%

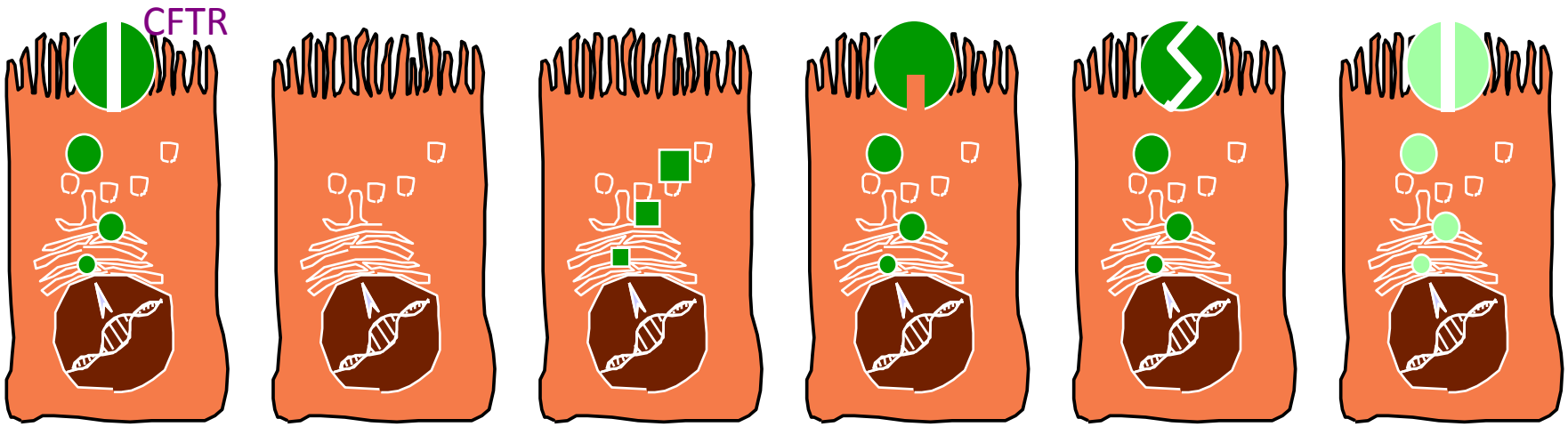
2008-2016: 23%

Ponzano i wsp. A European regulatory perspective on cystic fibrosis: current treatments, trends in drug development and translational challenges for CFTR modulators. Eur Respir Rev 2018; 27: 170124

Leki – CF - dopuszczone w Europie

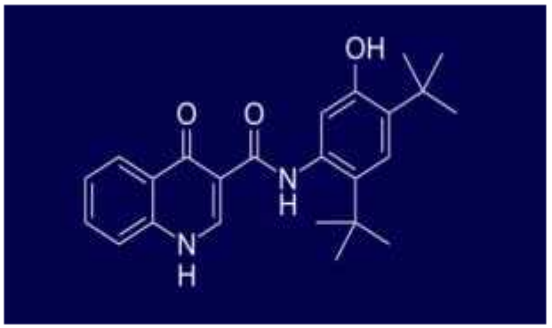
CAYSTON	aztreonam	2009
TOBI PODHALER	tobramycyna	2011
COLOBREATHE	kolistyna	2012
BRONCHITOL	mannitol	2012
KALYDECO	ivacaftor	2012
VANTOBRA	tobramycyna	2015
QUINSAIR	lewofloksacyna	2015
ORKAMBI	lumacaftor/ivacaftor	2015
ENZEPI	enzymy trzustkowe	2016

Molekularne następstwa mutacji *CFTR*



Vankeerberghen A, et al. *J Cyst Fibros.* 2002;1:13.

KALYDECO ™ (ivacaftor)



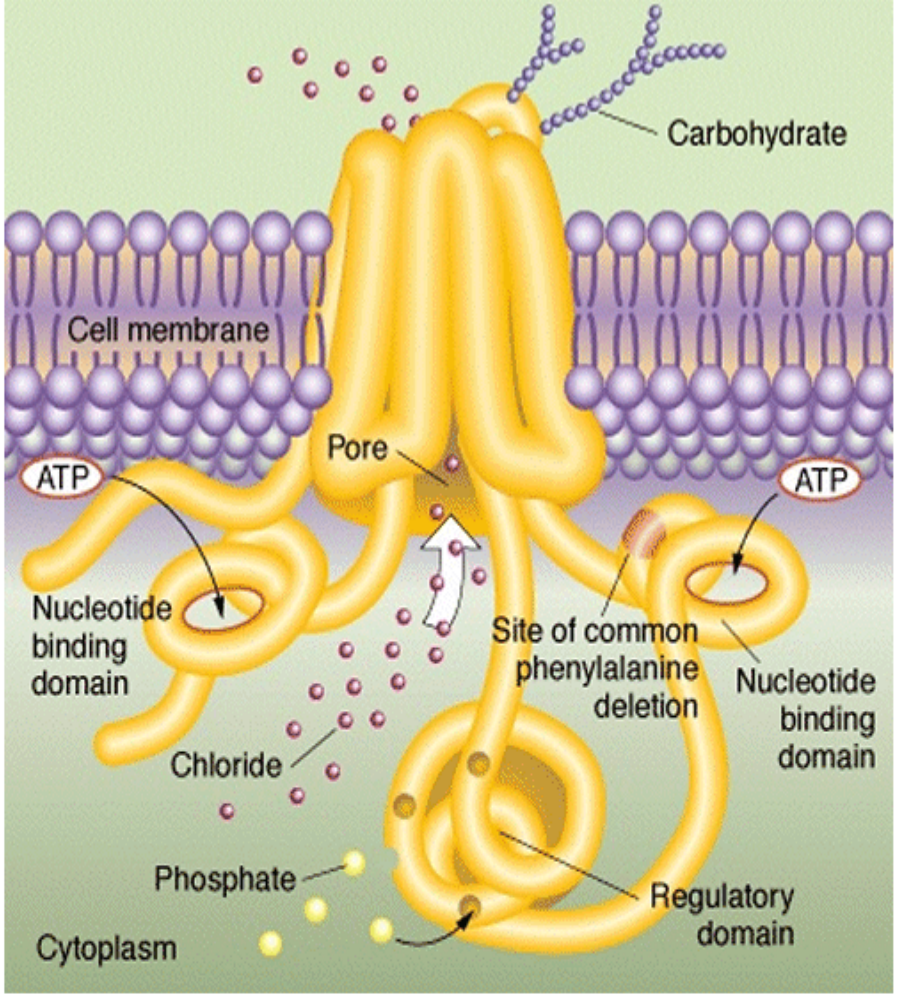
- 31.01.2012 – zaaprobowany
  przez FDA w USA
  do stosowania u chorych na CF ≥ 6 r.ż.
  z mutacją G551D

- G551D około 4% chorych w USA

Producent: Vertex Pharmaceuticals Incorporated
VX-770

KALYDECO ™

TERAPIA SPERSONALIZOWANA



- ang. “potentiator”

  lek zwiększający aktywność CFTR

- G551D – III grupa mutacji – zaburzenia regulacji czynności CFTR

KALYDECO ™ (ivacaftor)

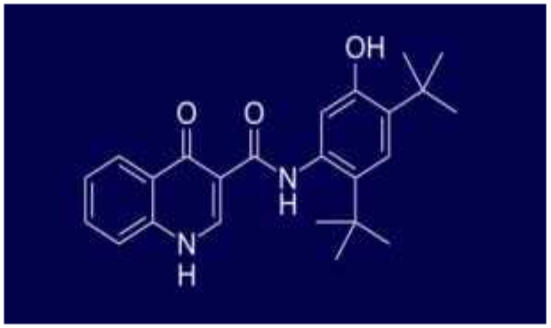
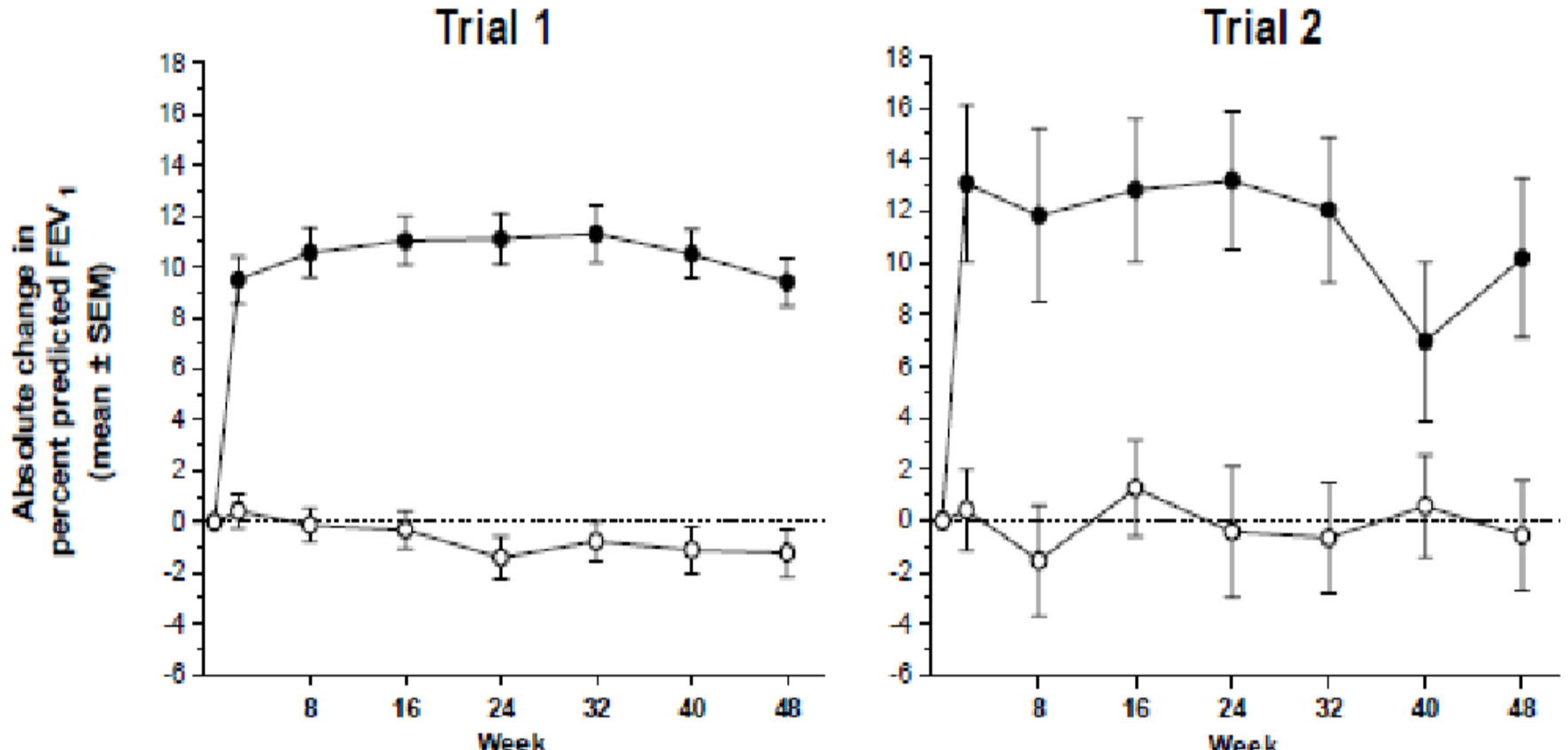
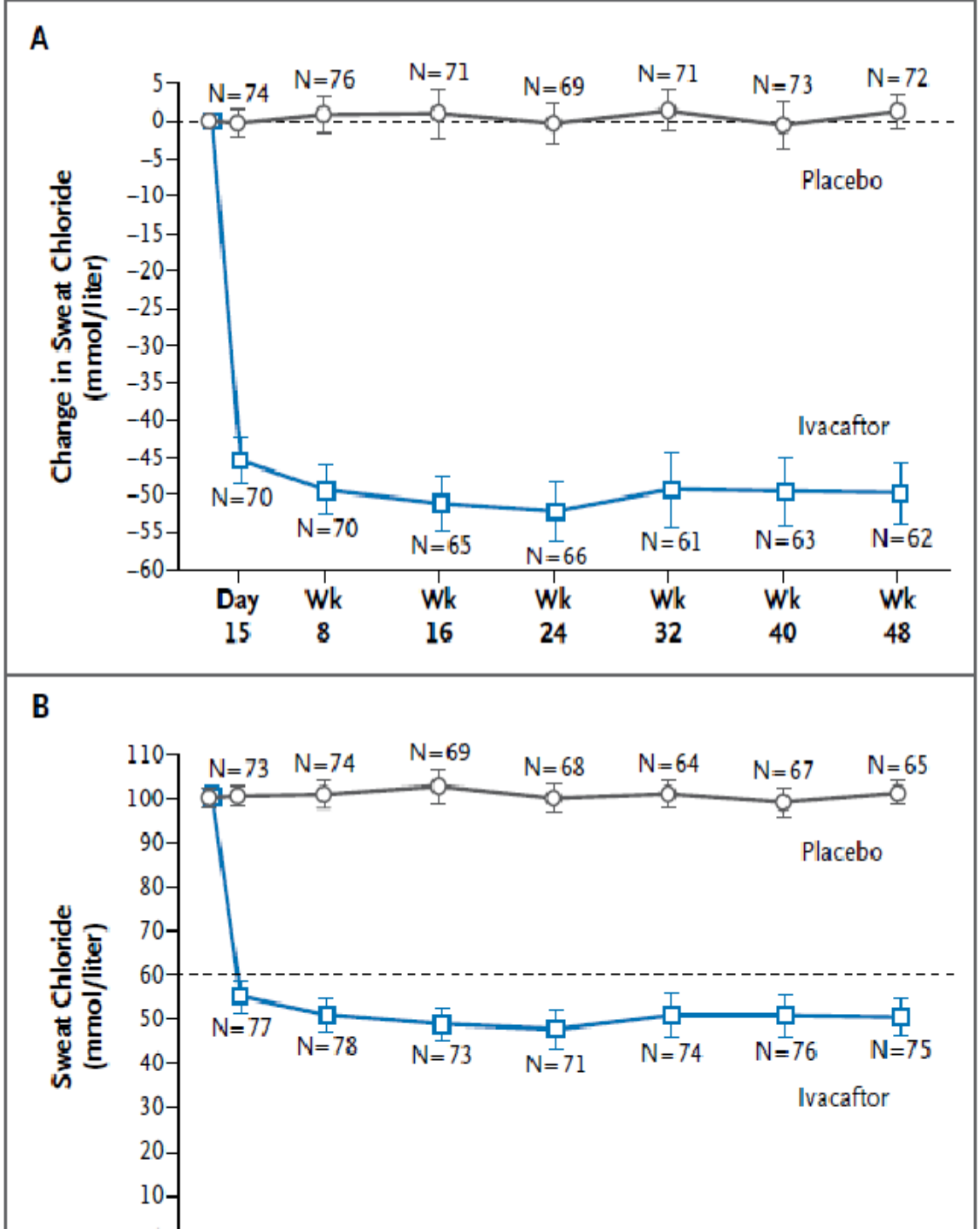


Figure 3: Mean Absolute Change from Baseline in Percent Predicted FEV_1 *



KALYDECO

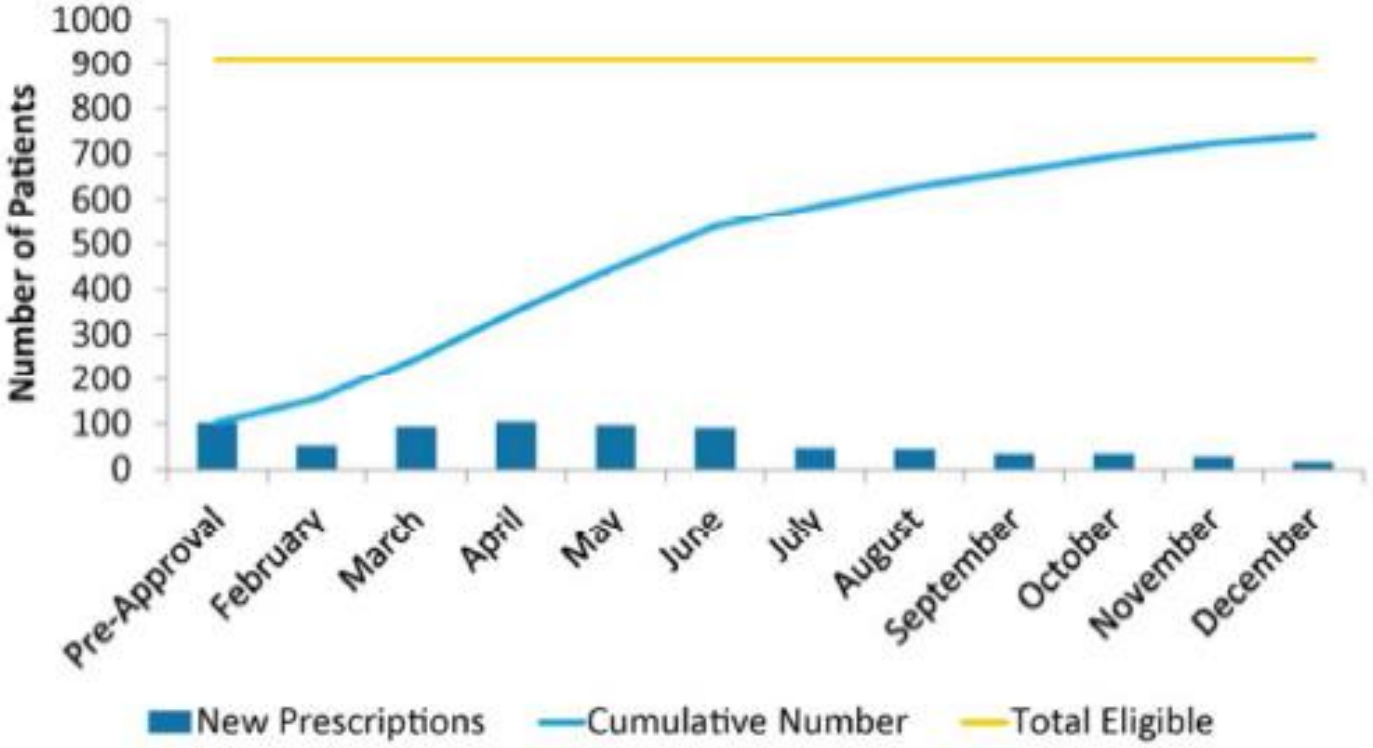

A
Change in Sweat Chloride (mmol/liter)
5
0
−5
−10
−15
−20
−25
−30
−35
−40
−45
−50
−55
−60
N=74
N=76
N=71
N=69
N=71
N=73
N=72
Placebo
Ivacaftor
N=70
N=70
N=65
N=66
N=61
N=63
N=62
Day 15
Wk 8
Wk 16
Wk 24
Wk 32
Wk 40
Wk 48
B
Sweat Chloride (mmol/liter)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
N=73
N=74
N=69
N=68
N=64
N=67
N=65
Placebo
Ivacaftor
N=77
N=78
N=73
N=71
N=74
N=76
N=75

KALYDECO 31.01.2012 – aprobata FDA w USA

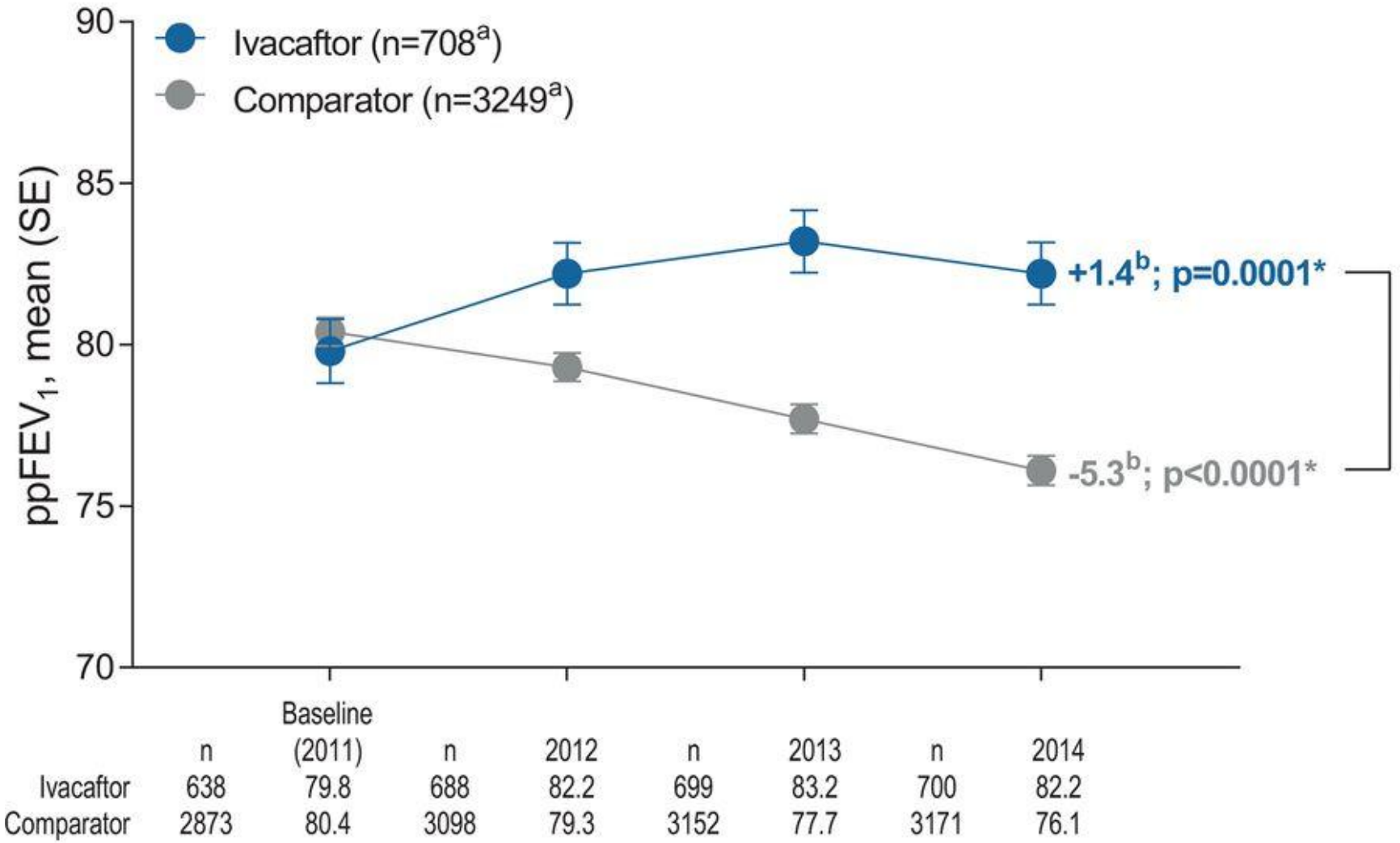
- ✓ **USA – 1087 chorych z G551D w 2012 r.**

- ✓ **czerwiec 2012 – 64% stosuje ivacaftor**
- ✓ **grudzień 2012 – 81% stosuje ivacaftor**

<18 r.ż. - 85%
>18 r.ż. - 79%

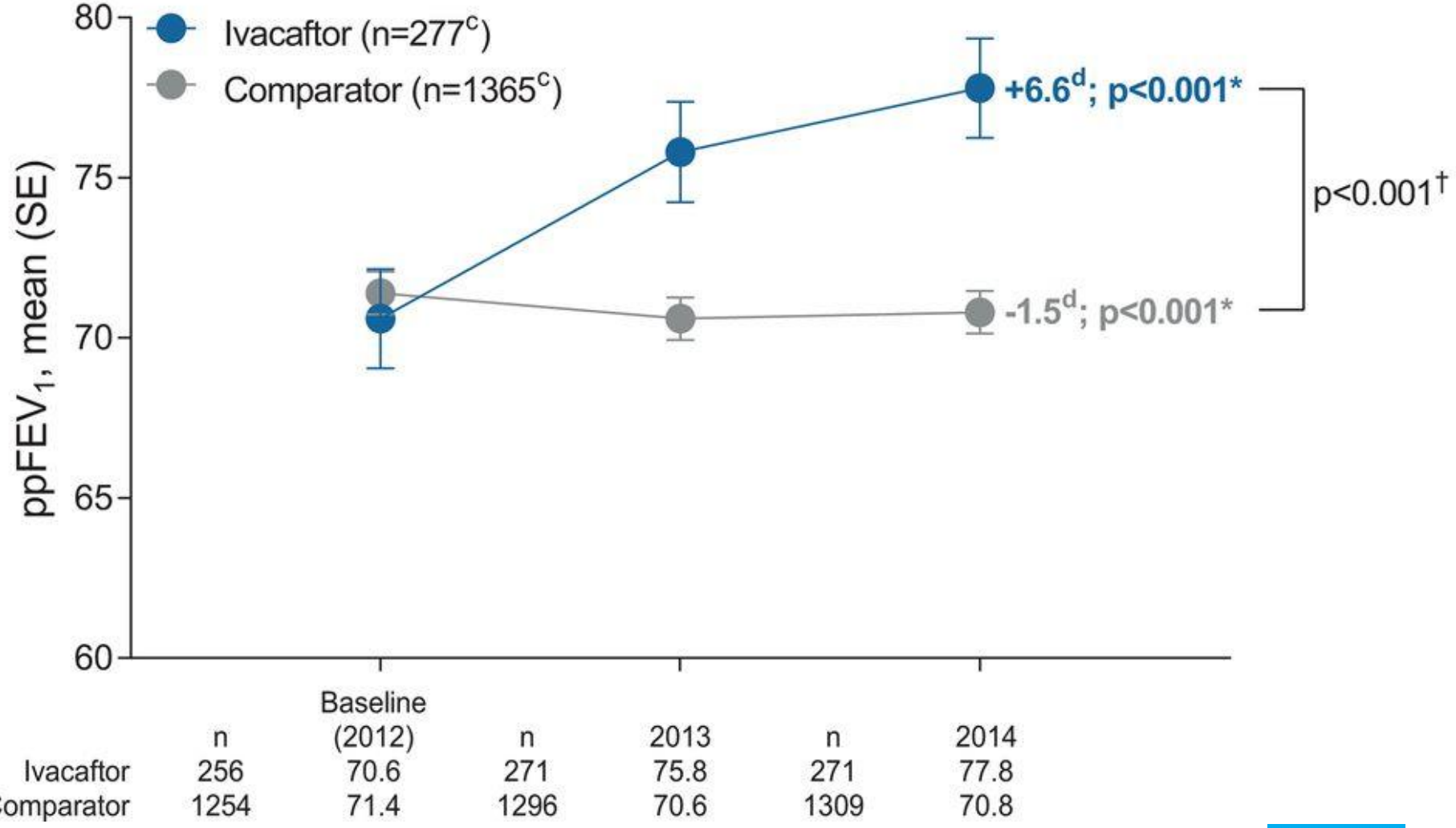


Sawicki G.S. i wsp Rate of Uptake of Ivacaftor Use after FDA Approval among Patients Enrolled in the United States Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry.
Annals ATS. First published online 13 Jun 2015 as DOI: 10.1513



Leona Bessonova et al. Thorax doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210394

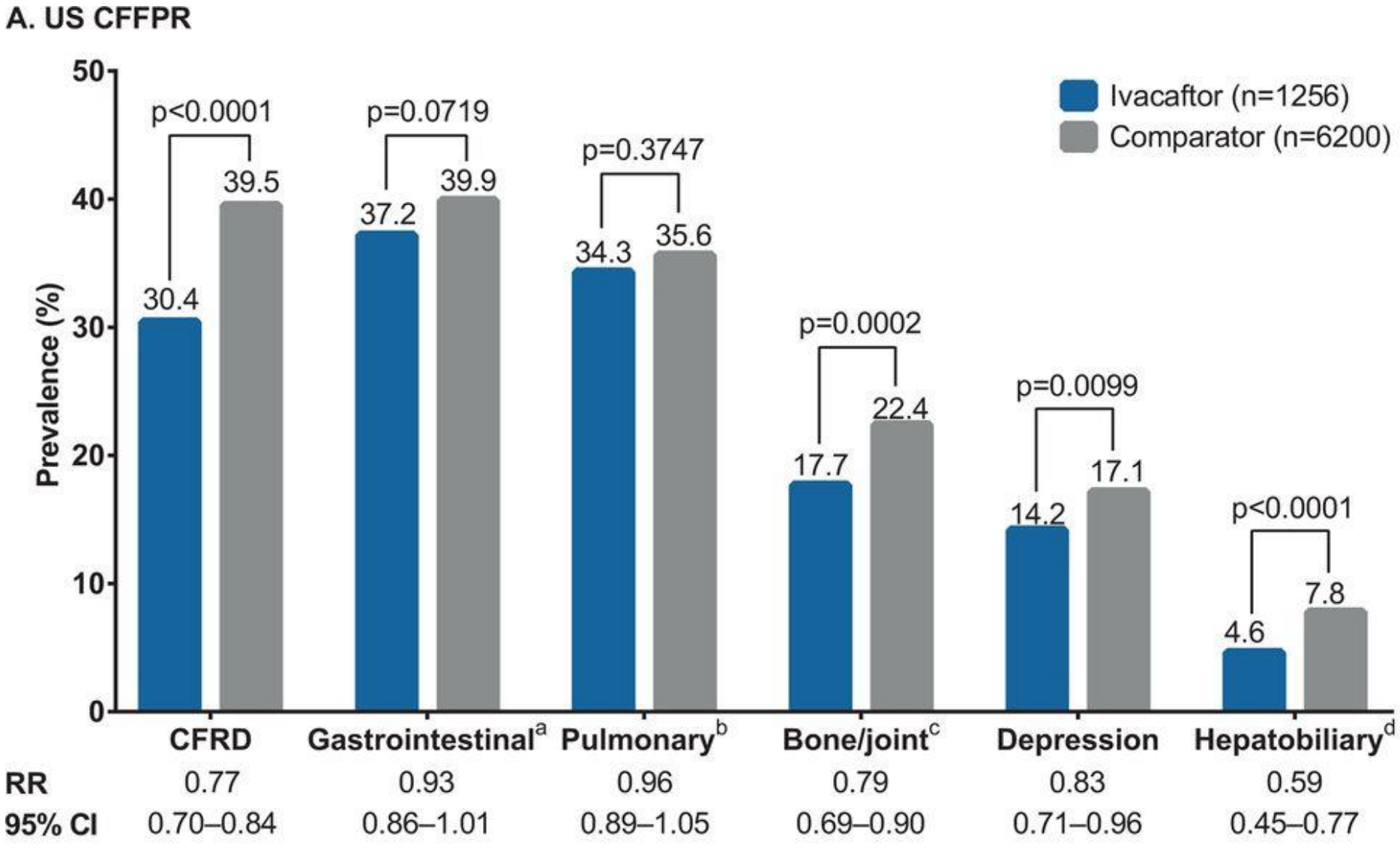
B. UK CFR



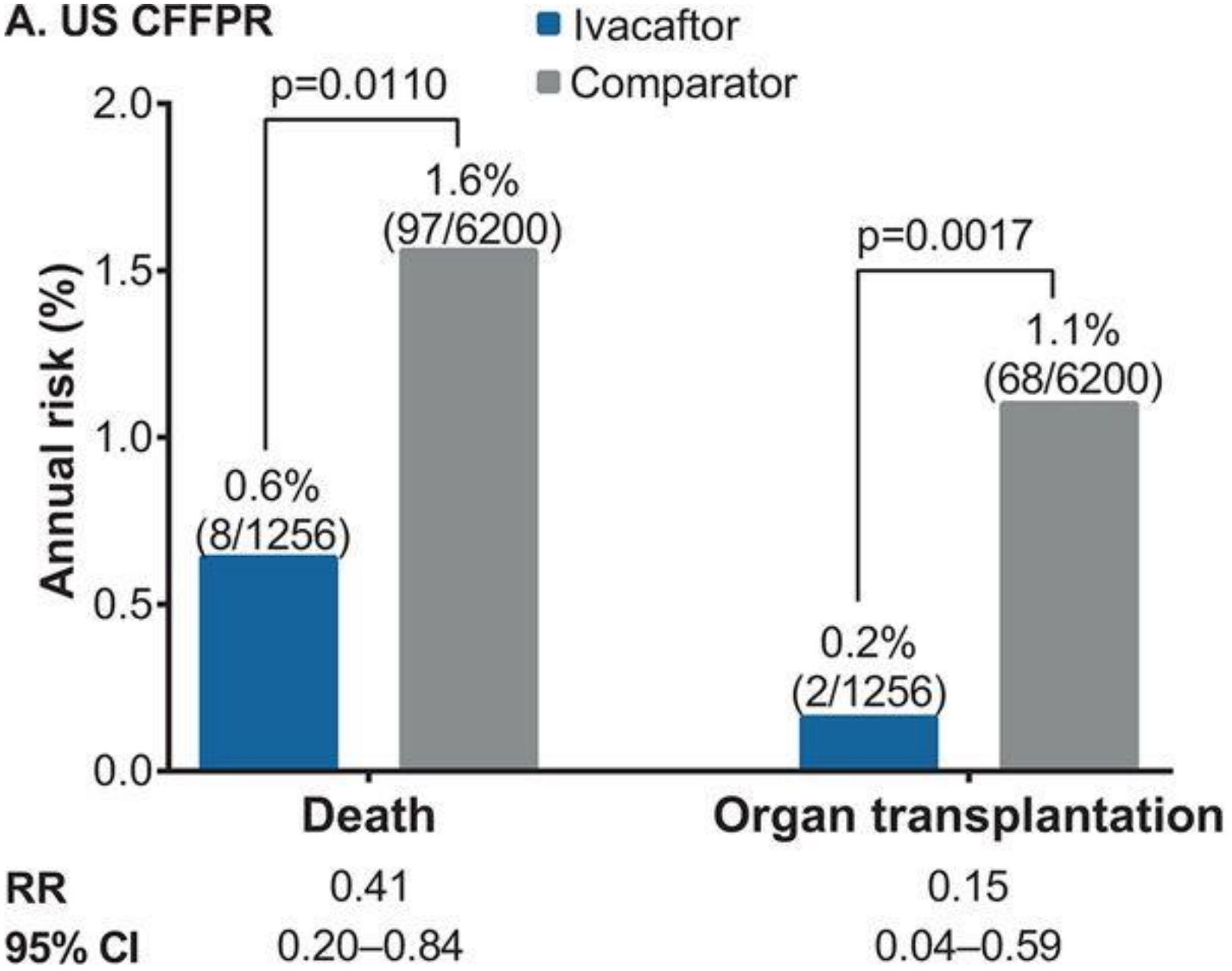
	n	Baseline (2012)	n	2013	n	2014
Ivacaftor	256	70.6	271	75.8	271	77.8
Comparator	1254	71.4	1296	70.6	1309	70.8

Leona Bessonova et al. Thorax doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210394

THORAX



Leona Bessonova et al. Thorax doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210394



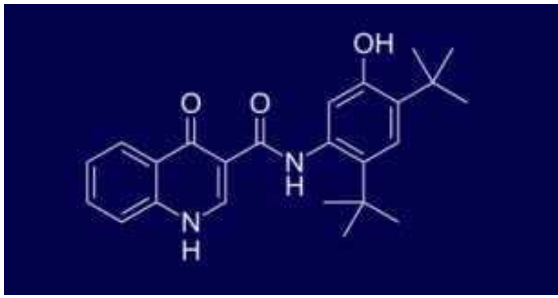
Leona Bessonova et al. Thorax doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210394

Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis

Pediatrics 2016; 137:

- For children with CF, ages 2 through 5 y, the Preschool Guidelines Committee recommends the routine use of ivacaftor in those with specific gating mutations (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, and S549R) and a consideration for those with a confirmed diagnosis of CF and a R117H mutation.

KALYDECO ™ (ivacaftor)



G551D

- ✓ **Polska**

5 chorych z mutacją G551D
0,2%

G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H
> 2 r.ż.

KALYDECO ™ (ivacaftor)



Roczny koszt leczenia



- ✓ **307 000 $ / rok**
- ✓ **≈ 1 000 000 zł**
- ✓ **2 x dz. po 1 tabl. (150 mg) z pokarmem zawierającym tłuszcz**

DZIENNIK URZĘDOWY
MINISTRA ZDROWIA

Warszawa, dnia 6 kwietnia 2016 r.

Poz. 39

Elektronicznie podpisany przez:
Beata Zmysłowska
Data: 2016-04-06 11:57:08

OBWIESZCZENIE
PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH

z dnia 6 kwietnia 2016 r.

w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

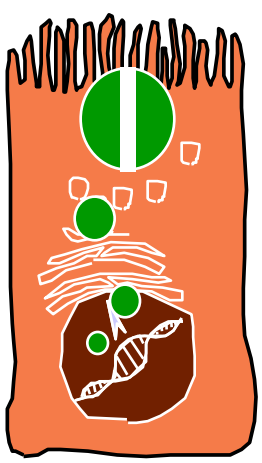
www.aotmit.gov.pl

Rekomendacja nr 54/2015
z dnia 22 czerwca 2015 r.

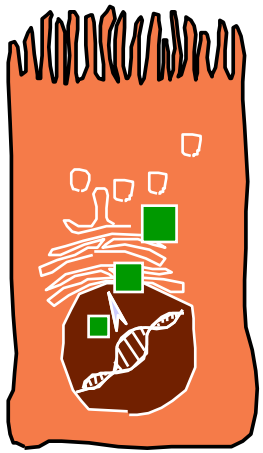
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco; iwacaftor; tabl. powl.; 150 mg; 56 tabl., w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84"

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kalydeco; iwacaftor; tabl. powl.; 150 mg; 56 tabl.; EAN 5909991200725; w ramach programu lekowego "Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84".

VX-809 - lumacaftor



zdrowy



II

ΔF508

TERAPIA SPERSONALIZOWANA

- **ang. “corrector”**

  poprawia zaburzoną syntezę F508del-CFTR

- **del F508 – II grupa mutacji – zaburzenia regulacji czynności CFTR**

VX-809 - lumacaftor

- ✓ poprawia czynność co najmniej jednego narządu (gruczoły potowe)
- ✓ zmniejsza stężenie chloru w pocie w sposób zależny od dawki (istotny dla 100 i 200 mg)
- ✓ nie zmienia czynności nabłonka nosa (potencjały przeznabłonkowe)
- ✓ nie zmienia czynności płuc (FEV_1)
- ✓ brak cech dojrzewania CFTR w nabłonku odbytnicy

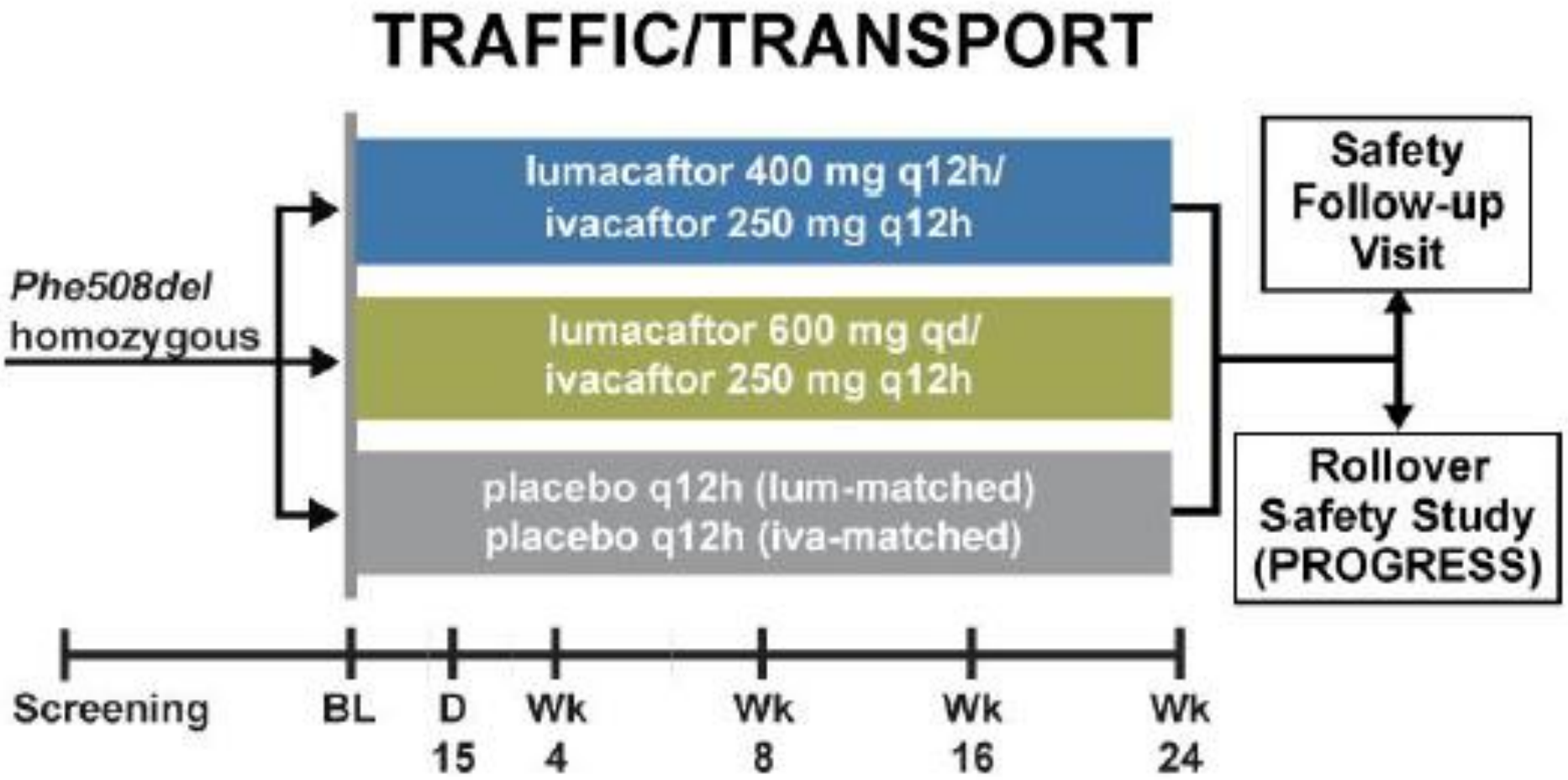
ΔF508 / ΔF508

KOREKCJA (VX-809) lumacaftor

+

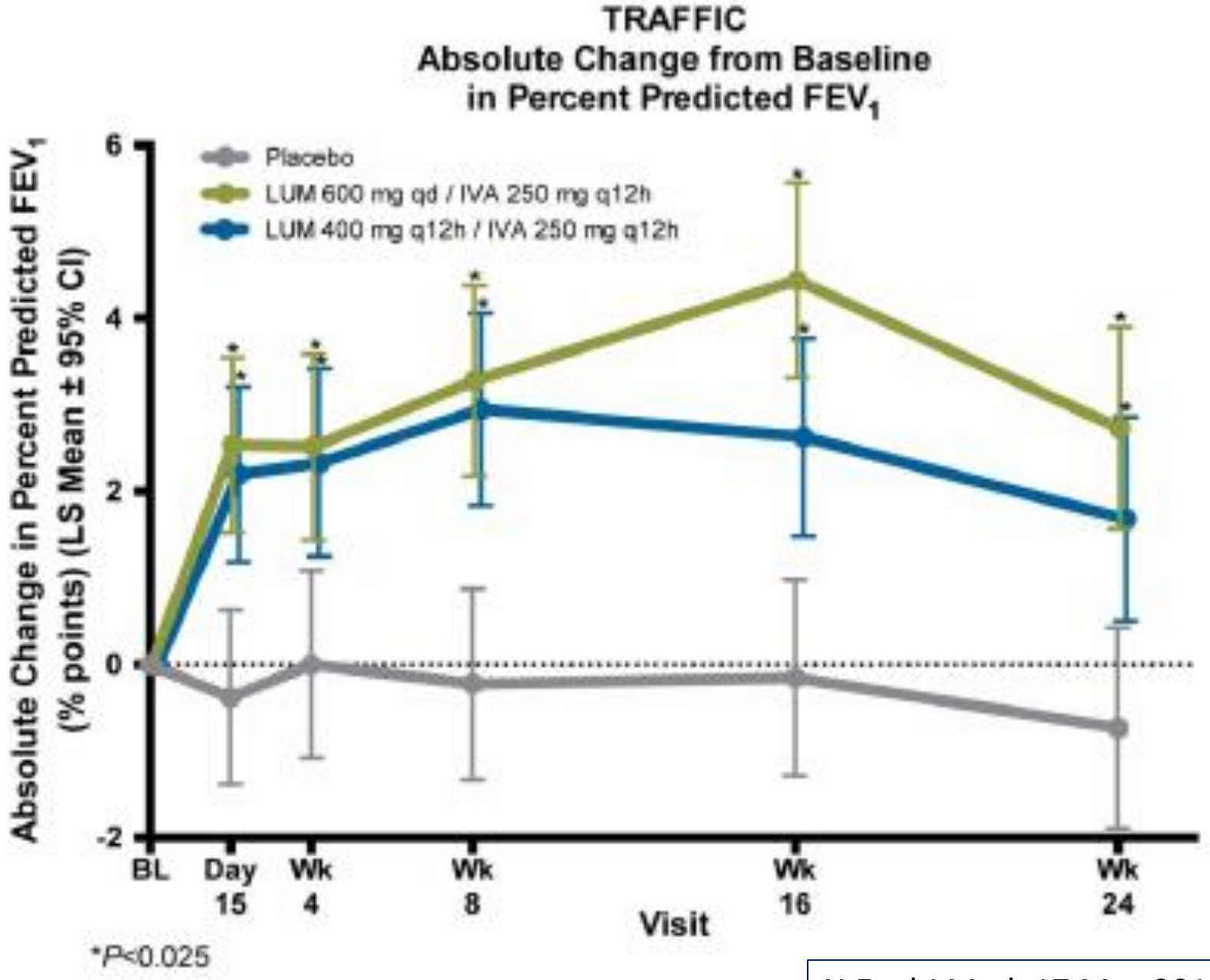
WZMOCNIENIE (VX-770) ivacaftor

IV 2013 – IV 2014
1054 chorych



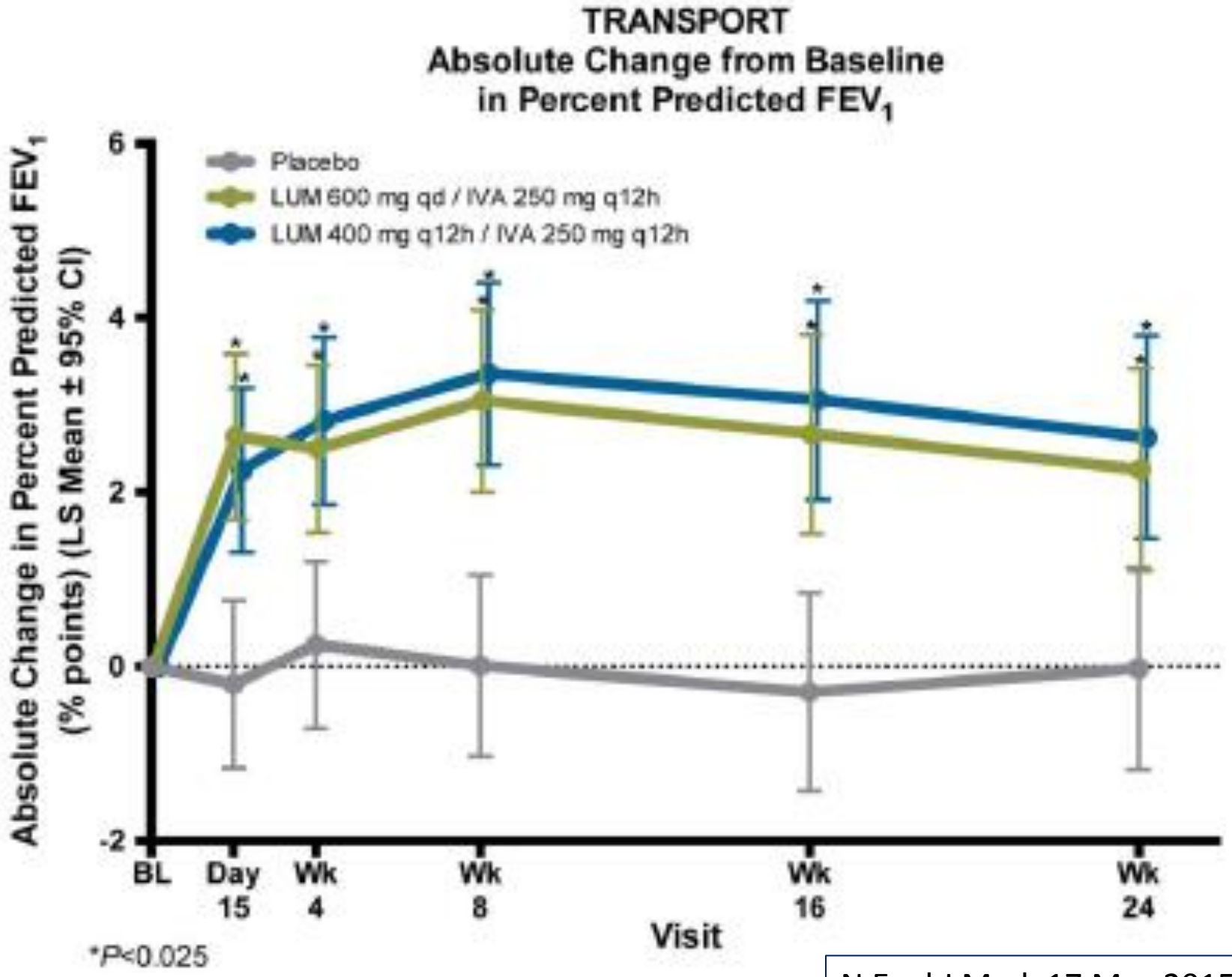
Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR.
N Engl J Med. 17 May 2015

(A)

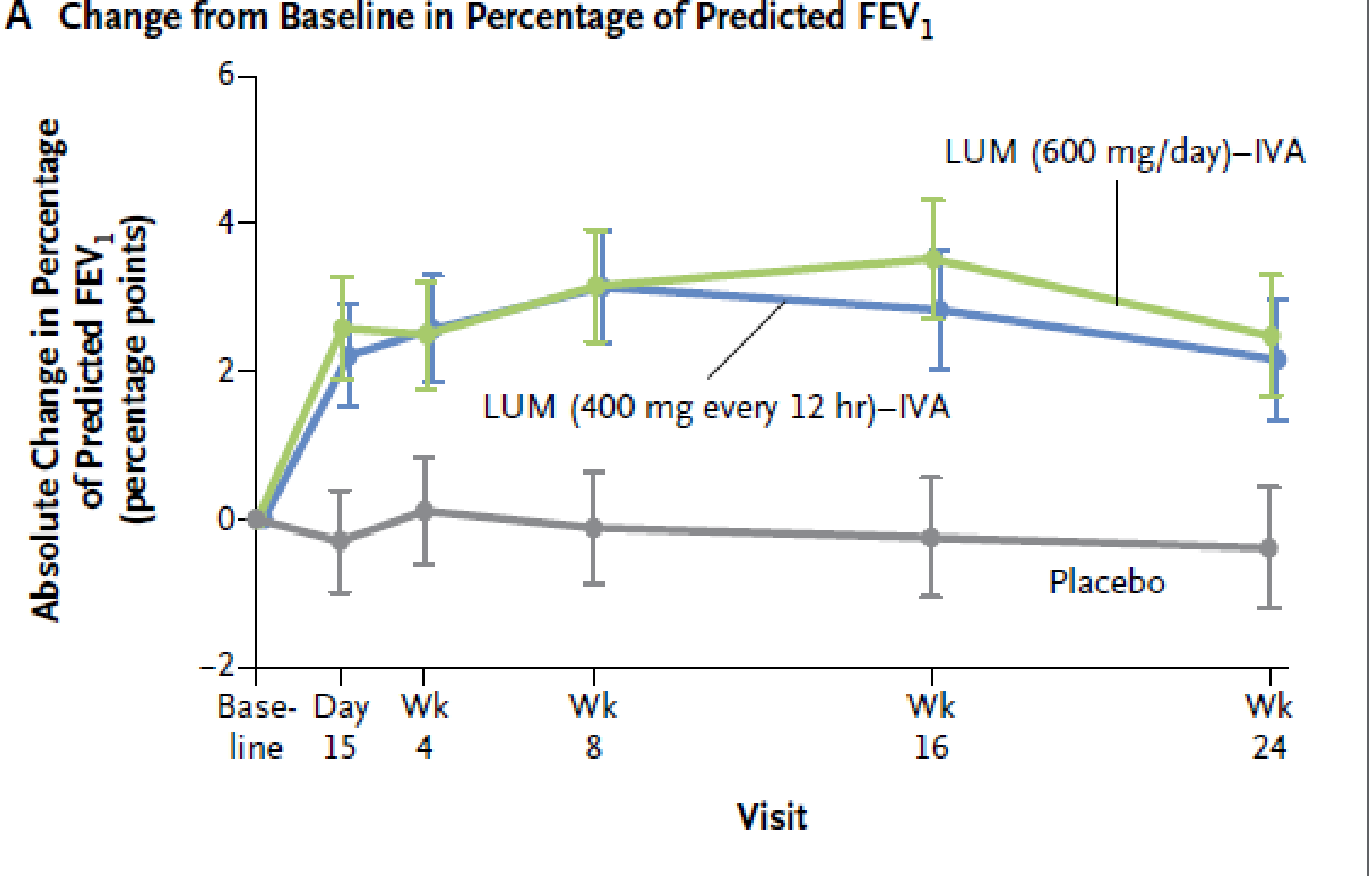


N Engl J Med. 17 May 2015

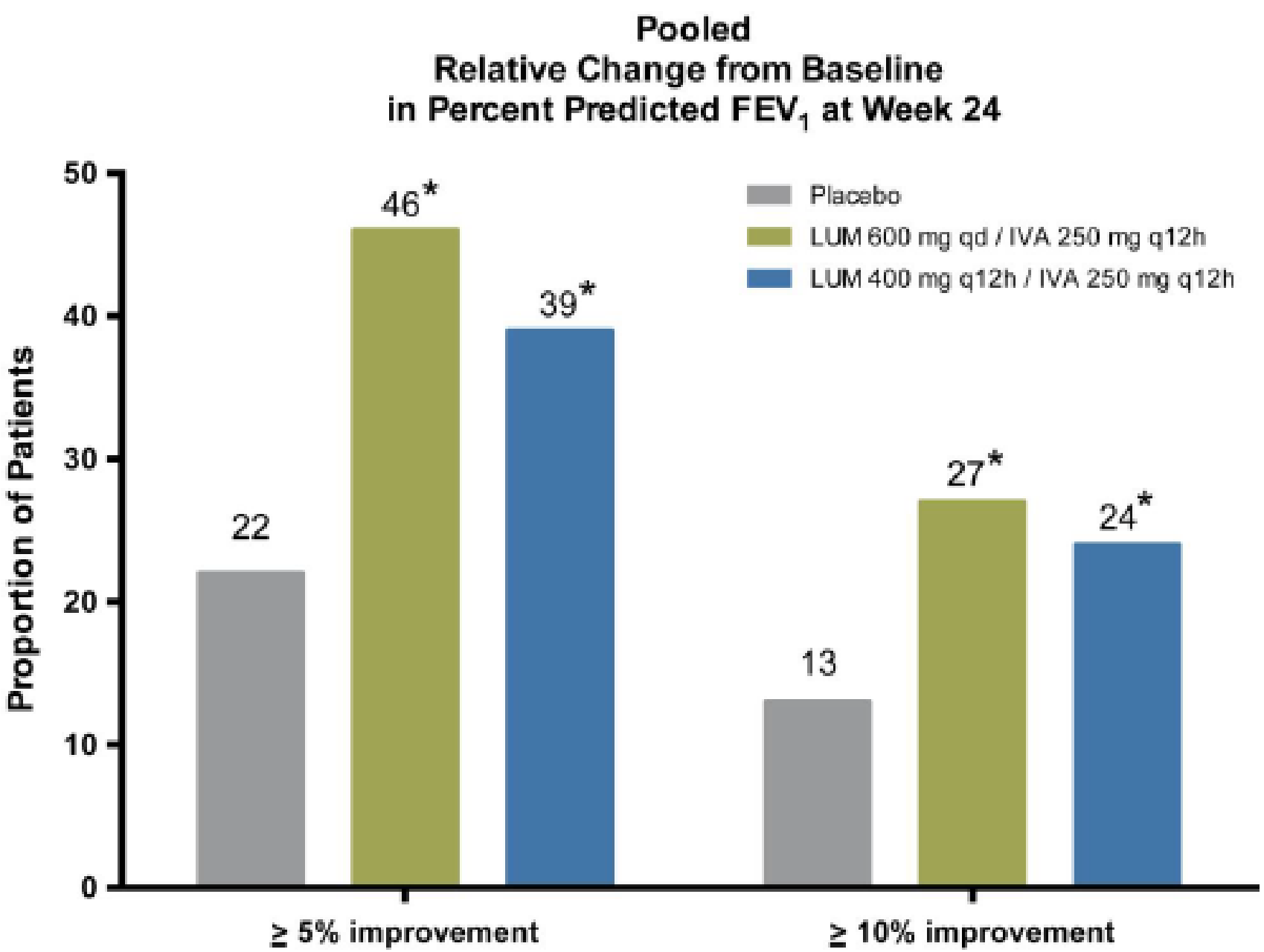
(B)



N Engl J Med. 17 May 2015



N Engl J Med. 17 May 2015



N Engl J Med. 17 May 2015

TRAFFIC TRANSPORT

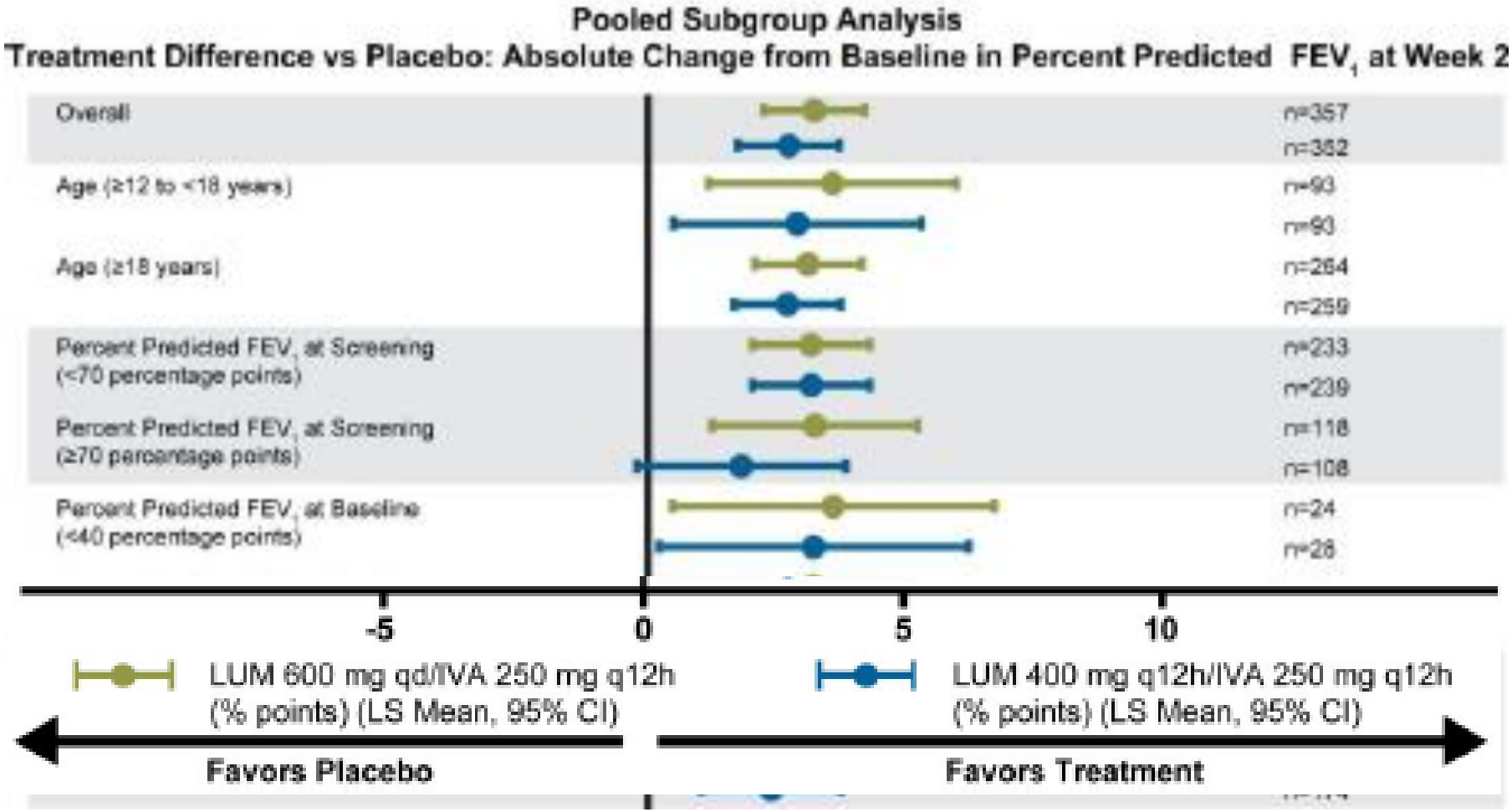
bezwzględna zmiana względem wartości wyjściowej wartości odsetkowej należnego FEV_1 w grupach

✓ placebo:	-0,32	(p=0,4)	n=371
✓ LUM 600 mg:	+3,0	(p<0,001)	n=368
✓ LUM 800 mg:	+2,5	(p<0,001)	n=369

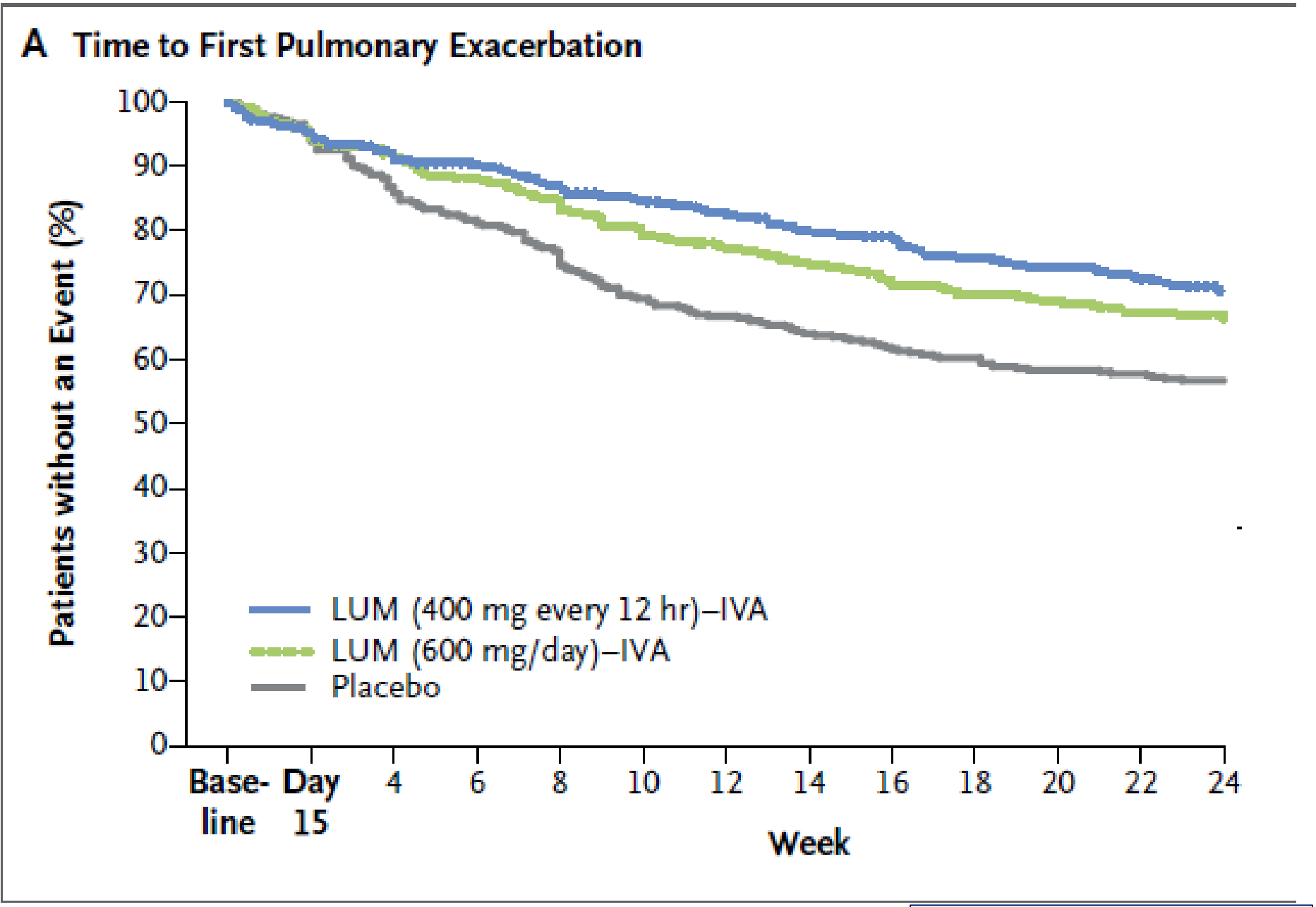
względem placebo

✓ LUM 600 mg:	+3,3	(p<0,001)
✓ LUM 800 mg:	+2,8	(p<0,001)

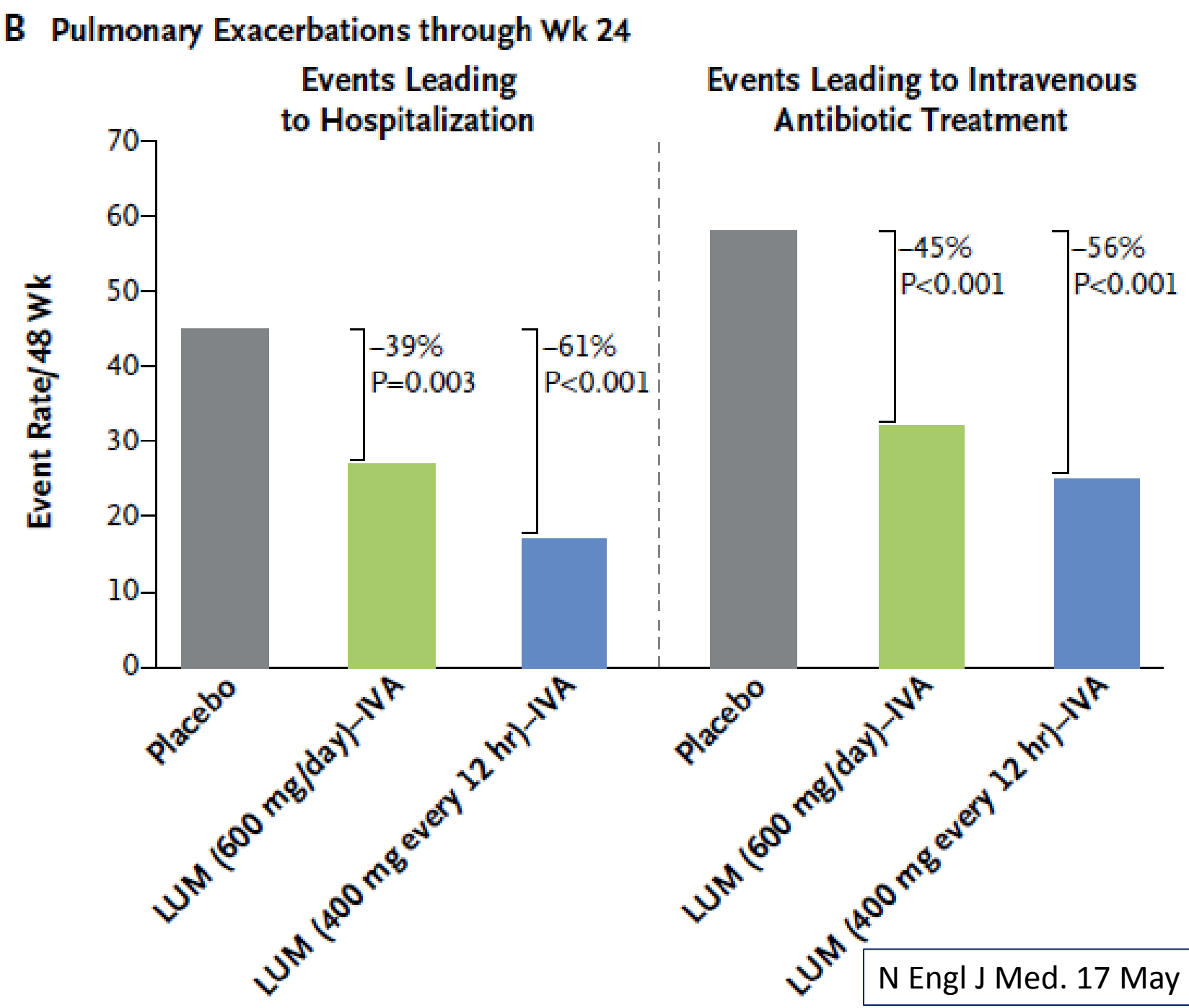
N Engl J Med. 17 May 2015



N Engl J Med. 17 May 2015

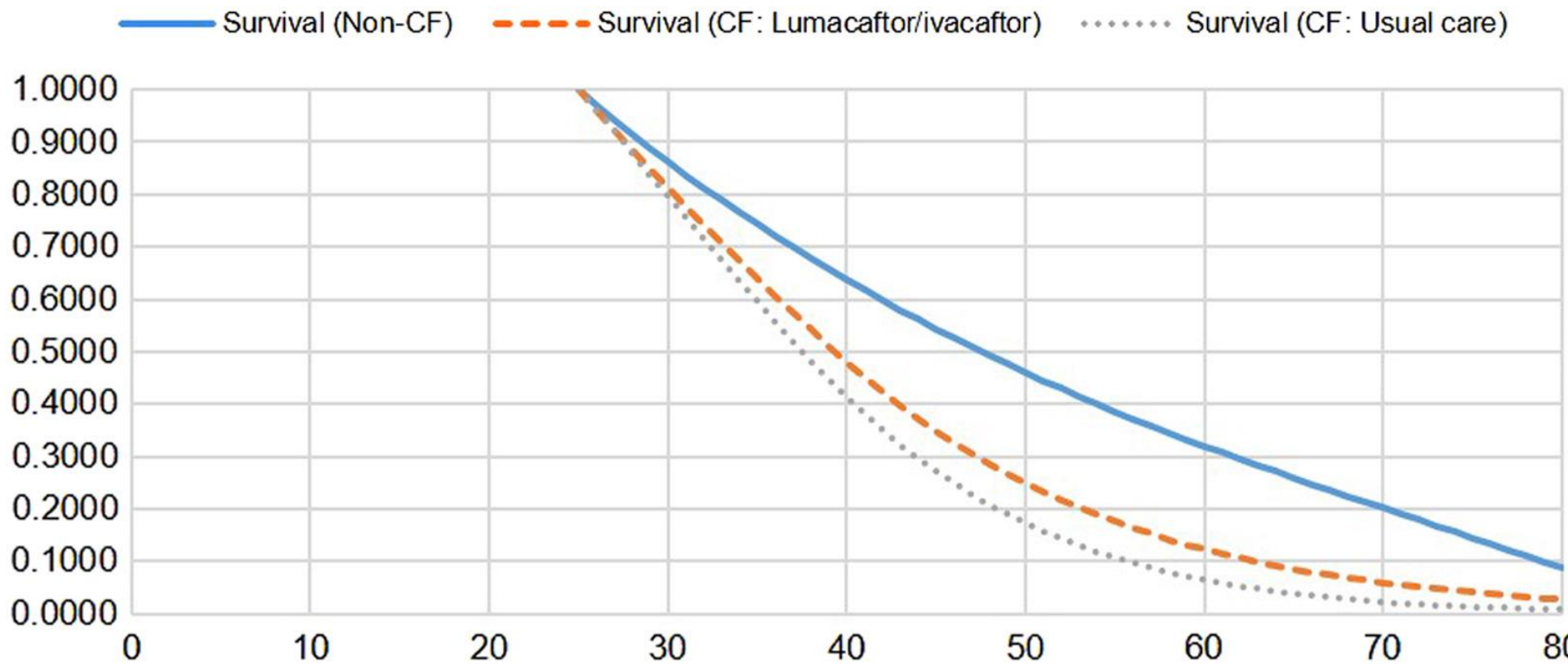


N Engl J Med. 17 May 2015



N Engl J Med. 17 May 2015

LIFE EXPECTANCY FOR GENERAL POPULATION, CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH IVACAFTOR AND CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH USUAL CARE



Dilokthornsakul P. i wsp. Forecasting the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Patients with Homozygous phe508del Mutation. Value in Health 2017;20: 1329

ORKAMBI
lumacaftor 200 mg / ivacaftor 125 mg

Lumacaftor skojarzony z ivacaftorem poprawia FEV_1

i zmniejsza częstość zaostrzeń zmian płucnych

u chorych na CF, homozygot F508del

rejestracja 19.11.2015 r.

Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines

Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis

Ann Am Thorac Soc Vol 15, No 3, pp 271–280, Mar 2018

- (10) chorzy z mutacjami bramkowania genu CFTR: np. G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, 1251N, S1255P, or G1349D innymi niż G551D lub R117H
- (10) chorzy z mutacją R117H
- (10) chorzy z genotypem F508del/F508del

Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines

Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis

Ann Am Thorac Soc Vol 15, No 3, pp 271–280, Mar 2018

- Zaleca się stosowanie lumacaftoru/ivacaftoru u chorych z genotypem F508del/F508del w wieku od 6 lat, z każdą wartością FEV_1

doświadczenia własne

- chłopiec, 15 lat, rozpoznanie 30.05.2017 r.
- pod opieką Poradni od 4.07.2017
- F508 del / F 508 del, BMI: 23,6 kg/m^2 (89 c.)
- CF, PI, CFLD, w trakcie eradykacji P.a., alergia na pyłki traw – ANN, RO w TK,
- Orkambi od 28.08.2017, 2 x 2 tabl. (200/125 mg)

test potowy

- 30.05.2017: 101,5 mmol/l
- 01.06.2017: 118,0 mmo/l
- 02.06.2017: 103,4 mmol/l
- 30.10.2017: 87,3 mmol/l (Orkambi)
- 07.02.2018: 98,5 mmol/l
- 07.02.2018: 113,3 mmol/l

mikrobiologia

- 04.07.2017 wymaz z gardła: *S. aureus* (MSSA)
- 24.07.2017 wymaz z gardła: naturalna flora g. d. o.
- 30.10.2017 wymaz z gardła: naturalna flora g. d. o.
- 30.10.2017 treść z jam nosa: naturalna flora g. d. o.
- 07.02.2018 wymaz z gardła: naturalna flora g. d. o.
- 07.02.2018 treść z jam nosa: naturalna flora g.d.o.
- 07.05.2018 wymaz z gardła: *S aureus* (MRSA)
- 07.05.2018 treść z jam nosa: naturalna flora g.d.o.

spirometria

	24.07.2017	30.10.2017	07.02.2018	07.05.2018
FVC:	97%	100%	97%	100%
FEV1:	97%	97%	93%	96%
MMEF:	99%	95%	84%	91%

	04.07.2017	07.02.2017	**07.05.2018**
RV:	95%	77,7%	85,0%
TLC:	92%	93,8%	98,5%
RV/TLC:	95%	76,3%	79,4%

ORKAMBI

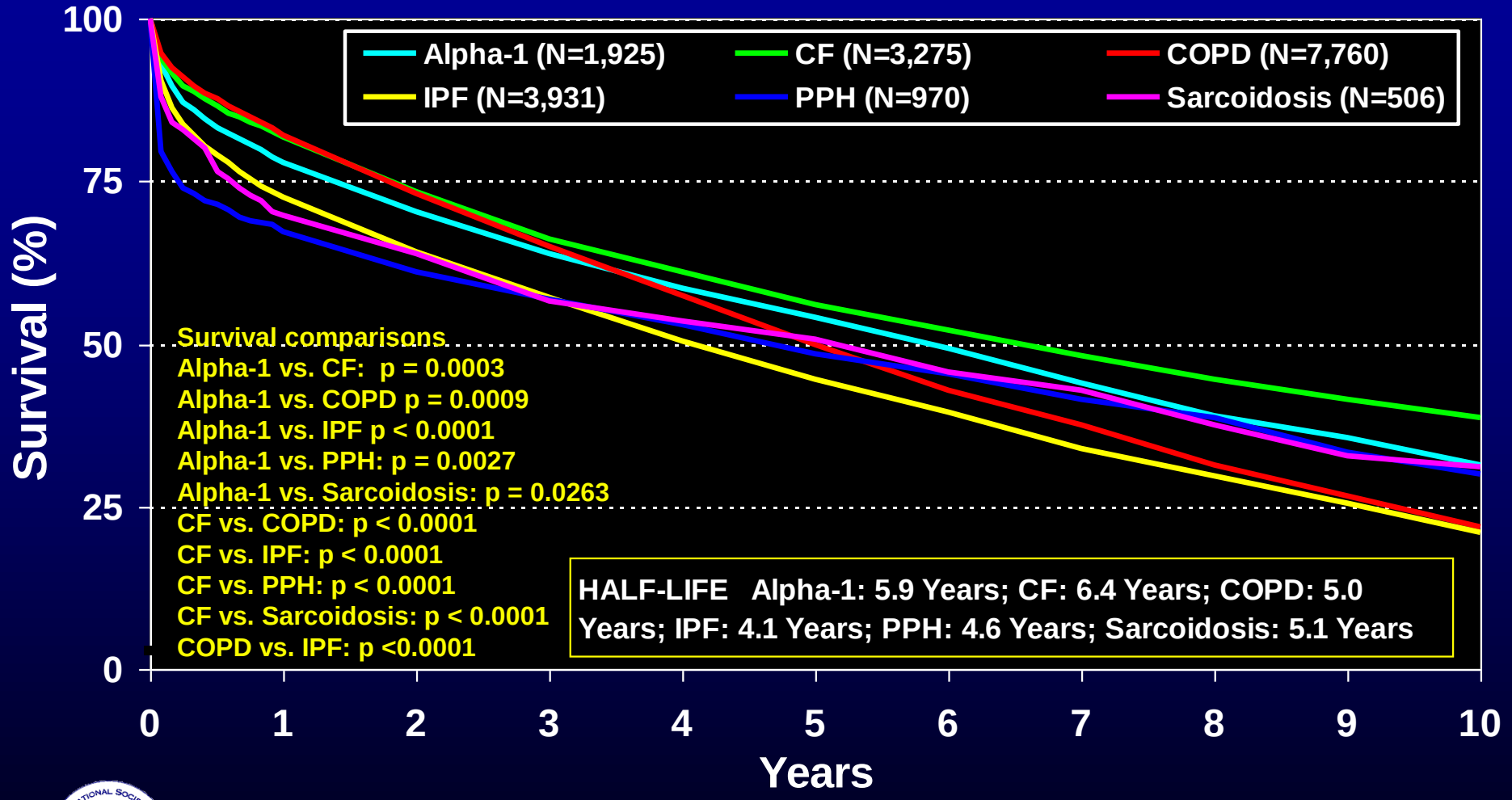
roczny koszt leczenia: 259 000 USD

Leki – CF - dopuszczone w Europie

CAYSTON	aztreonam	2009
TOBI PODHALER	tobramycyna	2011
COLOBREATHE	kolistyna	2012
BRONCHITOL	mannitol	2012
KALYDECO	ivacaftor	2012
VANTOBRA	tobramycyna	2015
QUINSAIR	lewofloksacyna	2015
ORKAMBI	lumacaftor/ivacaftor	2015
ENZEPI	enzymy trzustkowe	2016

ADULT LUNG TRANSPLANTATION

Kaplan-Meier Survival By Diagnosis (Transplants: January 1990 – June 2006)

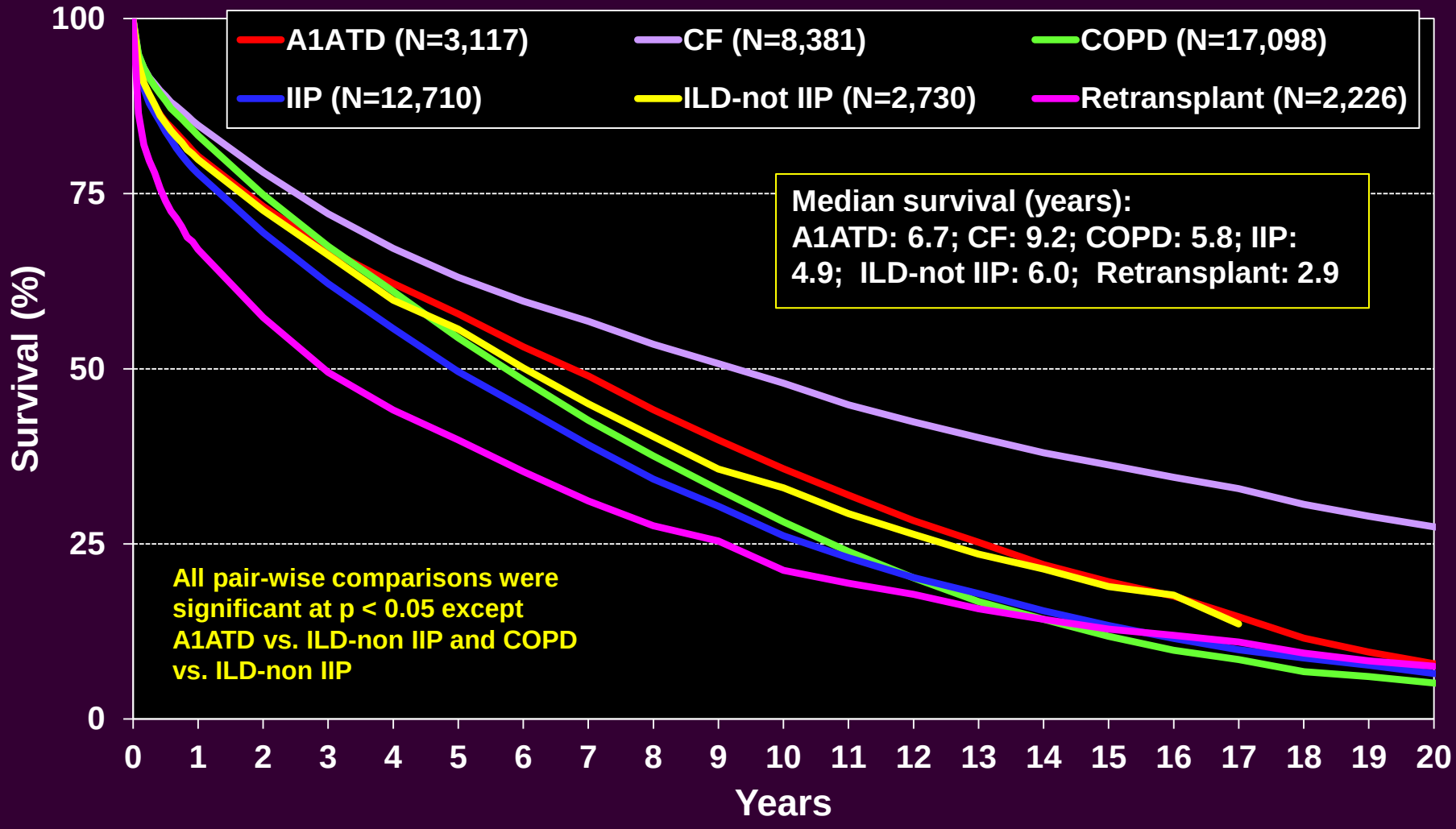


ISHLT

2008

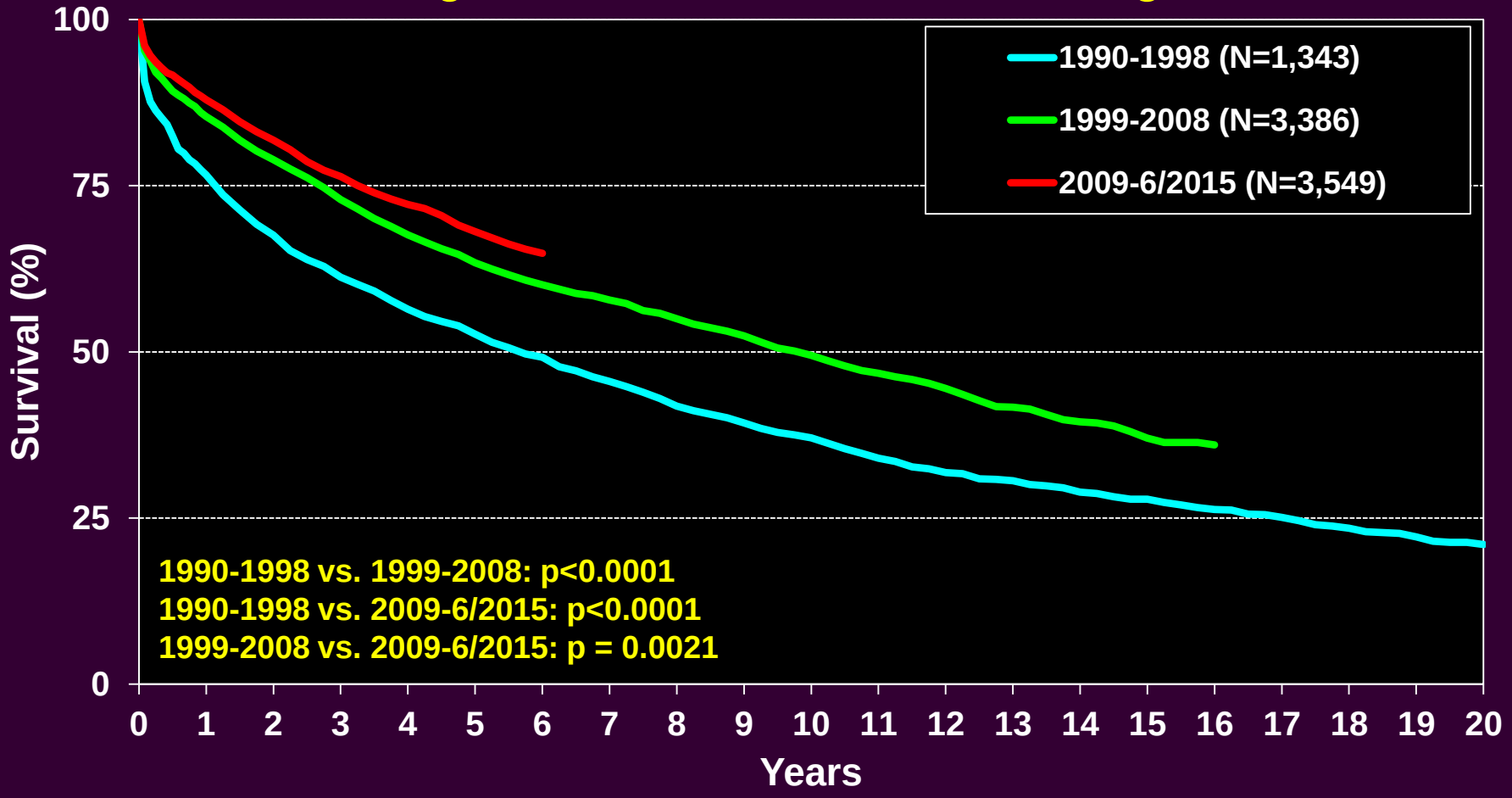
J Heart Lung Transplant 2008;27: 937-983

Adult Lung Transplants
Kaplan-Meier Survival by Diagnosis
(Transplants: January 1990 – June 2015)



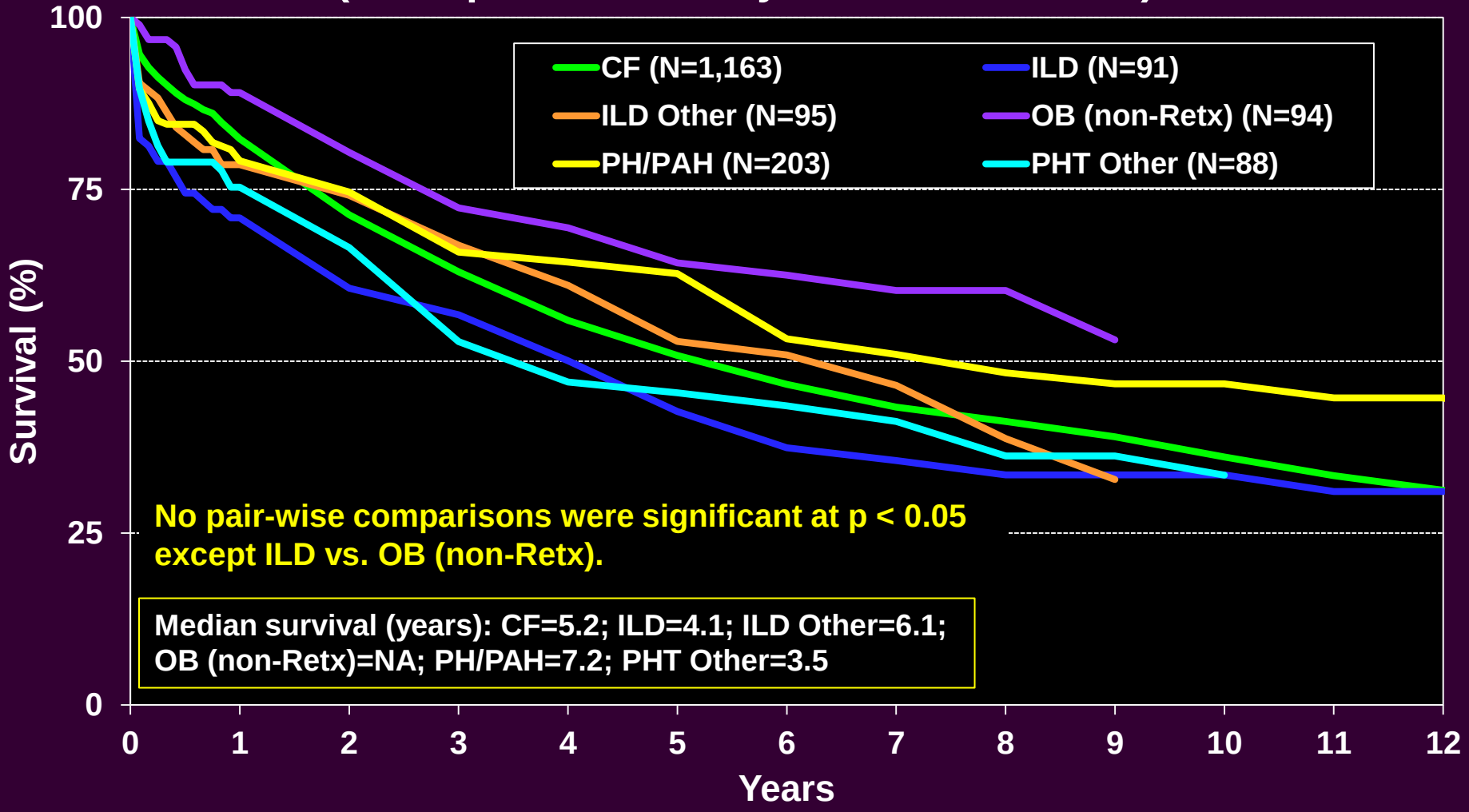
ISHLT • INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION
2017
JHLT. 2017 Oct; 36(10): 1037-1079

Adult Lung Transplants
Kaplan-Meier Survival by Procedure Type and Era
(Transplants: January 1990 – June 2015)
Diagnosis: CF, Bilateral/Double Lung



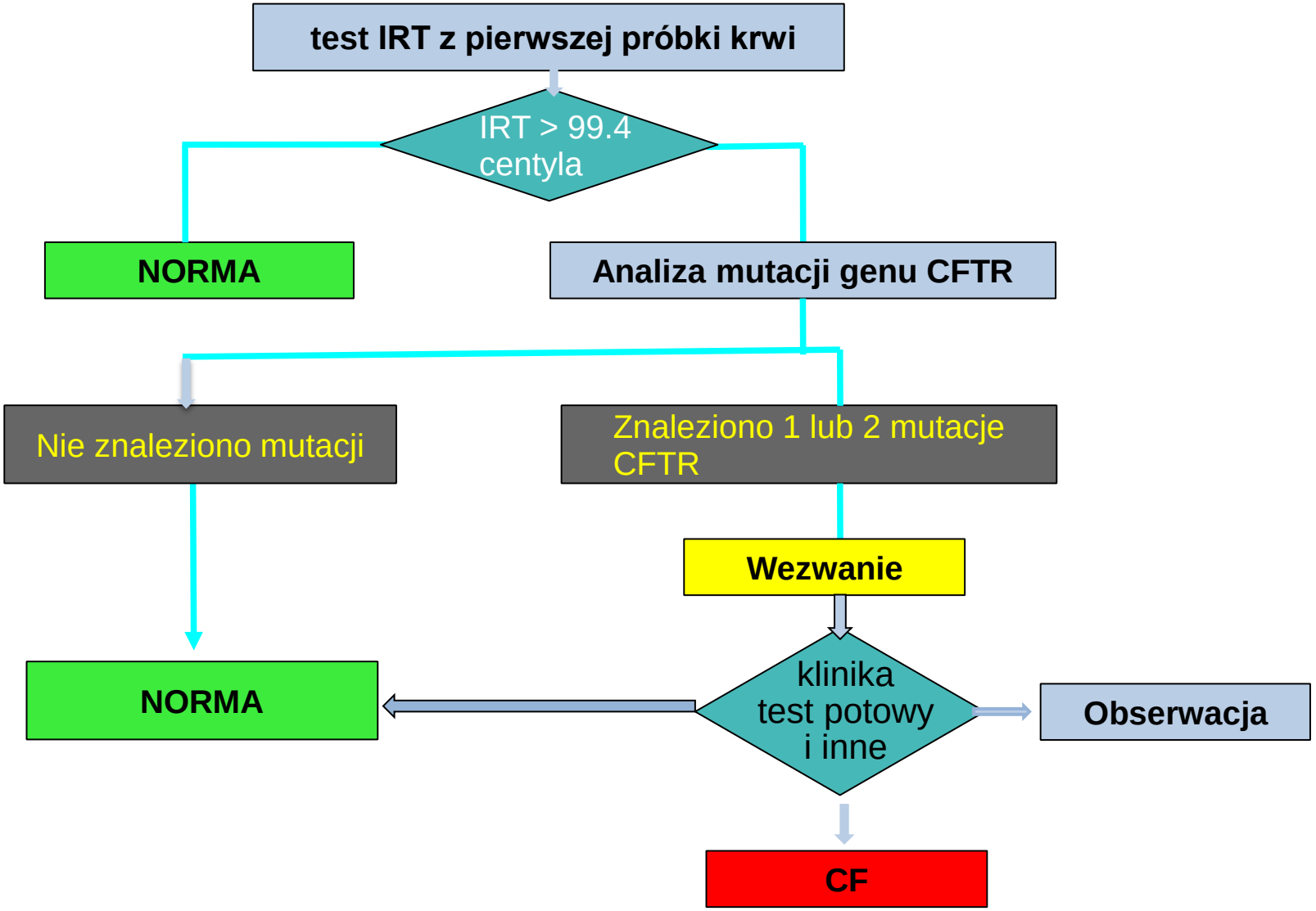
ISHLT • INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION
2017
JHLT. 2017 Oct; 36(10): 1037-1079

Pediatric Lung Transplants
Kaplan-Meier Survival by Diagnosis
(Transplants: January 1990 – June 2015)



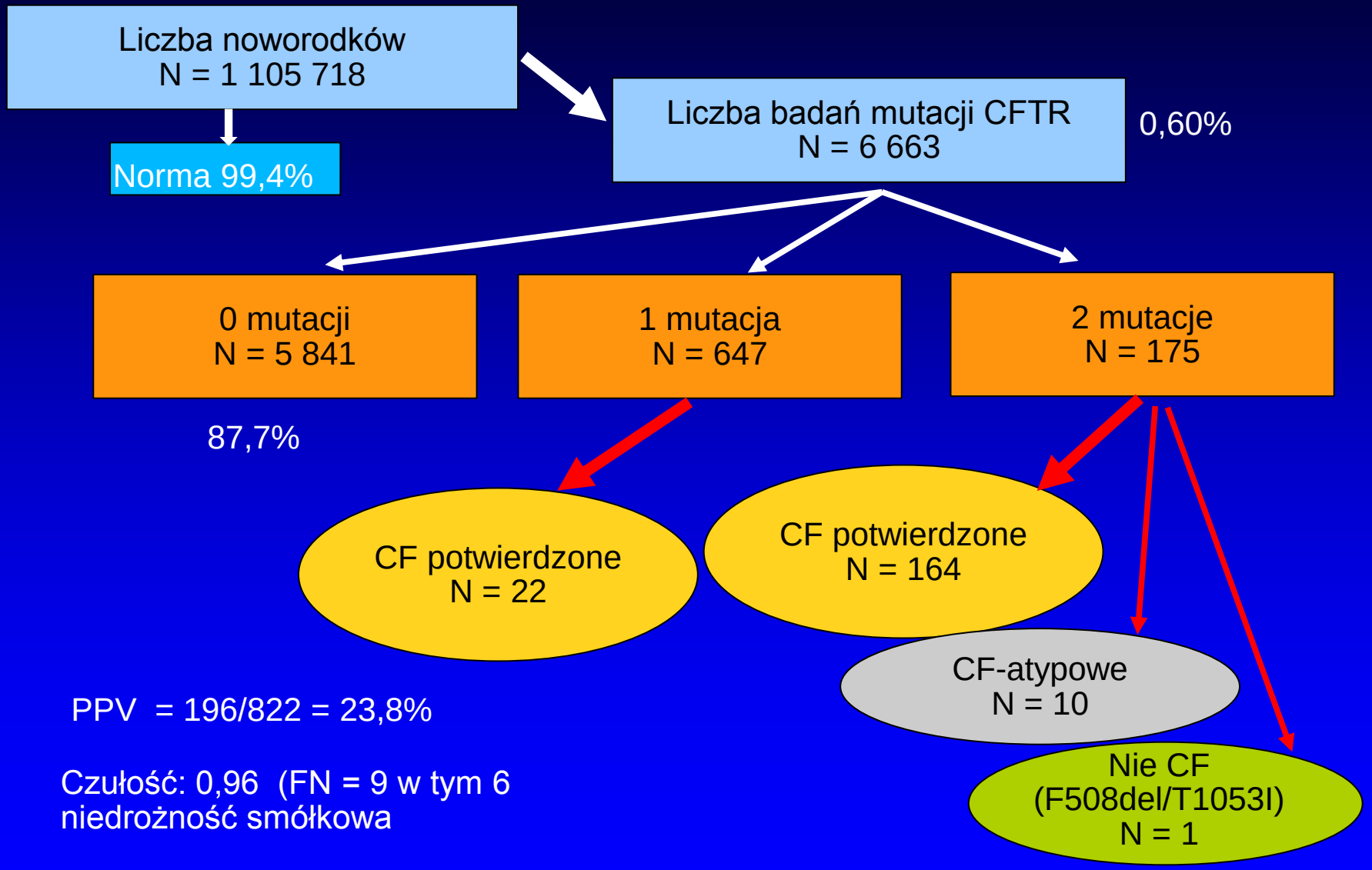
ISHLT • INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION
2017
JHLT. 2017 Oct; 36(10): 1037-1079

Schemat badań przesiewowych noworodków w kierunku mukowiscydozy



Podsumowanie badań przesiewowych w okresie 2006.10.01 - 2010.09.30

1 : 5400



PPV = 196/822 = 23,8%

Czułość: 0,96 (FN = 9 w tym 6 niedrożność smółkowa

Specyficzność : TN/TN+FP = 0,994

M. Ołtarzewski, A. Pęciło, Gniezno 08.11.2012