



# CF-Patiententag 2019

## Neue Therapieoptionen

**Dr. med. Susanne Harner**

Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie  
Mukoviszidose-Zentrum  
Uni-Kinderklinik Regensburg



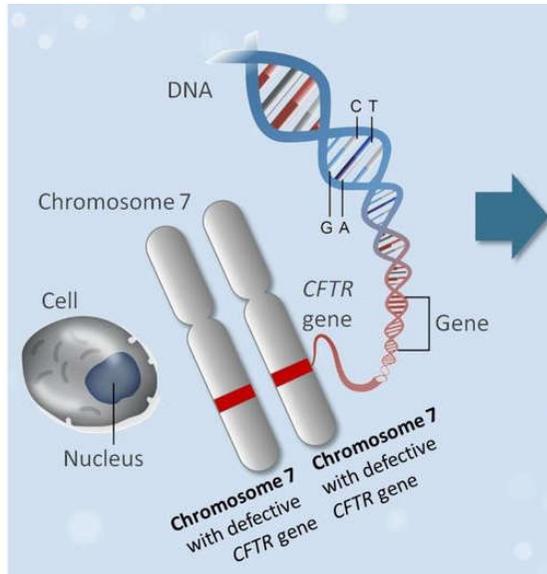
BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



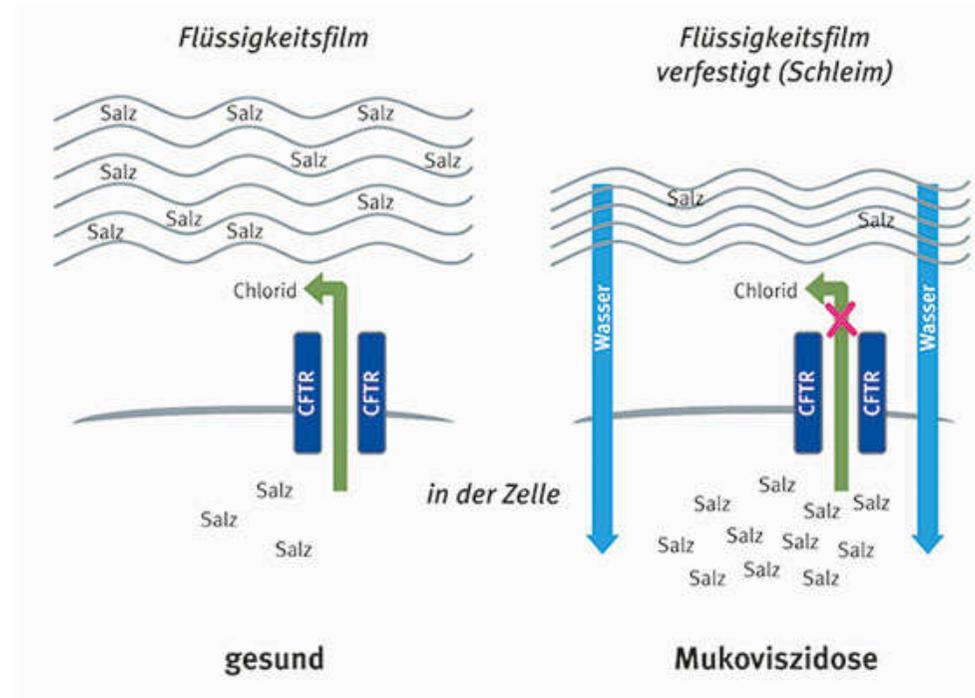
# CF - Pathophysiologie



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



Rowe SM et al. *N Engl J Med* 2005;352:1992–2001; MacDonald KD et al. *Paediatr*  
\*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

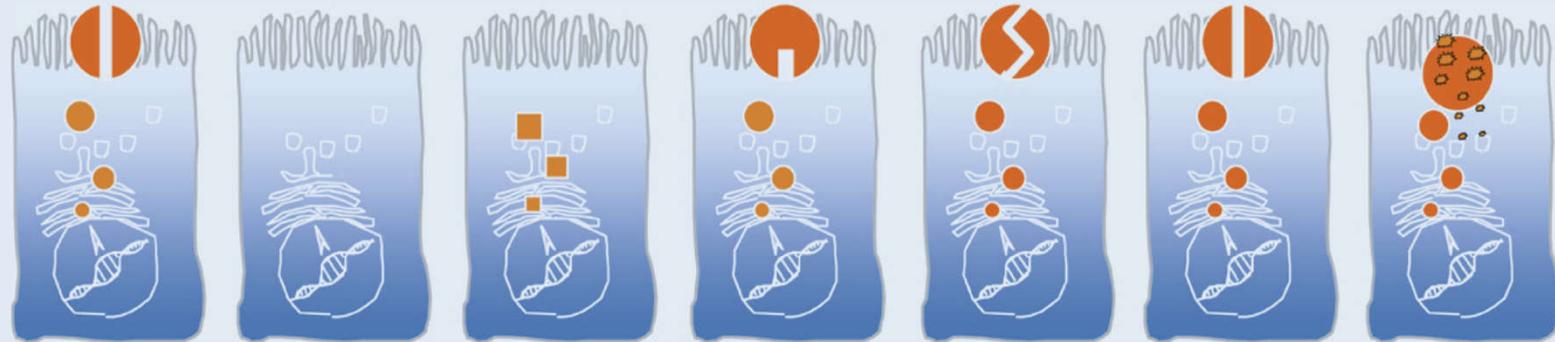


<https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/ursache/#prettyPhoto>

# CF - Mutationen



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



**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*

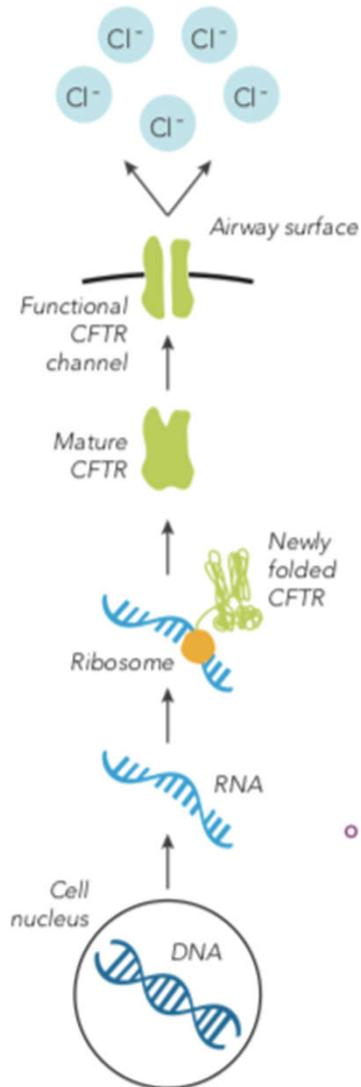
*4279insA*

Van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E 2017

# CF – Potenzielle Therapien



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg

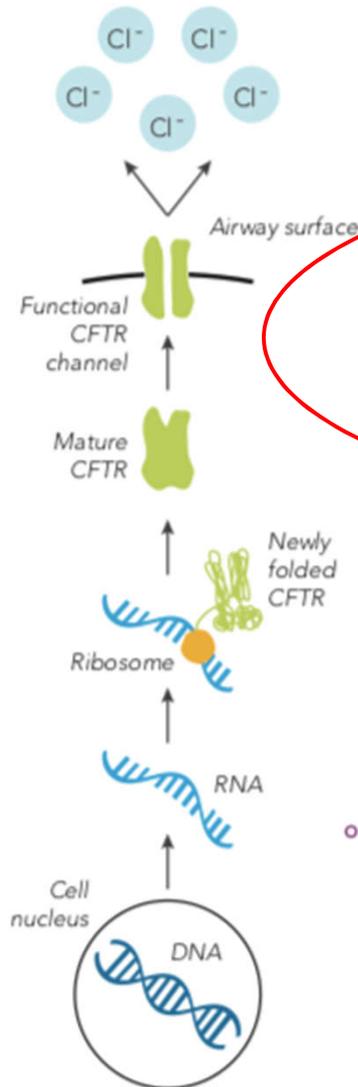


- Potentiatoren (Aktivatoren): vermehrte Öffnung des CFTR-Kanals
- Korrektoren: verbesserte Faltung des CFTR-Proteins: vermehrter Transport zur Zelloberfläche
- Ermöglichen der Bildung eines kompletten Proteins trotz Stopp-Codon
- RNA-Therapie
- DNA-Therapie: Reparatur des zugrundeliegenden genetischen Defekts

# CF – Potenzielle Therapien



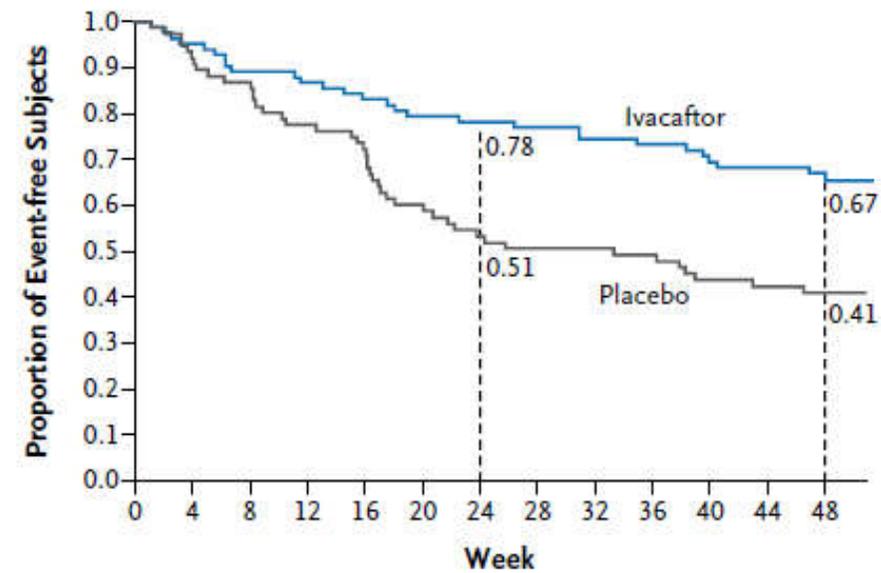
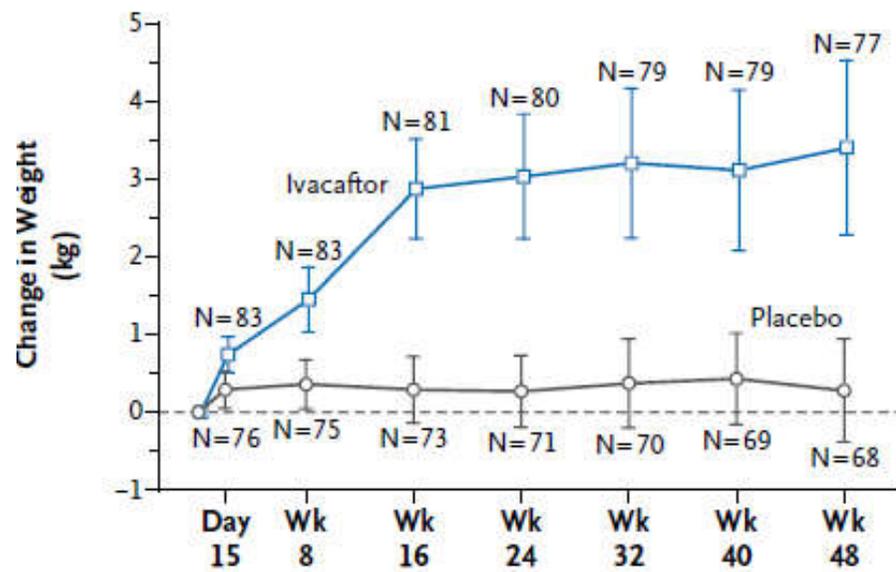
BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



- Potentiatoren (Aktivatoren): vermehrte Öffnung des CFTR-Kanals
- Korrektoren: verbesserte Faltung des CFTR-Proteins: vermehrter Transport zur Zelloberfläche
- Ermöglichen der Bildung eines kompletten Proteins trotz Stopp-Codon
- RNA-Therapie
- DNA-Therapie: Reparatur des zugrundeliegenden genetischen Defekts

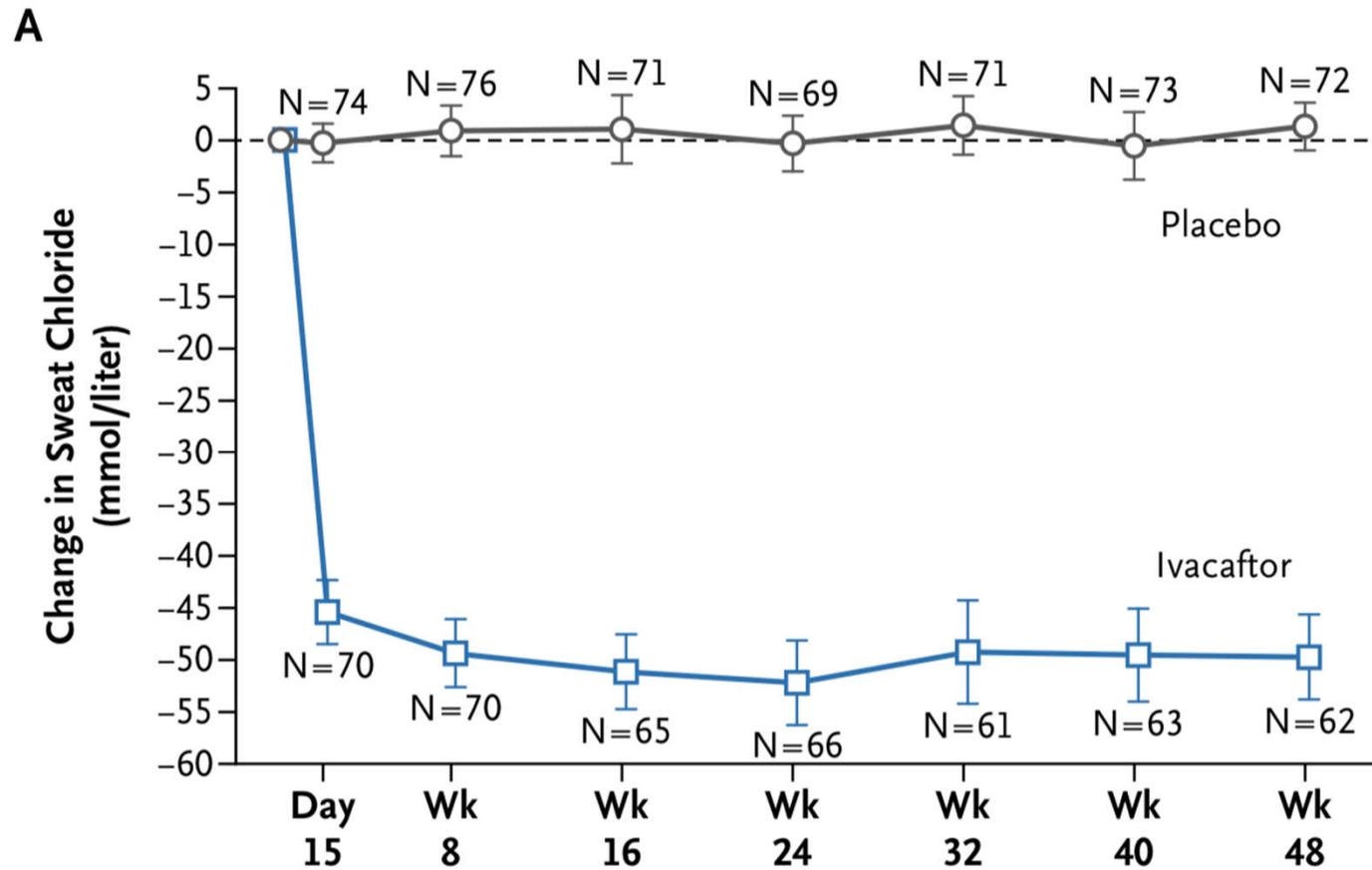


## 1. Kalydeco (Ivacaftor)





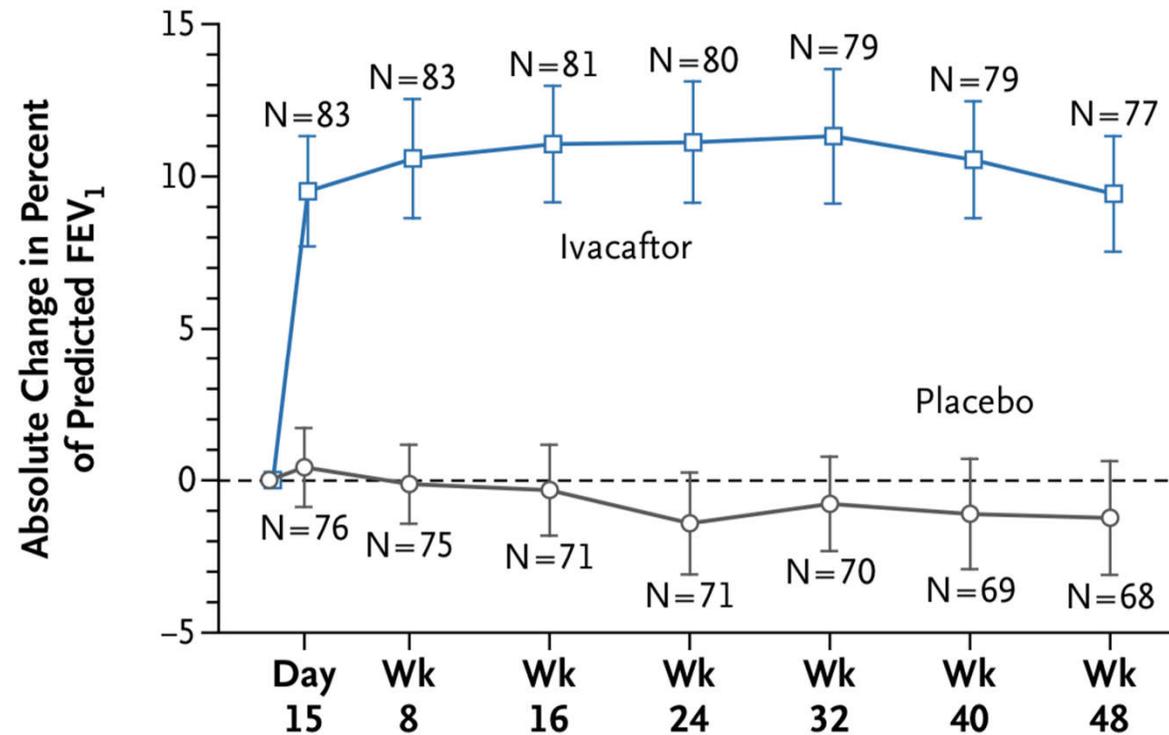
## Zulassungsstudie Ivacaftor





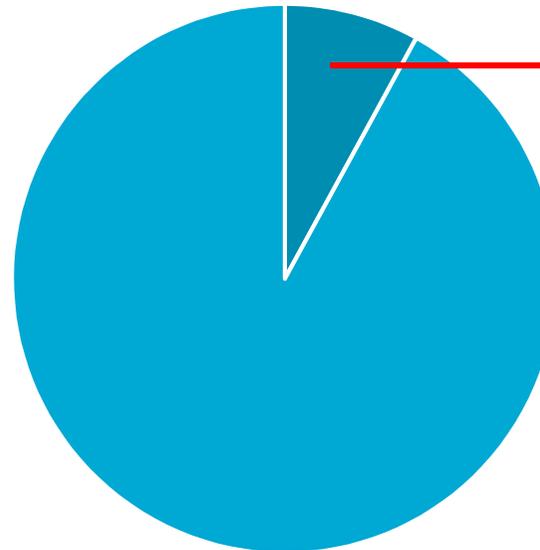
## Zulassungsstudie Ivacaftor

A





## 1. Kalydeco (Ivacaftor)



Anteil der Patienten,  
die mit Kalydeco  
behandelt werden  
könnten



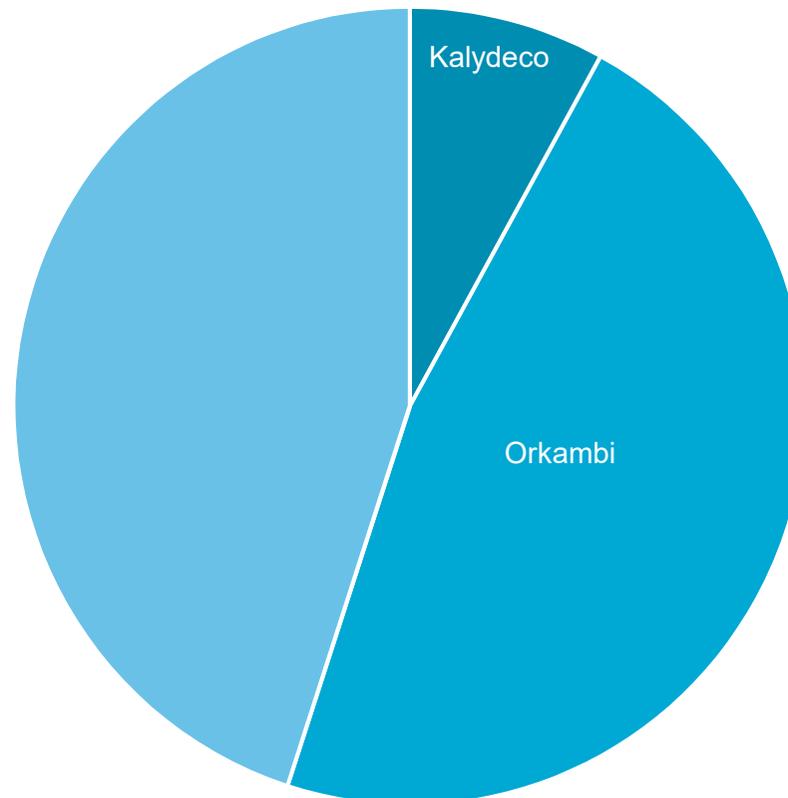
## 1. Kalydeco (Ivacaftor)

## 2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)

- In Deutschland zugelassen für F508del homozygot ab 2 Jahren
- Ergebnisse der Zulassungsstudie
  - Verbesserung der FEV1 um 2-4%
  - Reduktion der Exazerbationen um 39%
  - Teilweise schwere Nebenwirkungen (Atemnot, Anstieg der „Leberwerte“, Linsentrübung)  
*„Zusammenhang mit schweren Leberschäden kann nicht ausgeschlossen werden“*
  - Zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten



1. Kalydeco (Ivacaftor)
2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)





## 1. Kalydeco (Ivacaftor)

## 2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)

## 3. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)

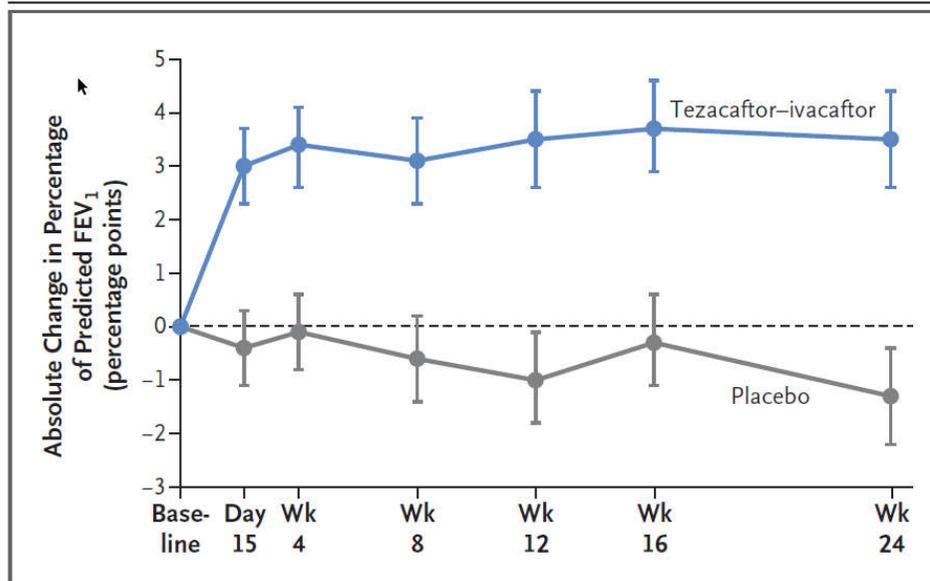
- In Deutschland zugelassen bei F508 del homozygot und F508del heterozygot + Mutationen im CFTR-Gen mit Restfunktion ab 12 Jahren
- Ergebnisse der Zulassungsstudie
  - Verbesserung FEV1 um 4% bzw. 6,8%
  - Reduktion pulmonaler Exazerbationen um 35%
  - Weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z. B. „Pille“)



## Zulassungsstudien Symkevi

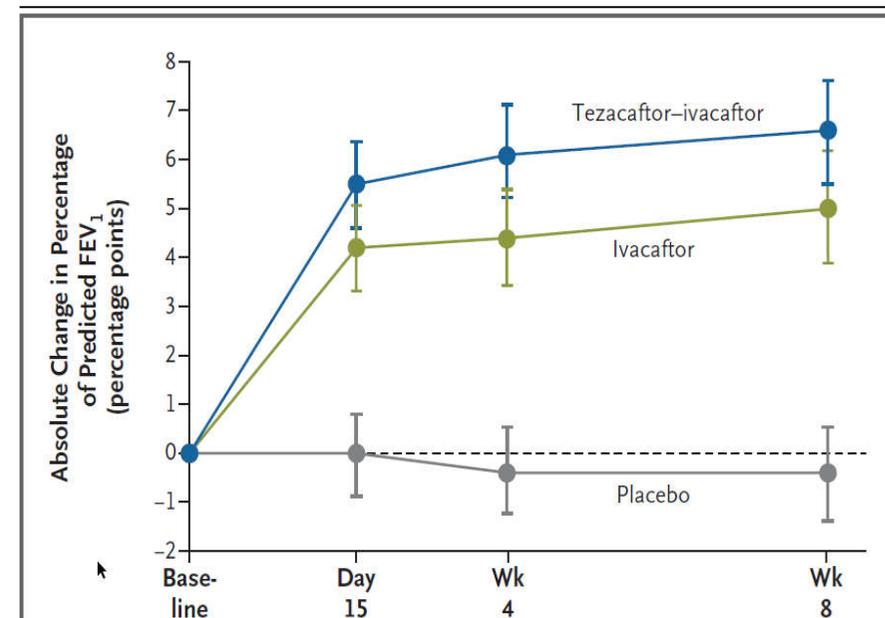
Homozygot

Heterozygot+MF



**Figure 1.** Absolute Change from Baseline in the Percentage of the Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV<sub>1</sub>).

Data are least-squares means, and I bars indicate 95% confidence intervals. The dashed line indicates no change from baseline.



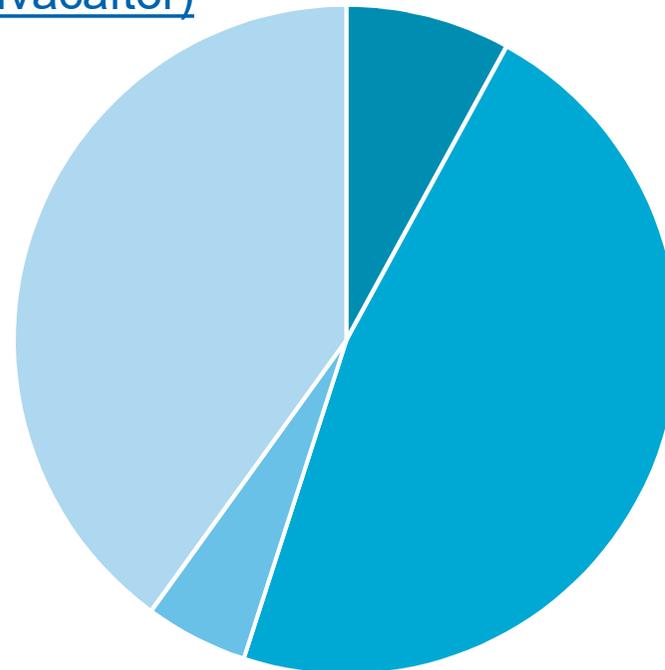
**Figure 1.** Absolute Change from Baseline in the Percentage of Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV<sub>1</sub>) at Each Visit, Full Analysis Data Set.

Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. Taylor-Cousar JL et al NEJM Nov 2017

Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. Rowe SM et al NEJM Nov 2017



1. Kalydeco (Ivacaftor)
2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)
3. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)



■ Kalydeco ■ Orkambi ■ zusätzliche Mutationen Symkevi ■ Rest



1. Kalydeco (Ivacaftor)
2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)
3. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)
4. Triple-Kombination (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)
  - Bisherige Ergebnisse der Phase III-Studie:
    - Verbesserung der FEV1 um 10% bzw. 13,6%
    - Reduktion pulmonaler Exazerbationen um 41%
    - Schweißtest: Verringerung des Chloridgehalts um 42 mmol/l

Quelle: Vertex press release Juni 2019

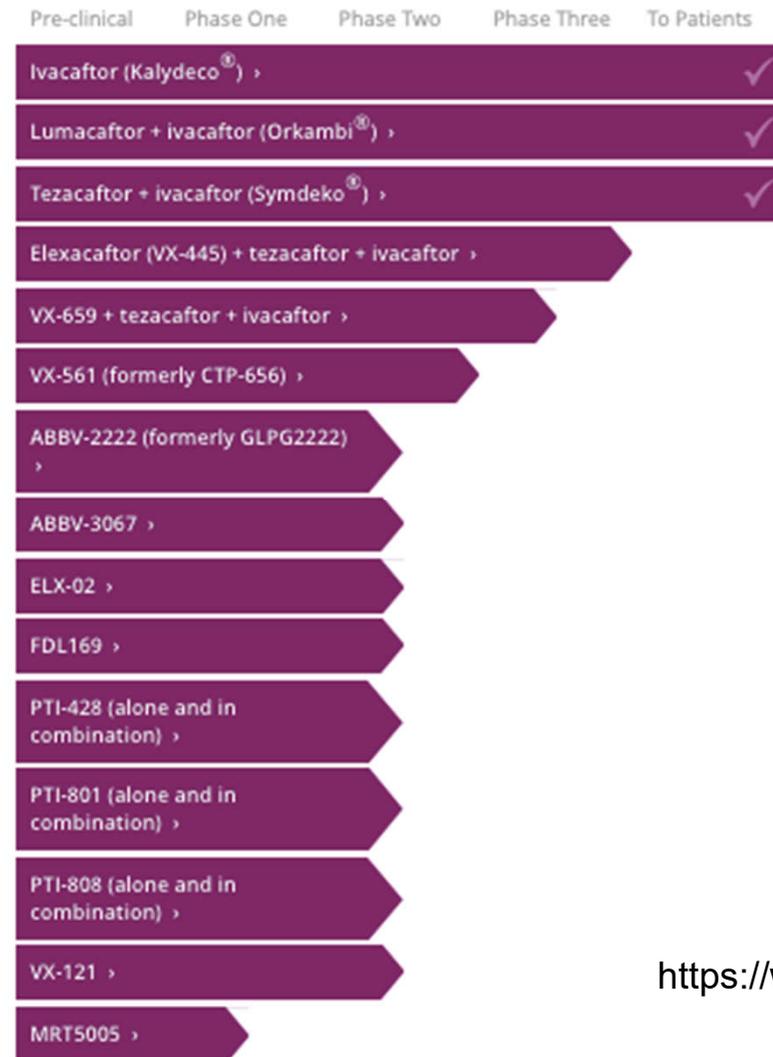
# Therapieoptionen der Zukunft



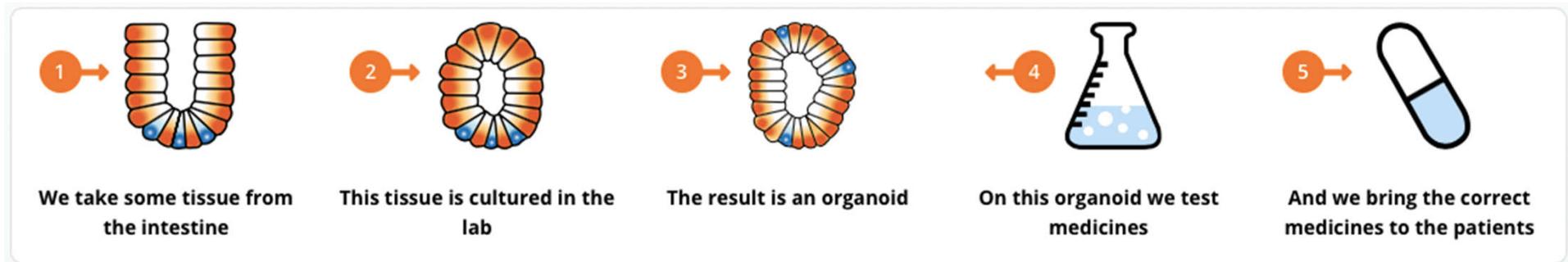
BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



## Restore CFTR Function | [Learn more >](#)



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



- **Voraussetzungen für eine Studienteilnahme:**

- seltene genetische Variante (Mutation) der Mukoviszidose
- 18 Jahre oder älter
- keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen
- keine Lungentransplantation
- Schweißchlorid > 60 mmol/l

[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/klinische\\_studien/HIT-CF\\_Informationenblatt.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/klinische_studien/HIT-CF_Informationenblatt.pdf)

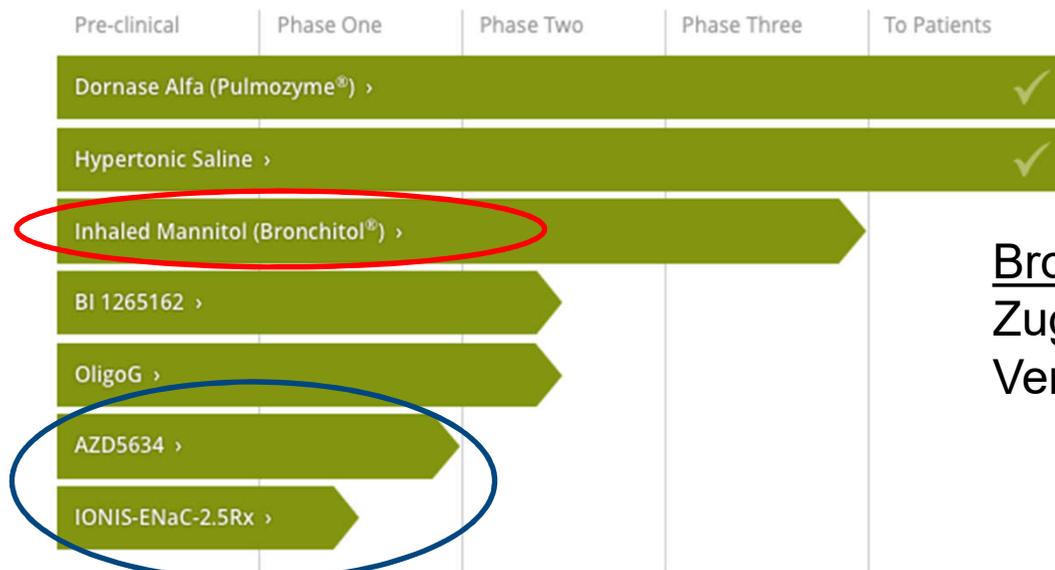
# Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



## Mucociliary Clearance [Learn more >](#)



### Bronchitol

Zugelassen in Deutschland ab 18 Jahre  
Verbesserung der FEV1 um 2-3%

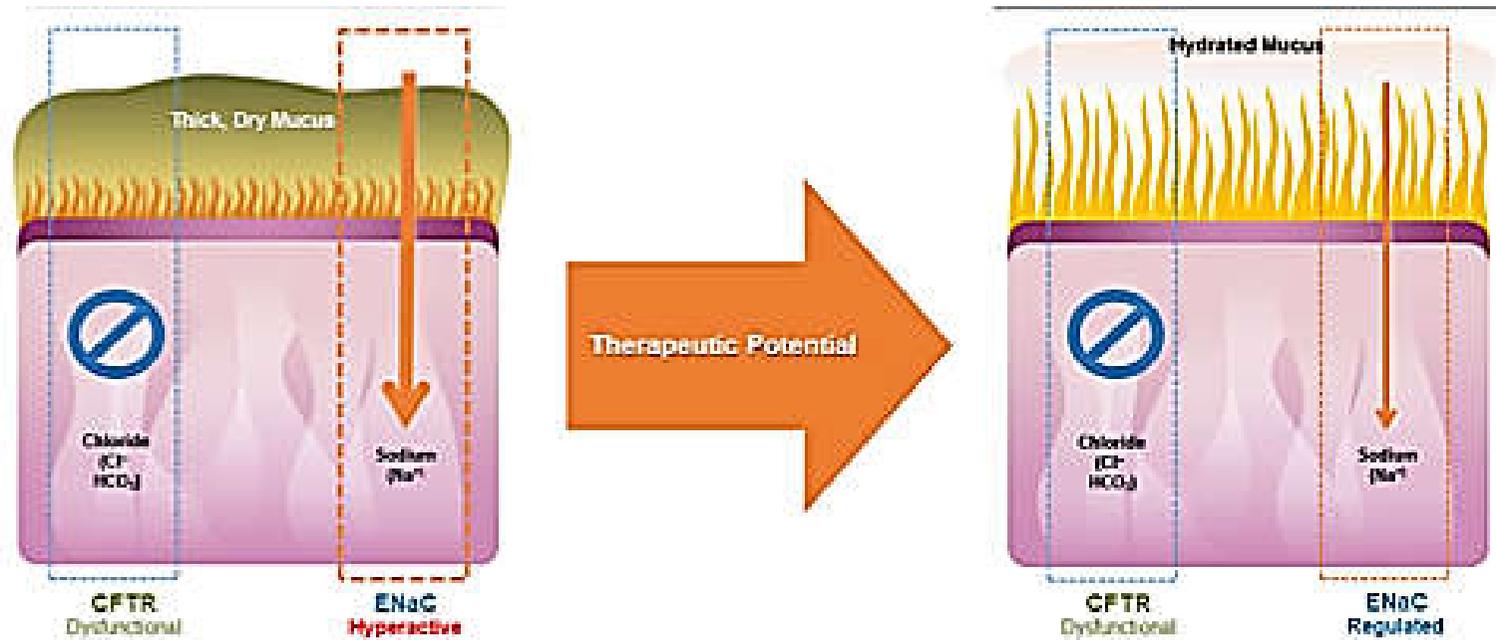
Natrium-Kanal-Blocker

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

# ENaC-Inhibitor



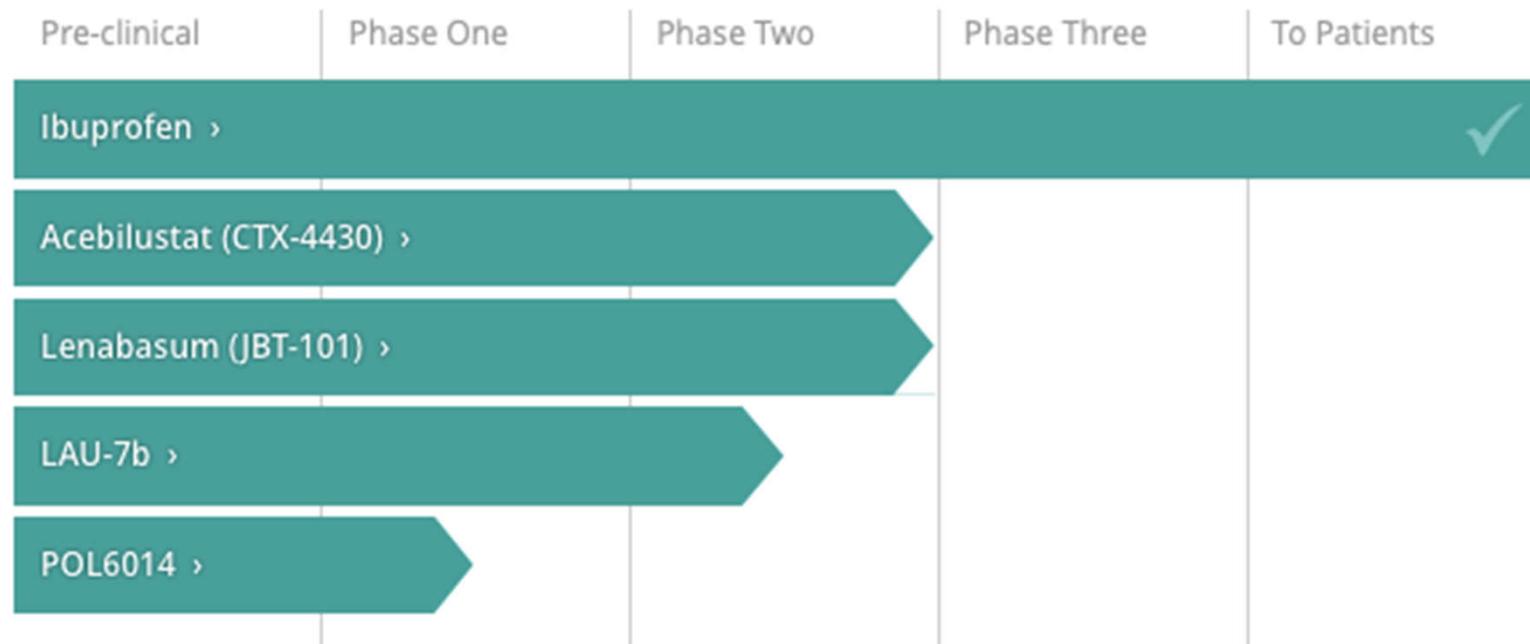
BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



<https://www.dcfh.de>



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



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

# Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



## Anti-Infective [Learn more >](#)



### Quinsair:

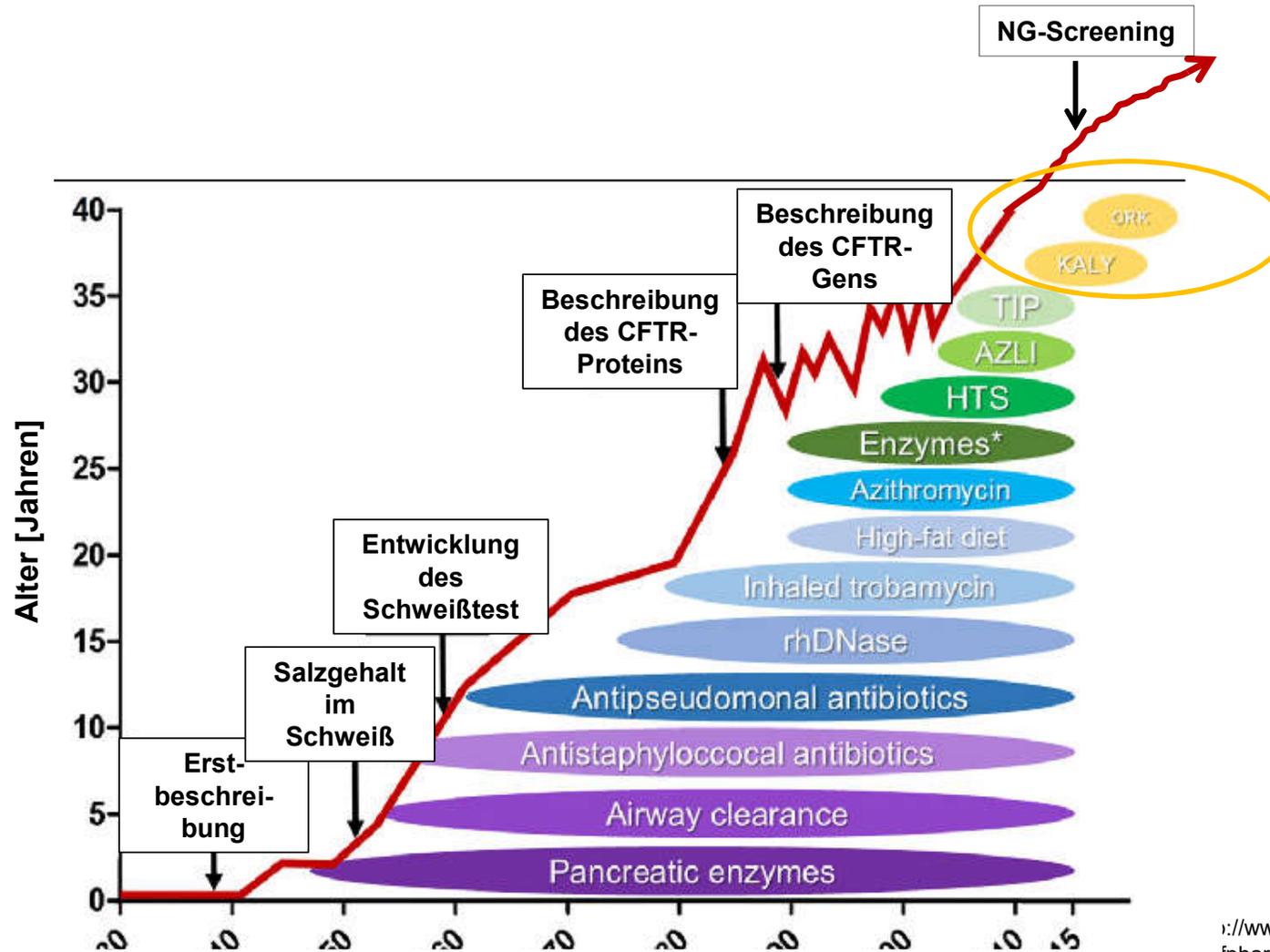
In Deutschland zugelassen für erwachsene Patienten mit chronischer Pseudomonas aeruginosa Infektion

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

# Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



[http://www.frontiersin.org/files/Articles/2109/fphar-07-00275-HTML/image\\_m/fphar-00275-g005.jpg](http://www.frontiersin.org/files/Articles/2109/fphar-07-00275-HTML/image_m/fphar-00275-g005.jpg)



VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT

**Krankenhaus Barmherzige Brüder**

**Klinik St. Hedwig**

Steinmetzstraße 1-3

93049 Regensburg

Tel. 0941 369-5129

[www.barmherzige-regensburg.de](http://www.barmherzige-regensburg.de)



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg





## *Mutationen im CFTR-Gen mit Restfunktion (Zulassung Symkevi):*

- *P67L*
- *R117C*
- *L206W*
- *R352Q*
- *A455E*
- *D579G*
- *711+3A→G*
- *S945L*
- *S977F*
- *R1070W*
- *D1152H*
- *2789+5G→A*
- *3272-26A→G*
- *849+10kbC→T*



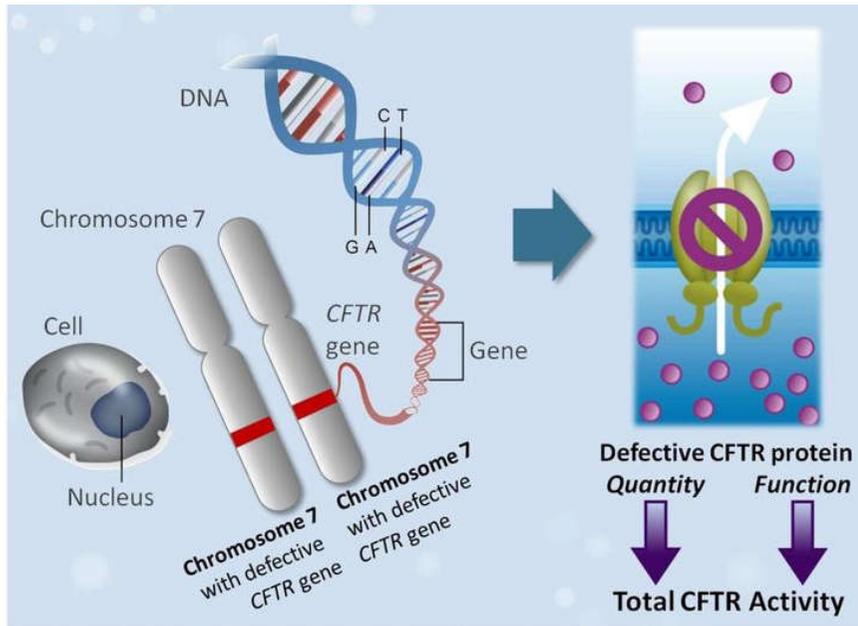
## 1. Kalydeco (Ivacaftor):

- In Deutschland zugelassen für G551D und 9 weitere Mutationen
- Ergebnisse der Zulassungsstudie:
  - Verbesserung der FEV1 um 10%
  - 55% weniger pulmonale Exazerbationen
  - 2,7 kg Gewichtszunahme
  - Schweißtest: Verringerung des Chloridgehalts um 48 mmol/l

# CF - Pathophysiologie



BARMHERZIGE BRÜDER  
Klinik St. Hedwig  
Regensburg



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

\*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

