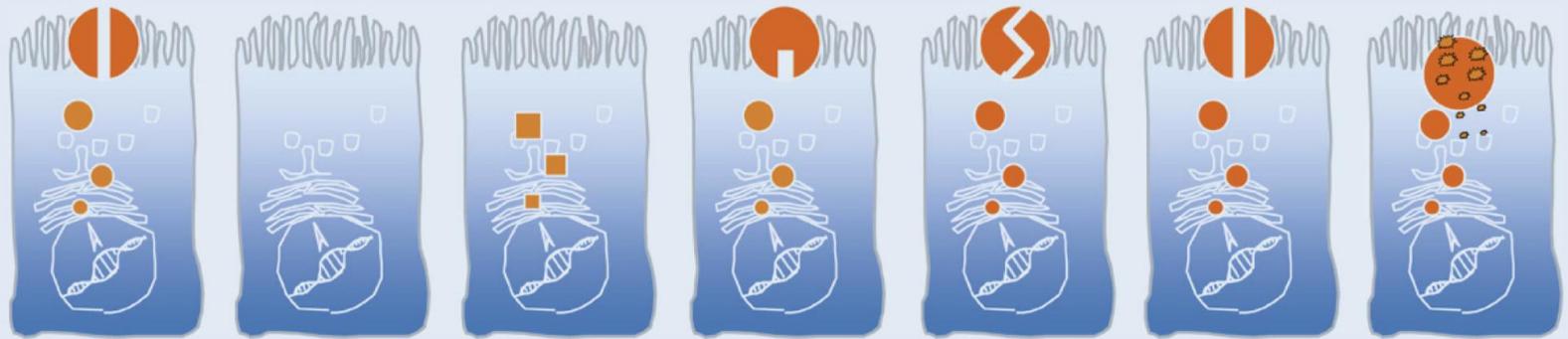


# NEUE THERAPIEOPTIONEN

Dr.med. Susanne Nährig  
Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Med. Klinik V, LMU  
[susanne.naehrig@med.uni-muenchen.de](mailto: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**

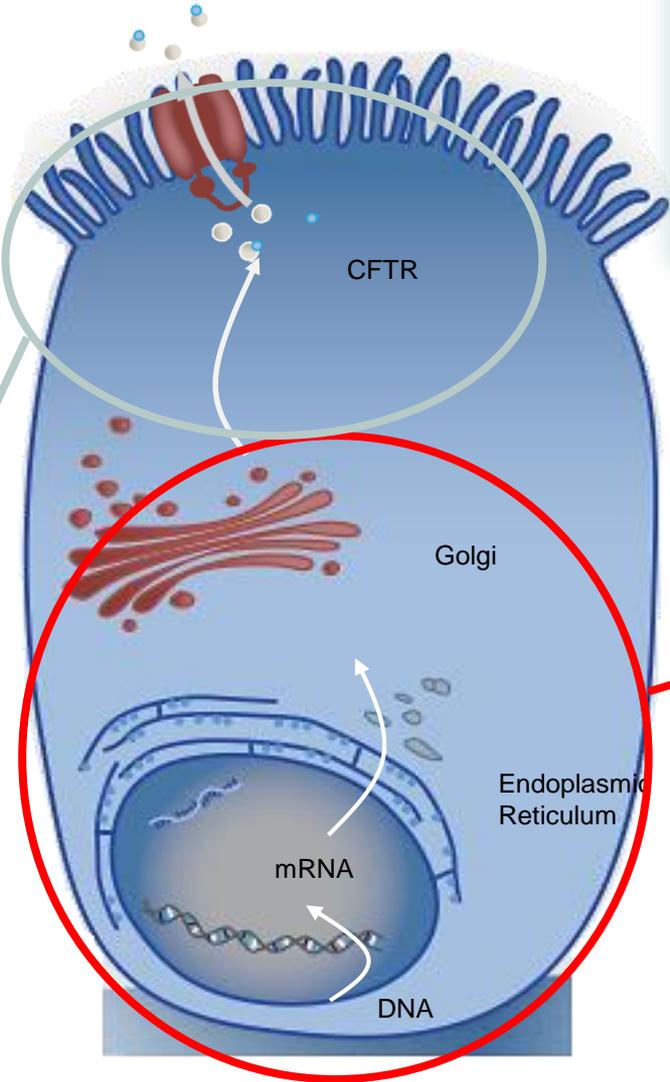
„Korrektoren“  
(Correctors)  
z.B. **Lumacaftor**  
**Tezacaftor**  
**VX445, VX659**

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

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

**G551D**  
**R117H**

**Delta F508**



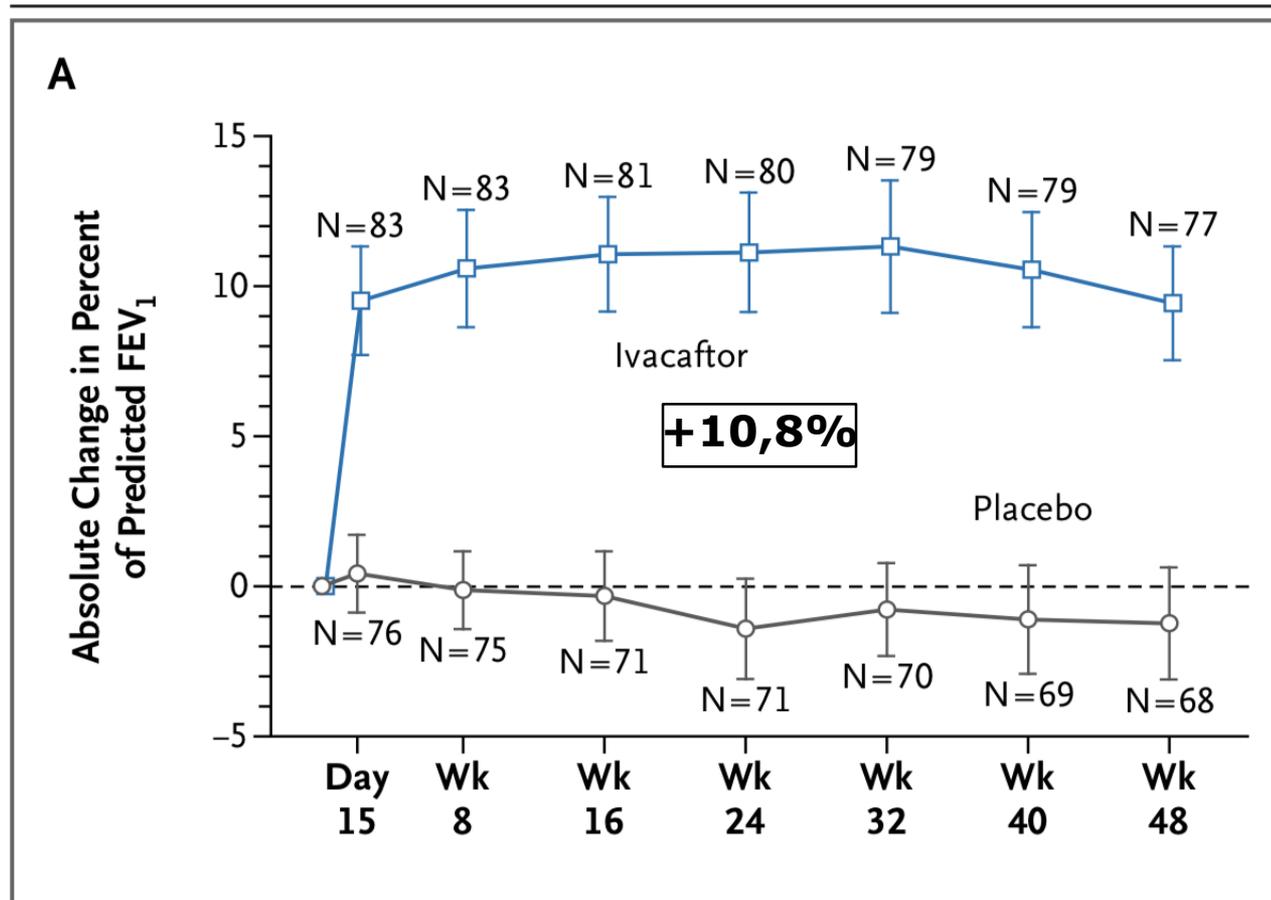
# AKTUELLER STAND DER SPEZIFISCHEN THERAPIE (03/2019)

## 1. Kalydeco (Ivacaftor):

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

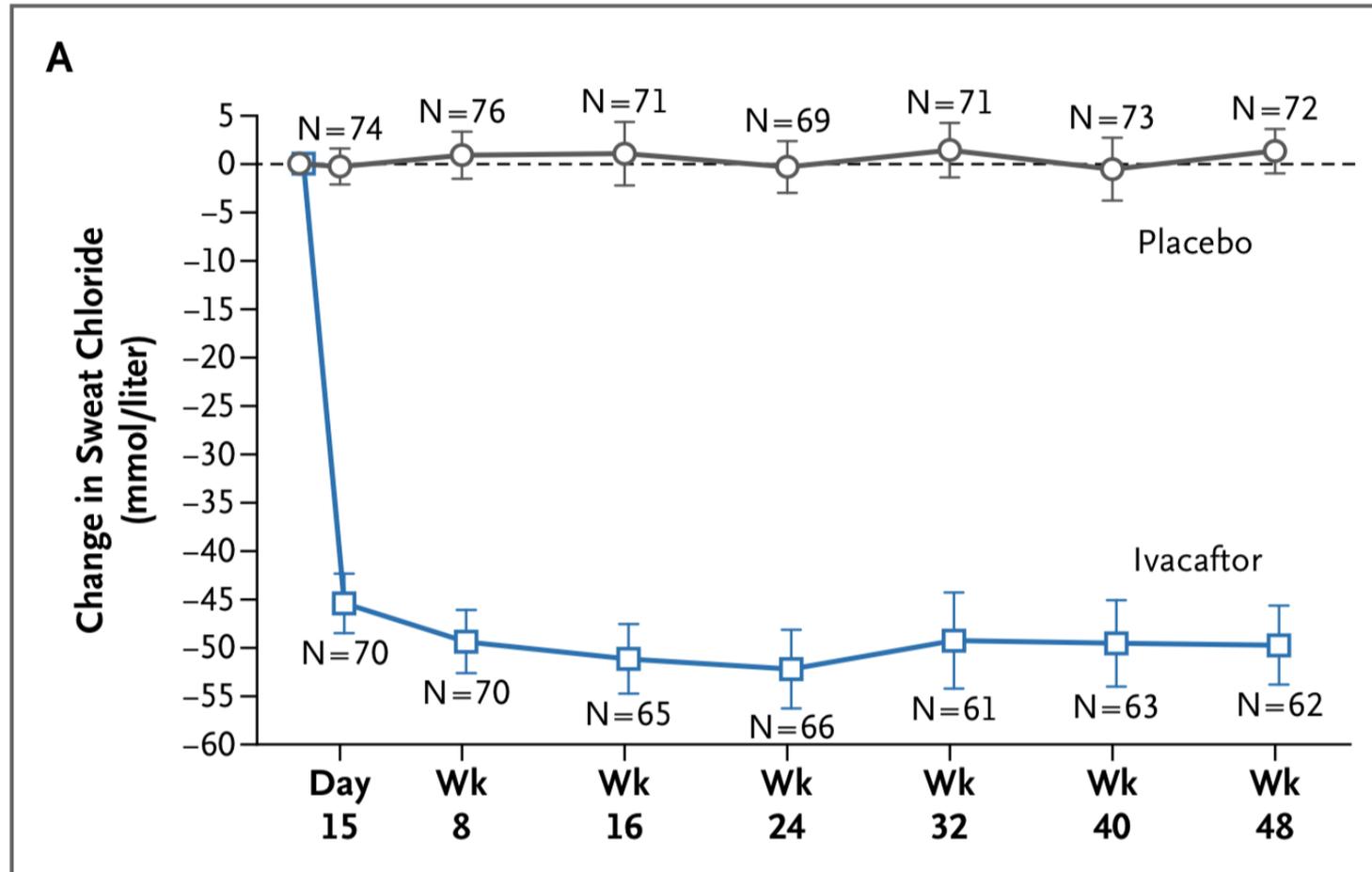


# ZULASSUNGSSTUDIE IVACAFTOR



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

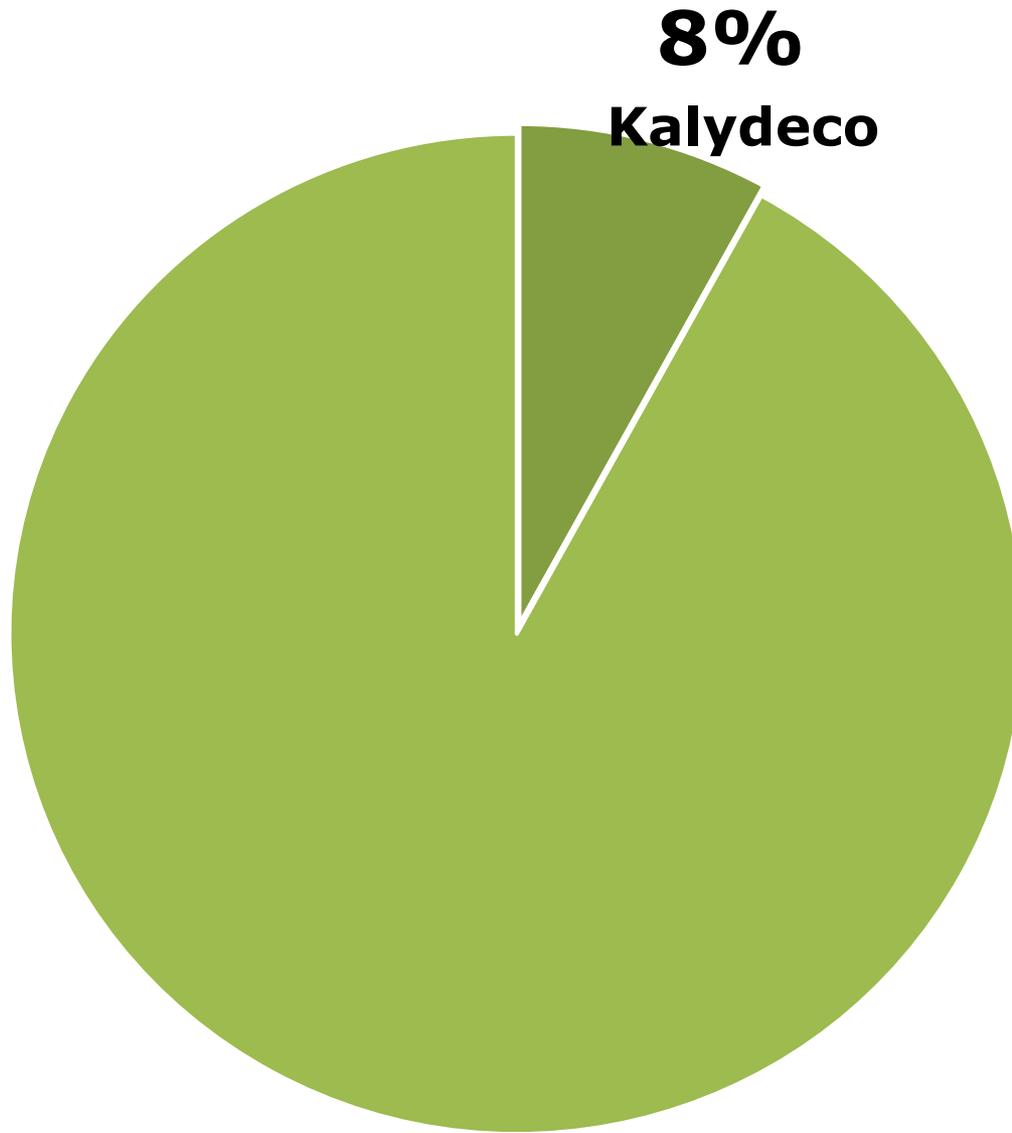
### **R347H**

R352Q

### **R74W**

S945L

S977F



# AKTUELLER STAND DER SPEZIFISCHEN THERAPIE (03/2019)

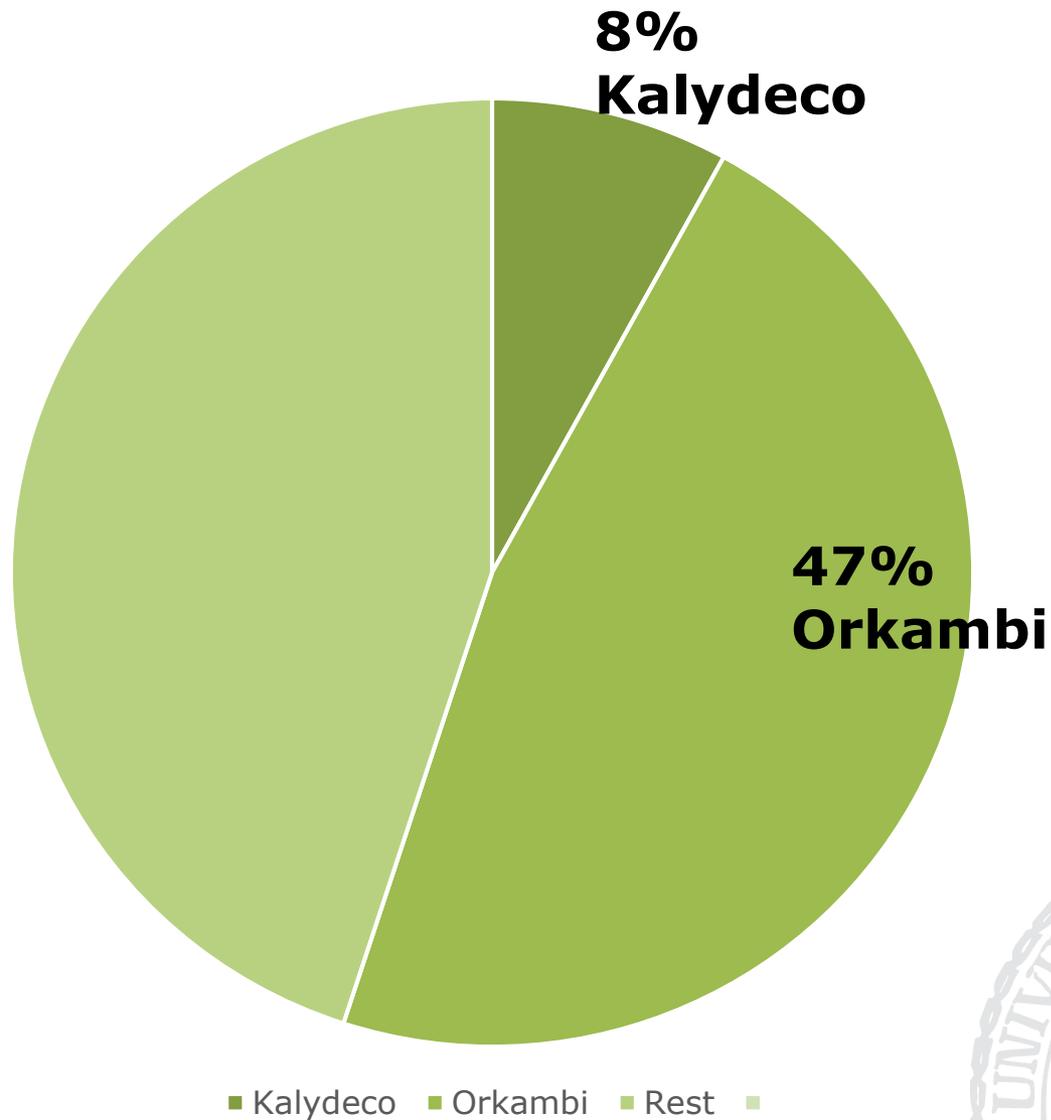
## 1. Kalydeco (Ivacaftor):

- 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

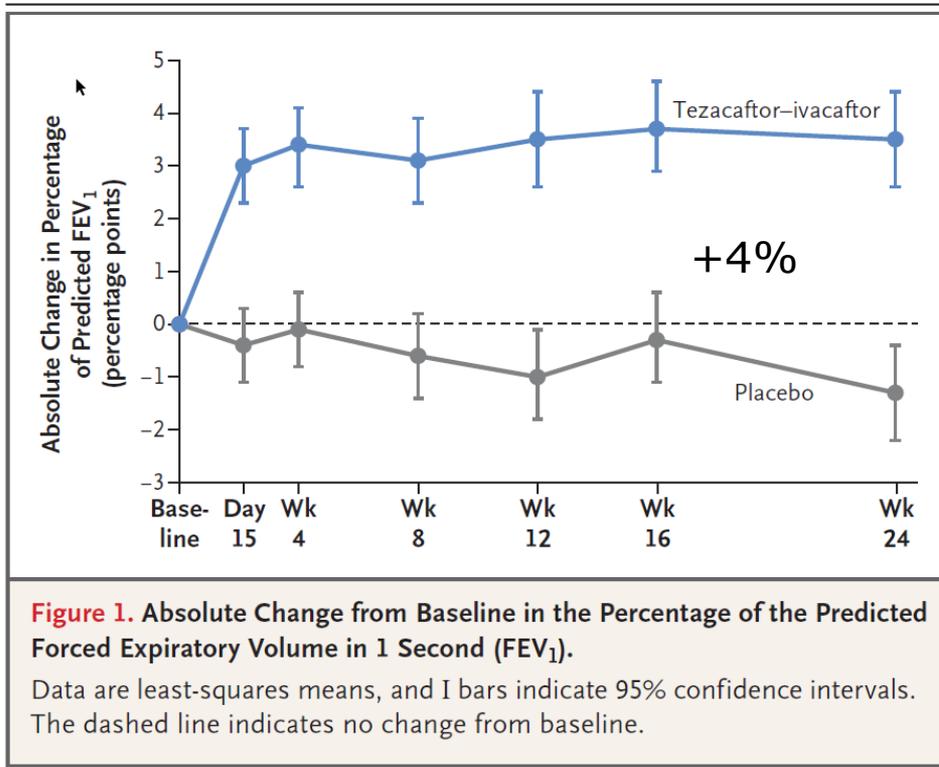
## 3. Symkevi (Tezacaftor + Ivacaftor):

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



# ZULASSUNGSSTUDIEN TEZACAFTOR/IVACAFTOR

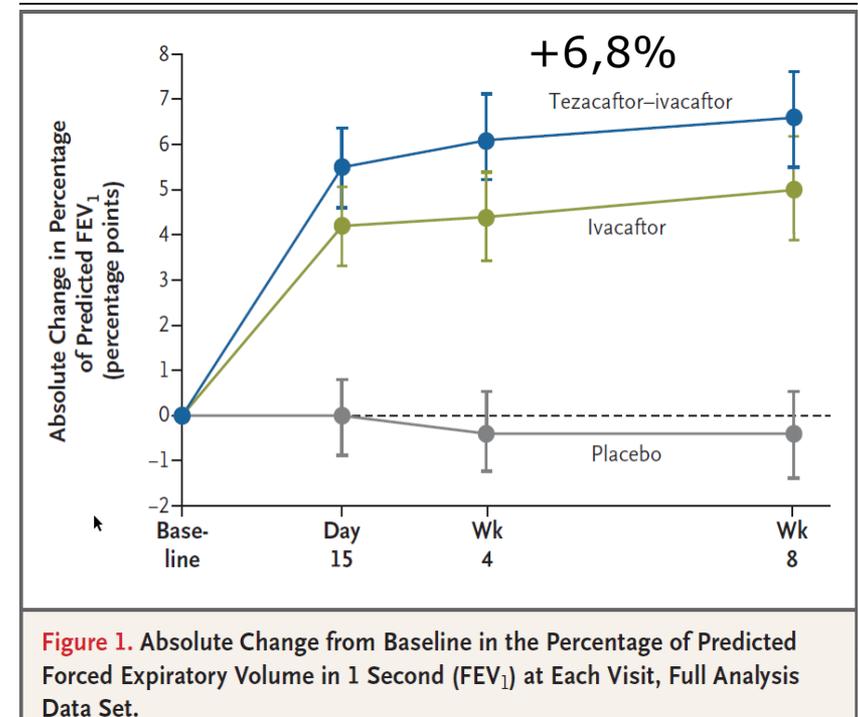
Tezacaftor 100 mg qd + Ivacaftor 150 mg q12h



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

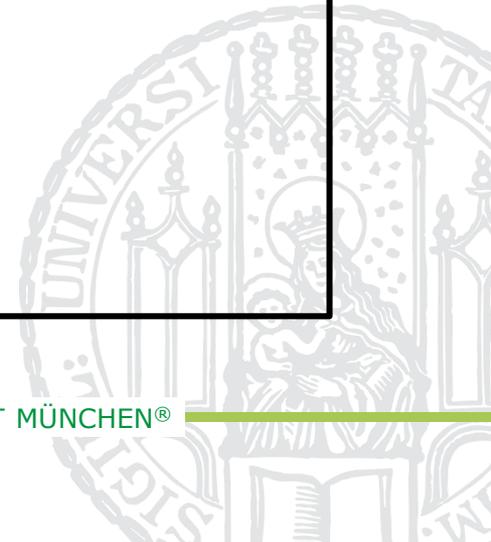
F1074L

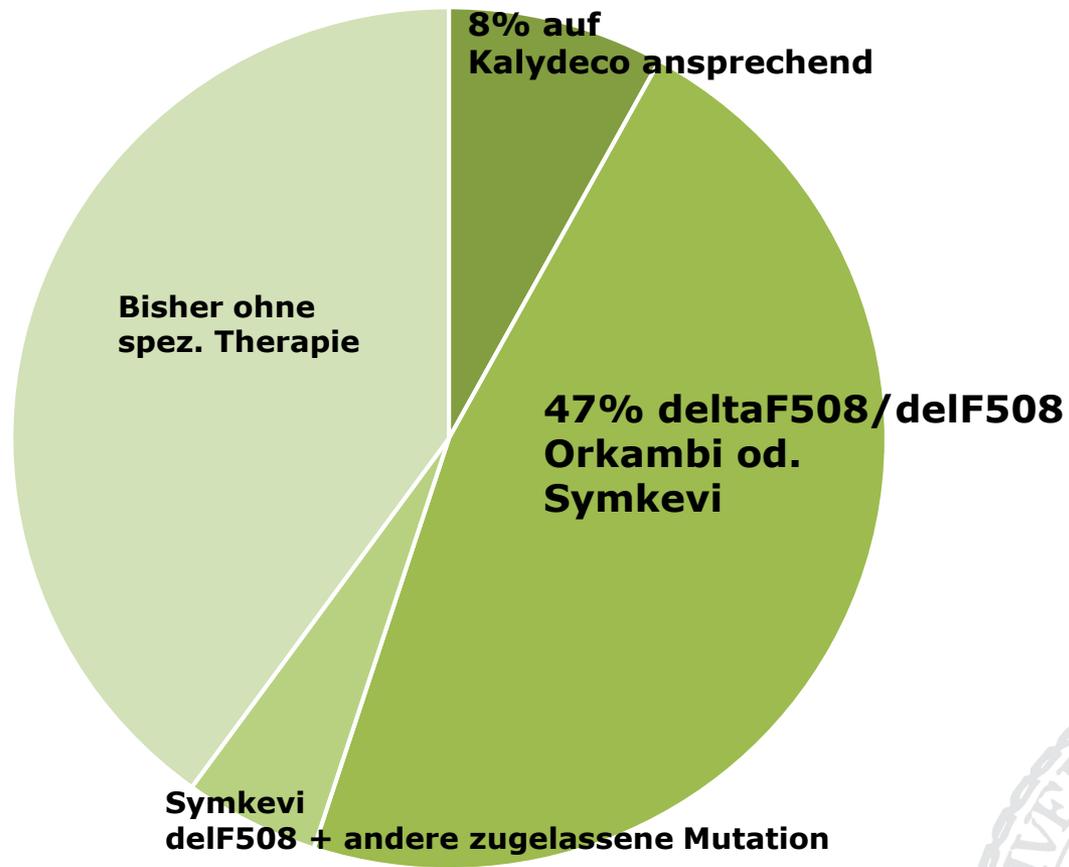
K1060T

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):

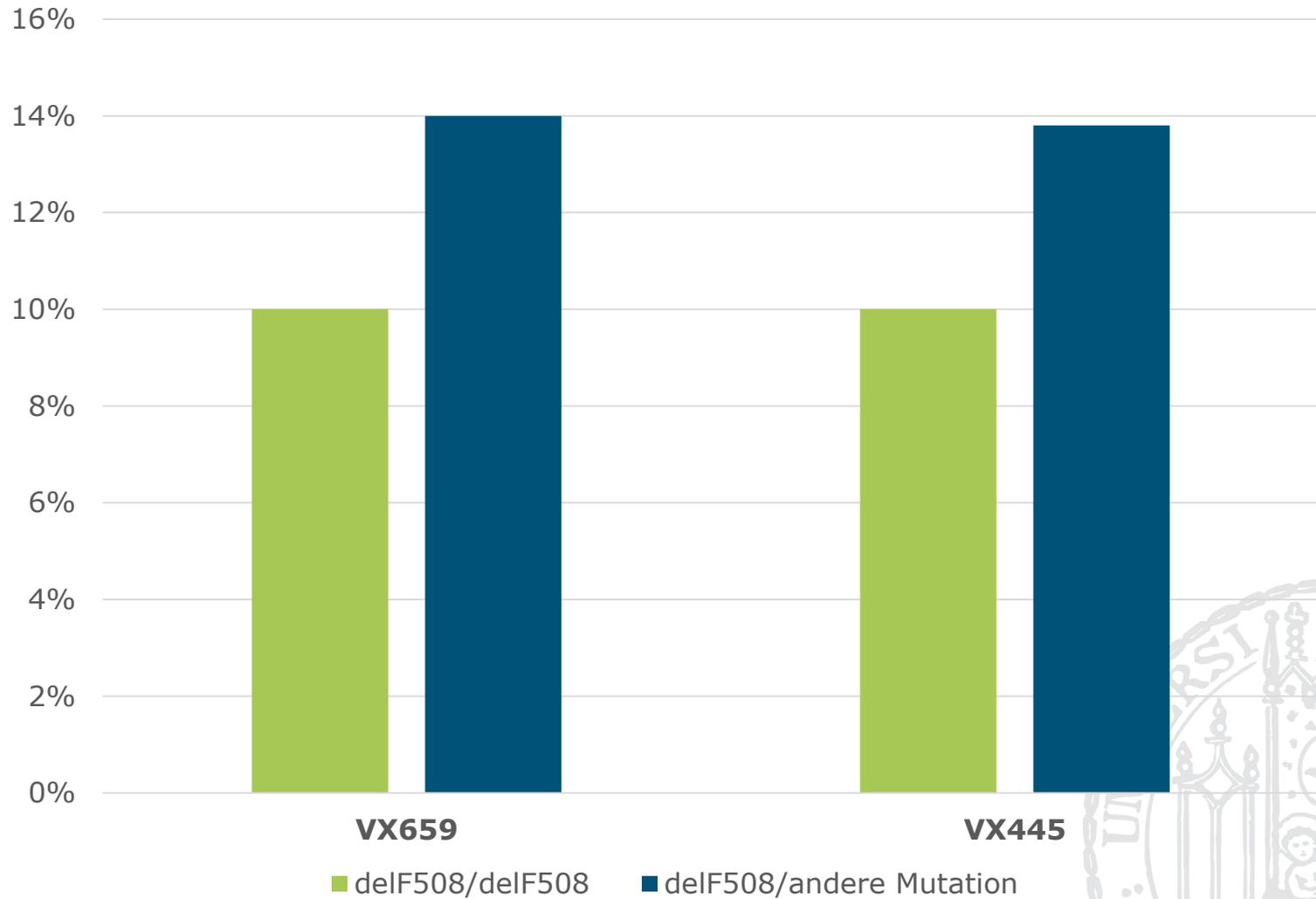
- Zugelassen in USA seit 02/2018 als Symdeko
- Zulassung in D seit 11/2018

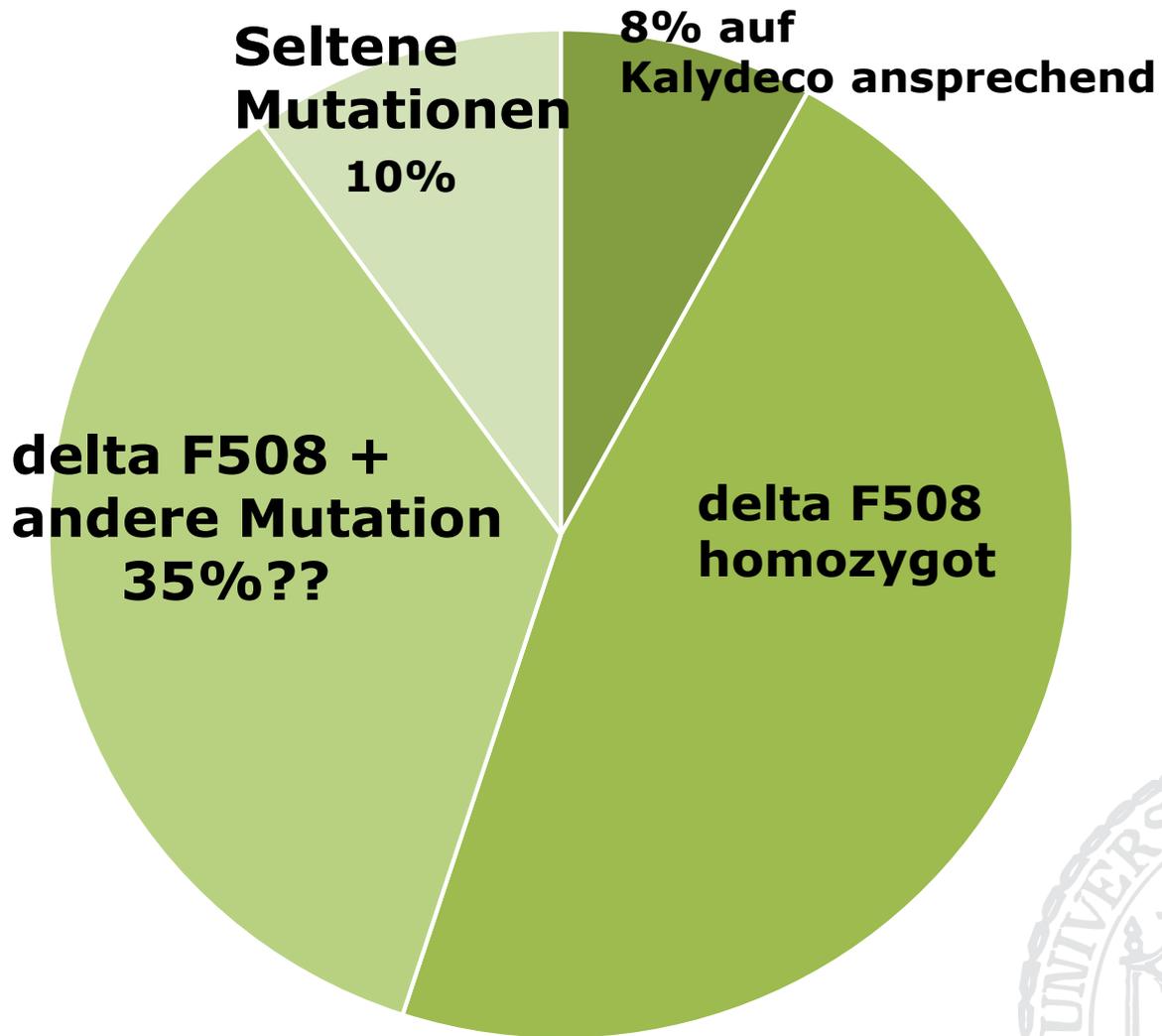
## 4. Next Generation oder Triple Combination:

- **aktuell Phase III-Studien**



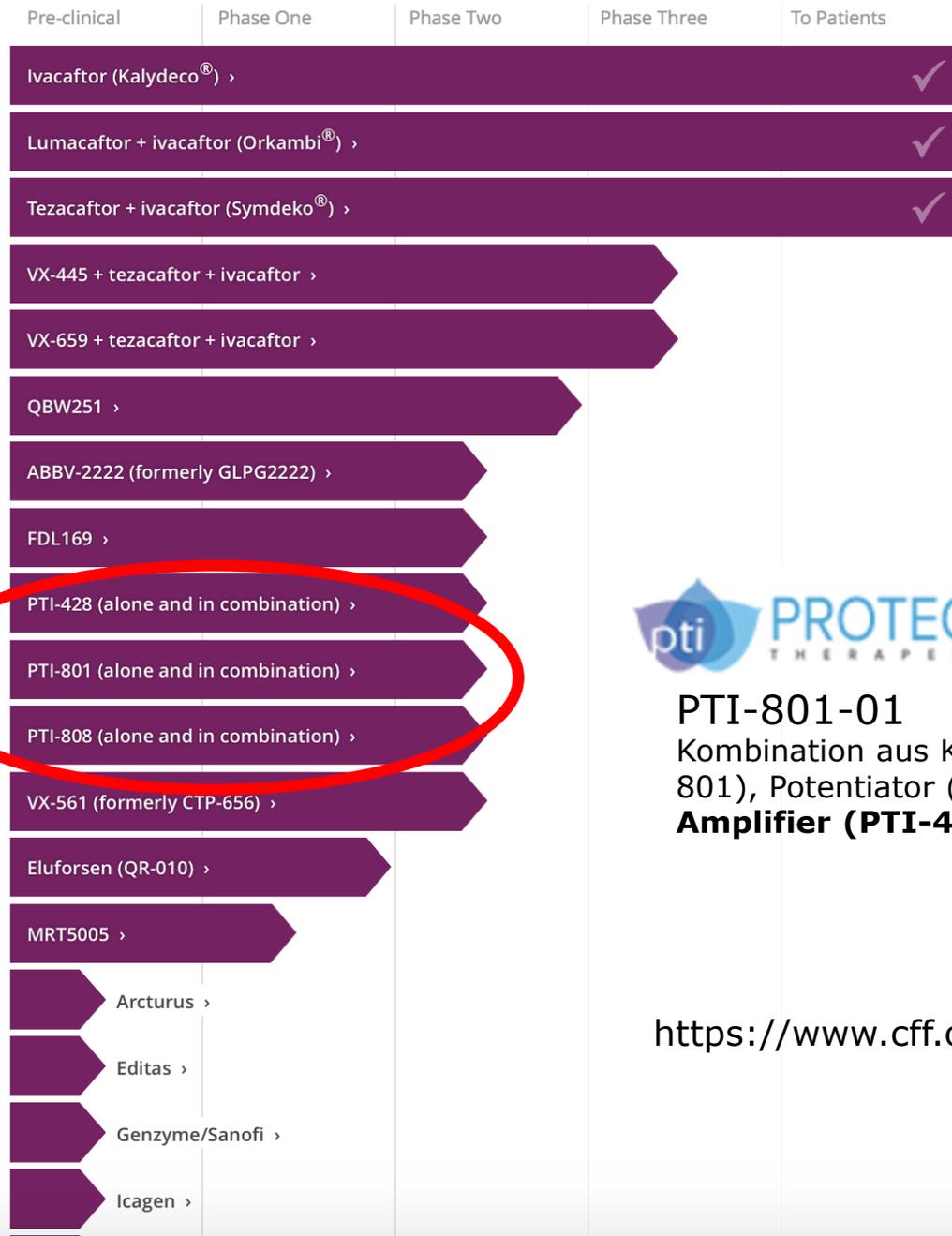
# Triple Therapie Phase III-Studien 4 Wochen Ergebnisse





# Drug Development Pipeline

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

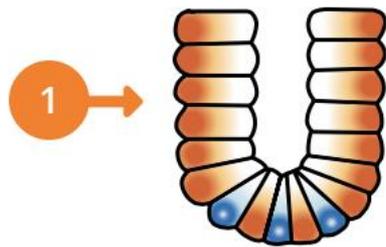


### PTI-801-01

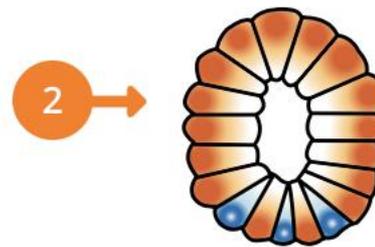
Kombination aus Korrektor (PTI-801), Potentiator (PTI-808) und **Amplifier (PTI-428)**

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

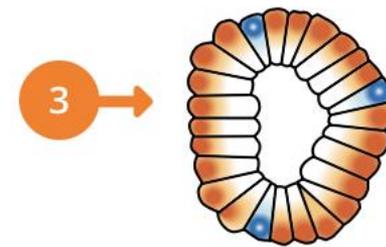
# FORSCHUNG FÜR SELTENE MUTATIONEN



1 →  
We take some tissue from the intestine



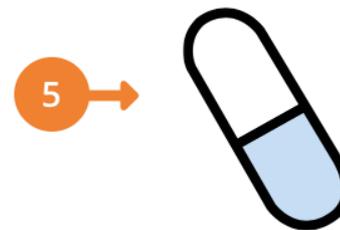
2 →  
This tissue is cultured in the lab



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](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/klinische_studien/HIT-CF_Informationenblatt.pdf)**



# FORSCHUNG FÜR SELTENE MUTATIONEN

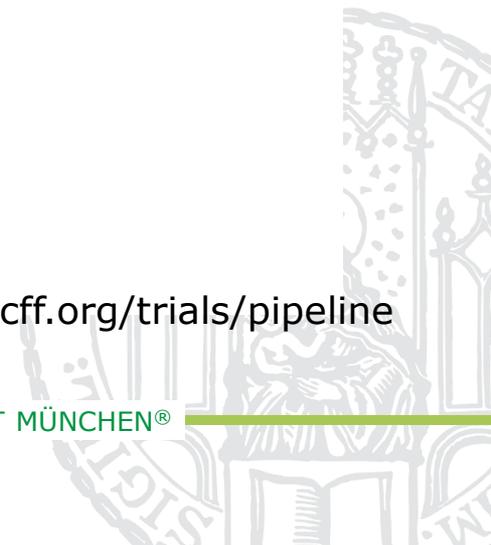
- Herstellung von mRNA-Abschnitten
  - z.b. SpliSense Jerusalem
  - z.B. Theratyping (CFF Therapeutics Lab)
- Gentherapie



# 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 >](#)

Pre-clinical

Phase One

Phase Two

Phase Three

To Patients

Ibuprofen >



Acebilustat (CTX-4430) >

Lenabasum (JBT-101) >

LAU-7b >

POL6014 >



FEV1 >40% und <100%  
2-3 Exacerbationen mit iv-Therapie oder  
mind 1 iv-Therapie und 1 orales Antibiotikum

<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>

