

Ti ricordiamo che questo materiale  
è di proprietà dell'Autore.  
Come partecipante al  
**XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI**  
questo materiale ti è fornito da SIMRI  
per esclusivo uso personale concesso  
dall'Autore



**SIMRI**  
società italiana per le malattie  
respiratorie infantili

**XXVIII CONGRESSO  
NAZIONALE SIMRI**  
*Il respiro: scienza e terapia per la salute del bambino*



**Torino, 10-12 ottobre 2024**

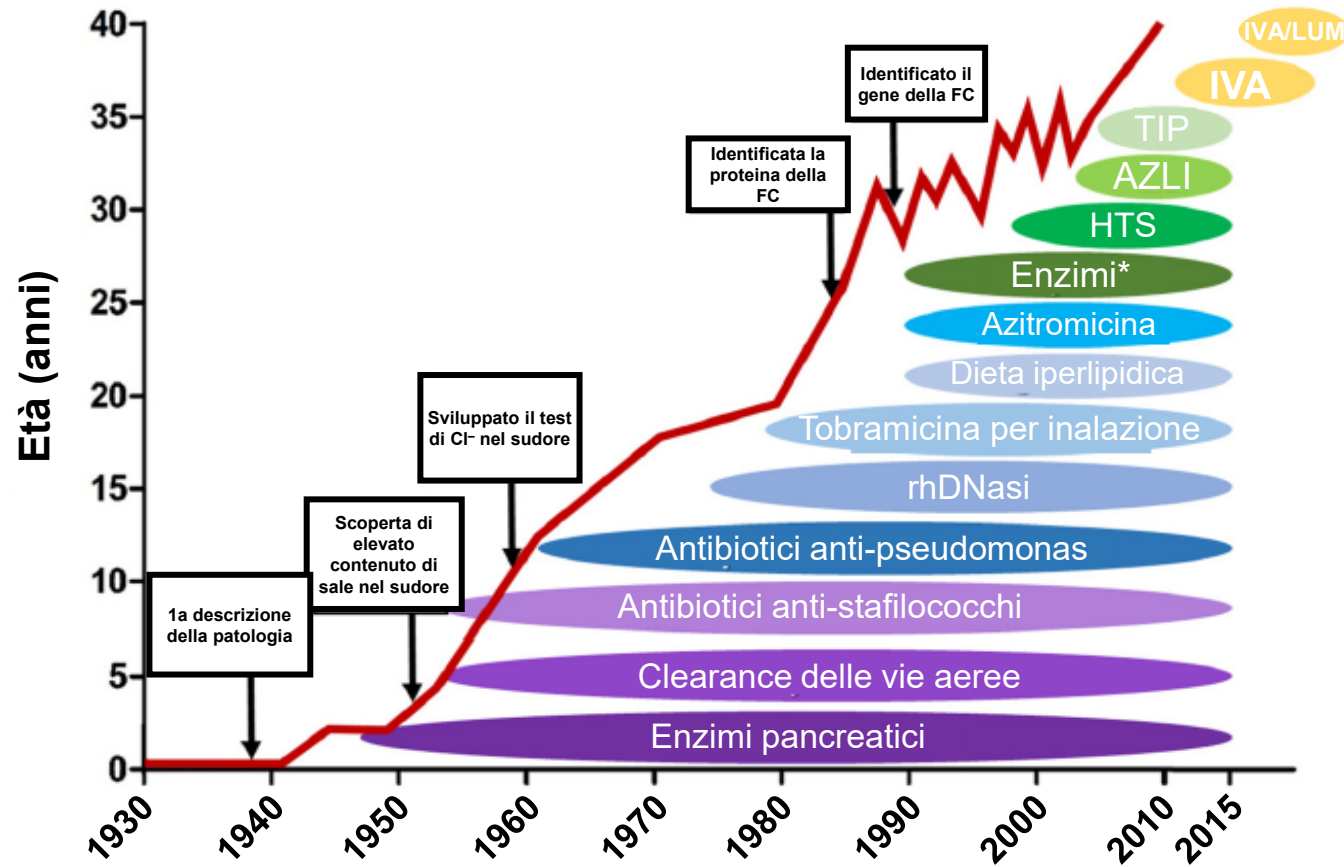
## **Fibrosi Cistica: le nuove terapie**

*Ugo Pradal*

UO Pediatria

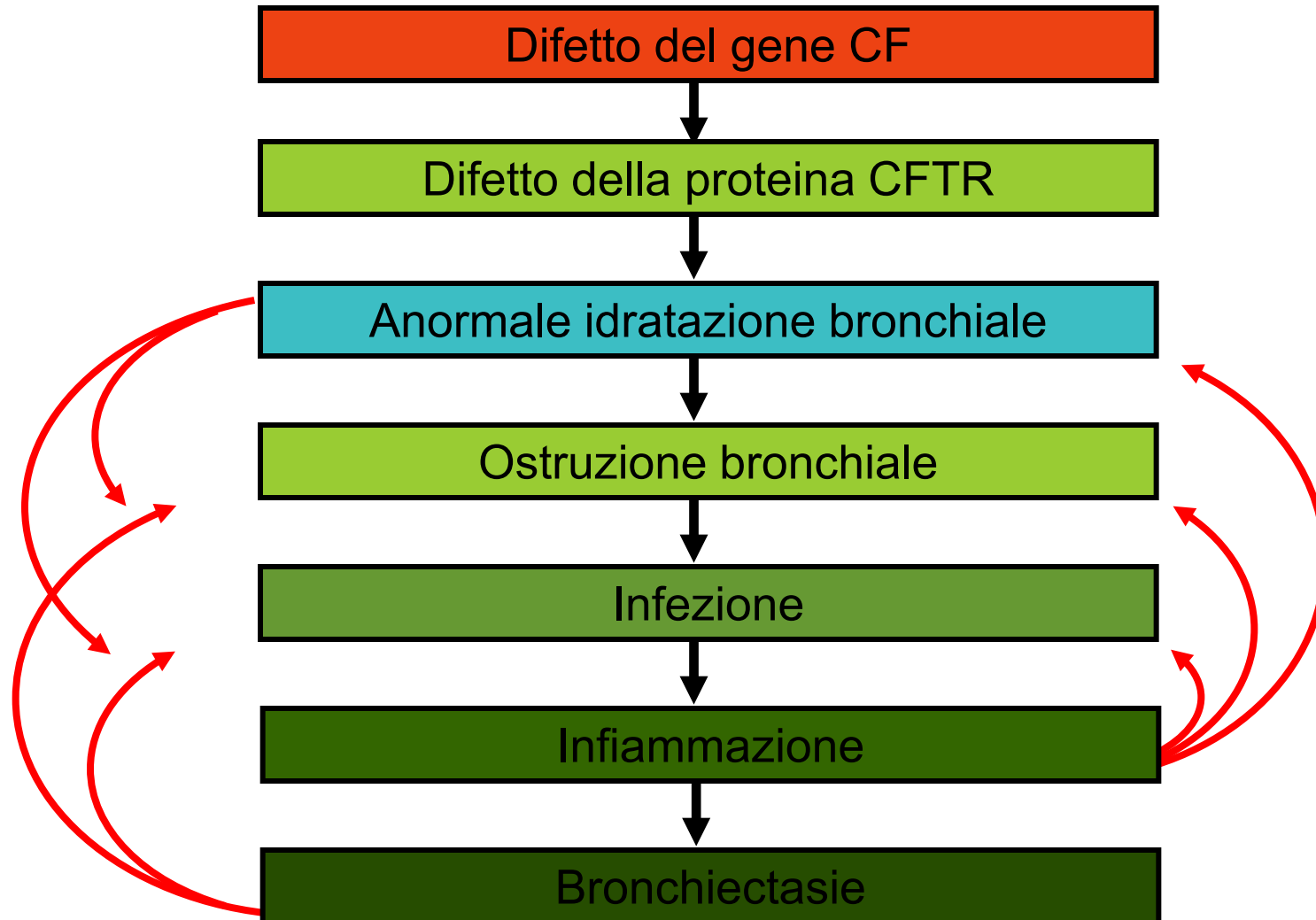
Ospedale Santa Maria del Carmine, Rovereto,  
APSS Trento

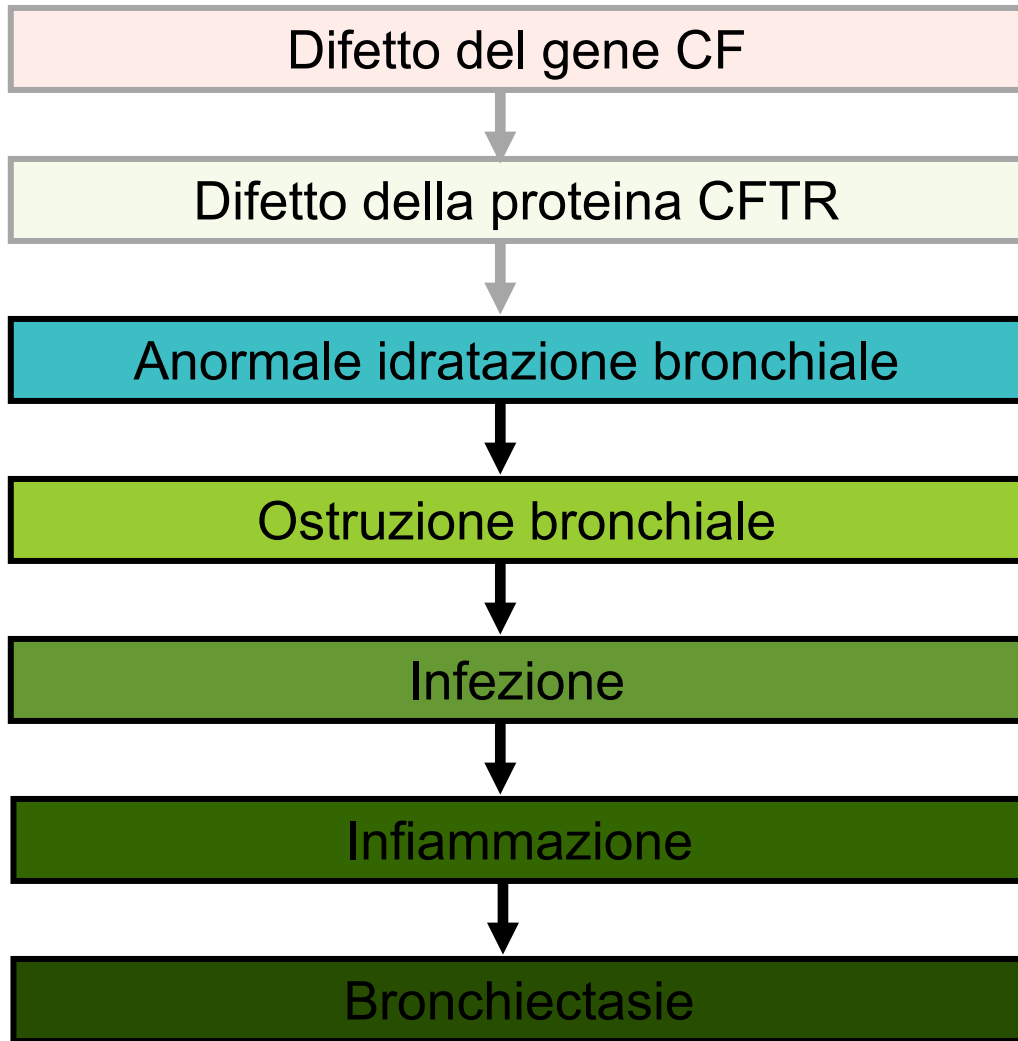
## Effetto delle “nuove terapie” sull’aspettativa di vita dei pazienti con FC

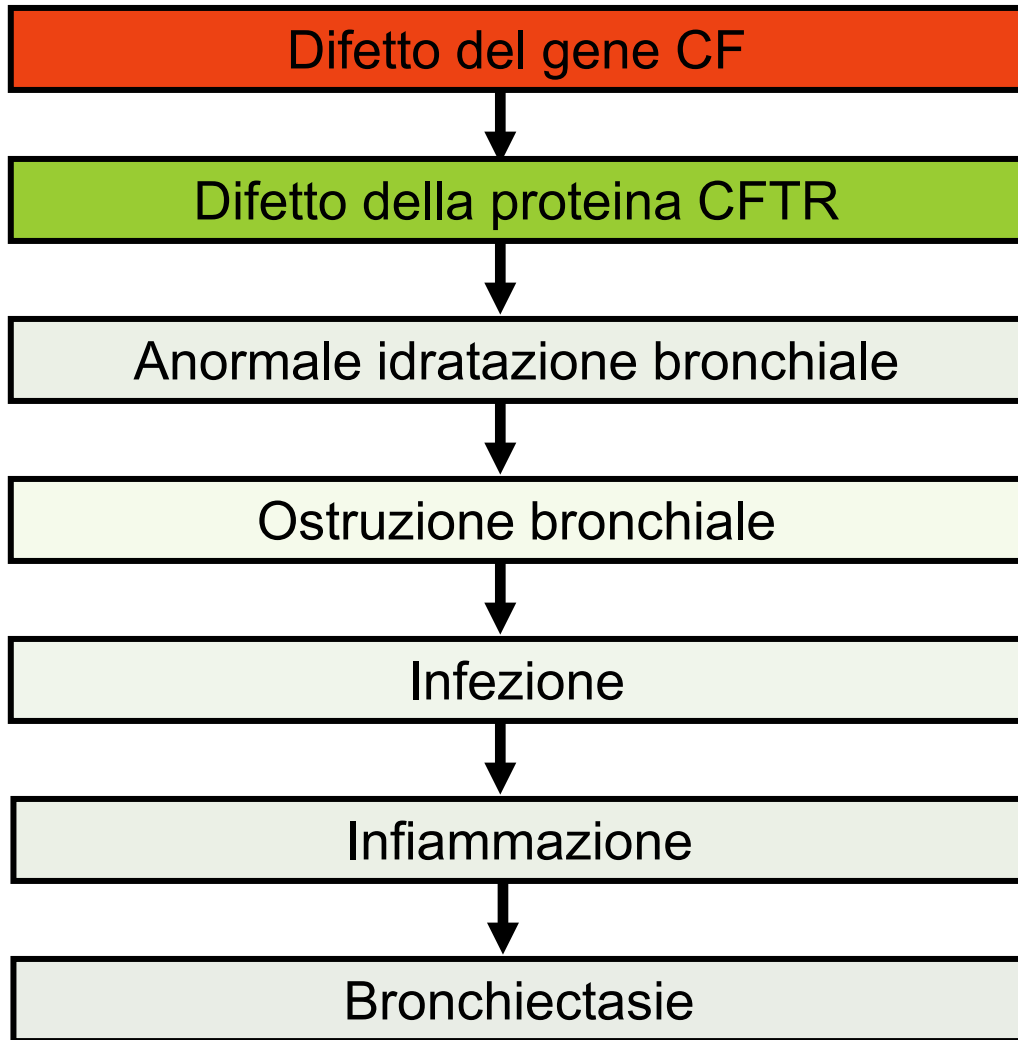


AZLI, aztreonam; HTS, screening ad alta capacità; IVA, ivacaftor; LUM, lumacaftor; rhDNasi, desossiribonucleasi umana ricombinante; TIP, tobramicina. Reproduced and adapted with permission of European Respiratory Society©: *The European Lung White Book Respiratory Health and Disease in Europe*, 2<sup>nd</sup> Ed. © 2013 European Respiratory Society, Sheffield, UK. Lopes-Pacheco M. *Front Pharmacol.* 2016;7:275.

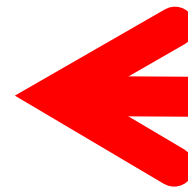
# Evoluzione della malattia polmonare







**TERAPIA GENICA**

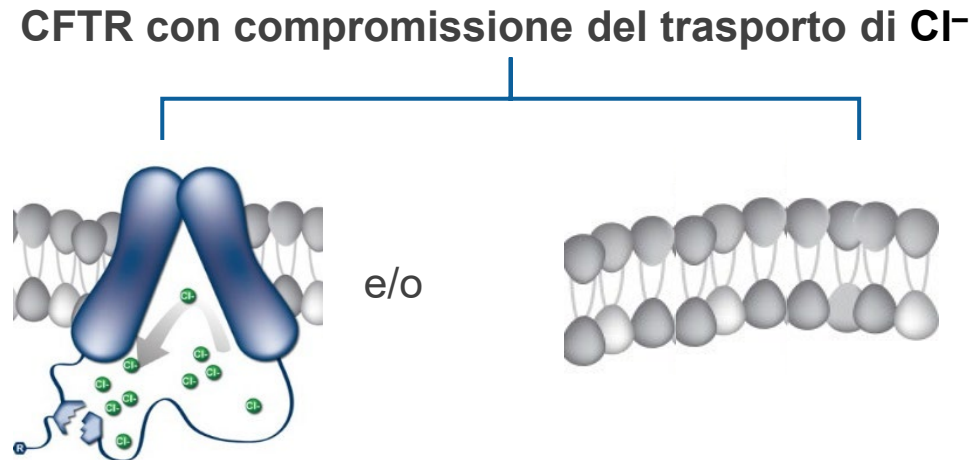
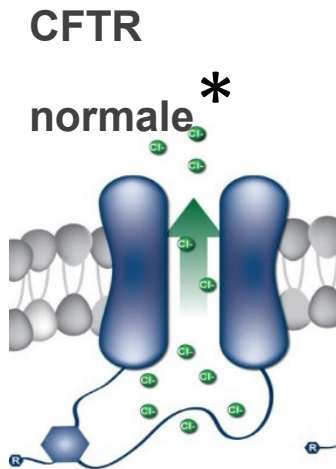


**MODULATORI CFTR**



# Il difetto alla base della FC

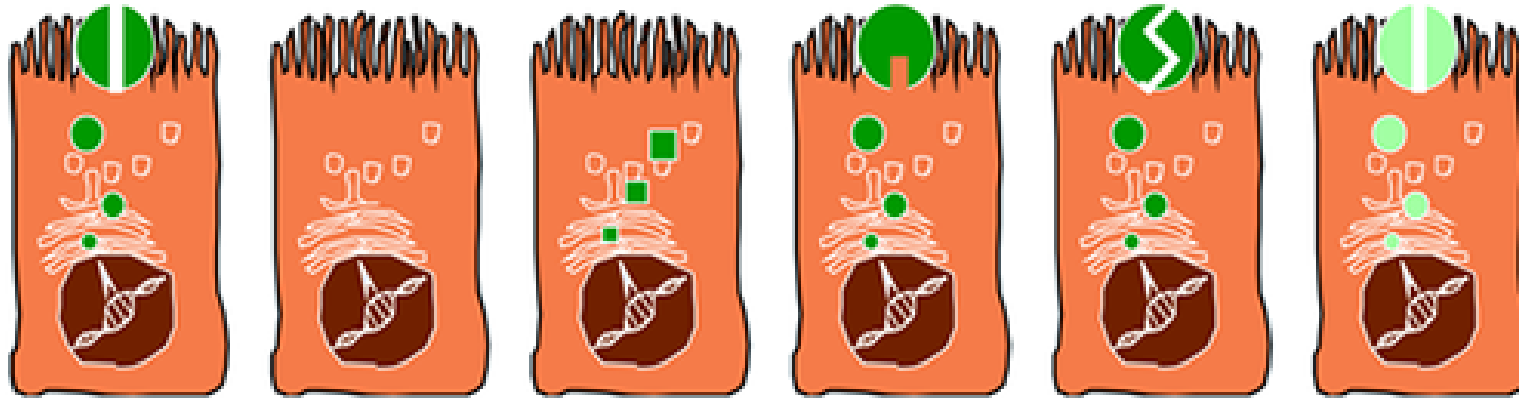
- Il gene *CFTR* codifica per la proteina regolatrice della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CTFR), che agisce come un canale per il trasporto di anioni, prevalentemente  $\text{Cl}^-$
- La FC è causata da una riduzione della **quantità** e/o della **funzione** dei canali CFTR sulla superficie cellulare che derivano da mutazioni del gene *CFTR*<sup>1,2</sup>
- La perdita dell'attività della proteina CFTR compromette il trasporto di  $\text{Cl}^-$ , che porta a uno squilibrio di liquidi ed elettroliti nei tessuti epiteliali, come i polmoni<sup>1,2</sup>



- \*I normali canali CFTR si aprono e si chiudono in un processo dinamico.
- 1. Rowe SM, et al. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992–2001; 2. MacDonald KD, et al. *Paediatr Drugs.* 2007;9(1):1–10.

# CFTR

## Classes of Mutations



**Normal**

**I**

**II**

**III**

**IV**

**V**

No  
synthesis

Block in  
processing

Block in  
regulation

Altered  
conductance

Reduced  
synthesis

G542X

F508del

G551D

R117H  
D1152H

3849+10kbC→T  
5T

A455E

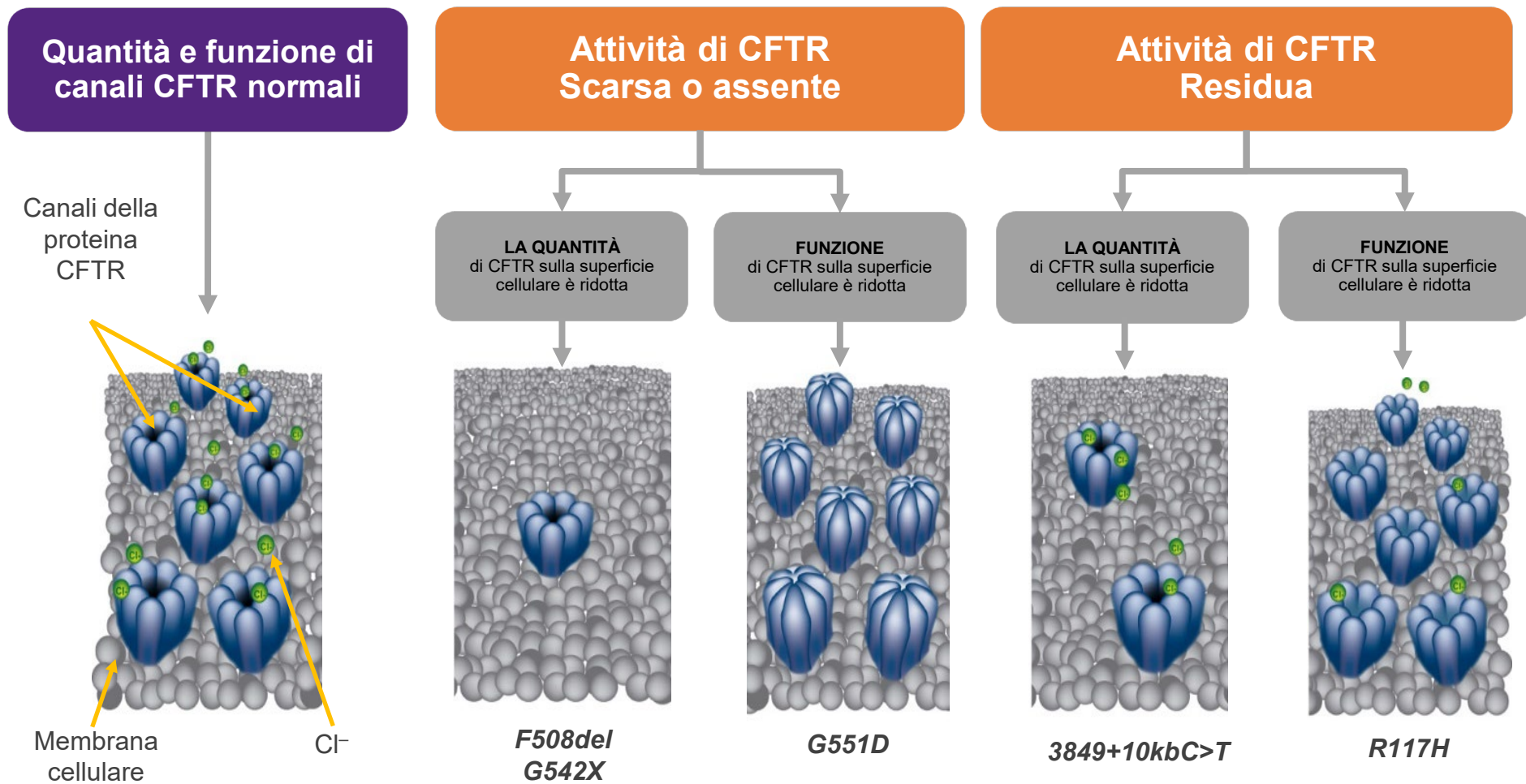
12%

87%

5%

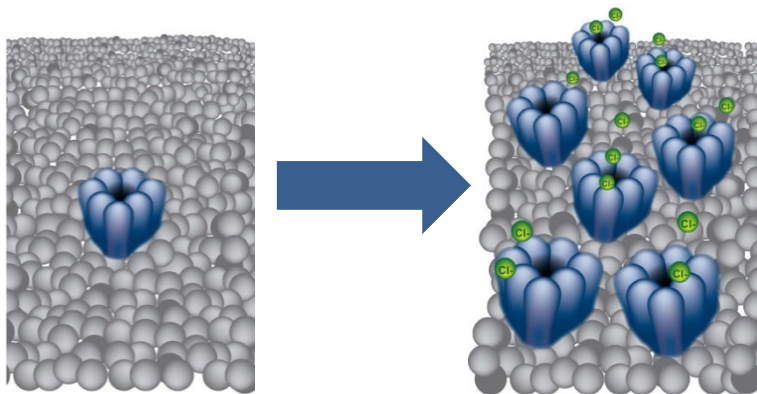
5%

5%



- 1. Zielenski J. *Respiration*. 2000;67(2):117–33; 2. Welsh MJ, et al. Cystic fibrosis. In: Valle D et al, eds. OMMBID. The McGraw-Hill Companies Inc; 2004:part 21, Chap 201; 3. Van Goor F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(46):18843–8.

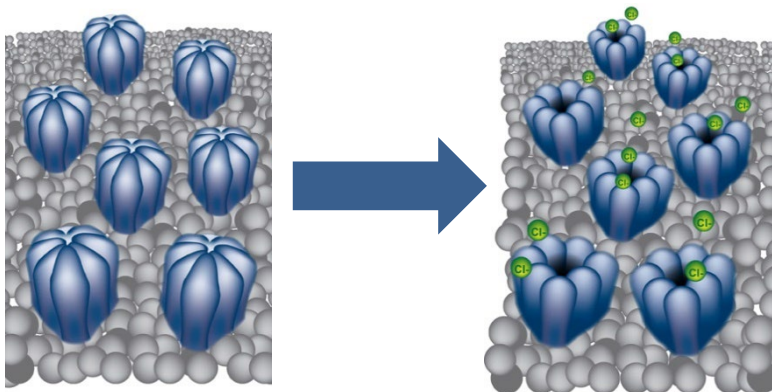
# I modulatori di CFTR: CORRETTORI E POTENZIATORI



## Correttori di CFTR

Aumentano la quantità di CFTR trasportata verso la superficie cellulare

Lumacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor



## Potenziatori di CFTR

Incrementano la probabilità di apertura del canale della proteina CFTR sulla superficie cellulare

Ivacaftor

Gene transfer  
DNA/RNA editing



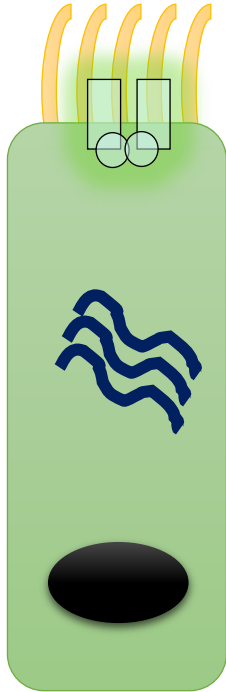
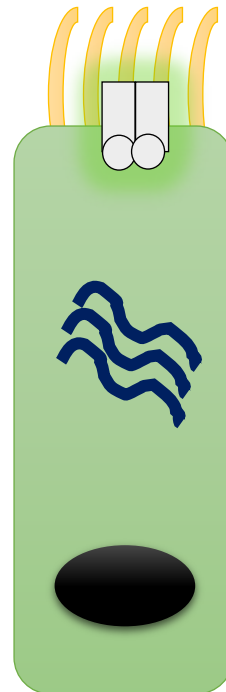
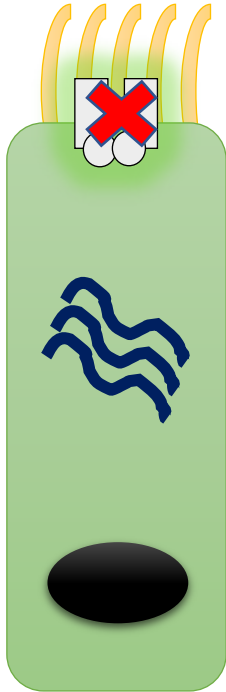
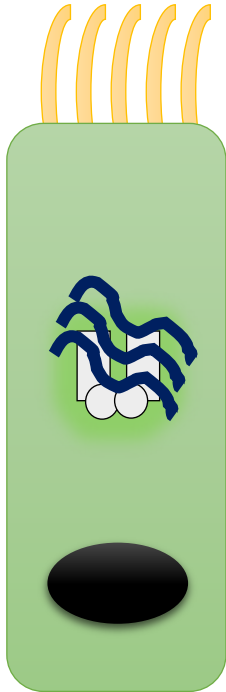
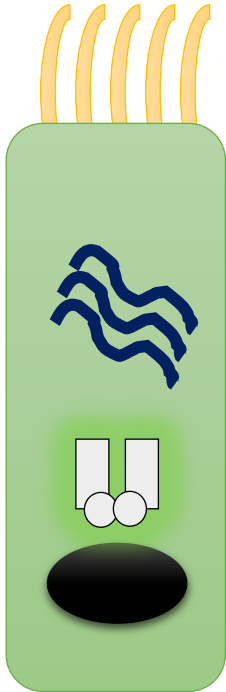
potentiator  
corrector

Closed

Pore size

Reduced amount  
at membrane

suppressor



Class 1  
biosynthesis

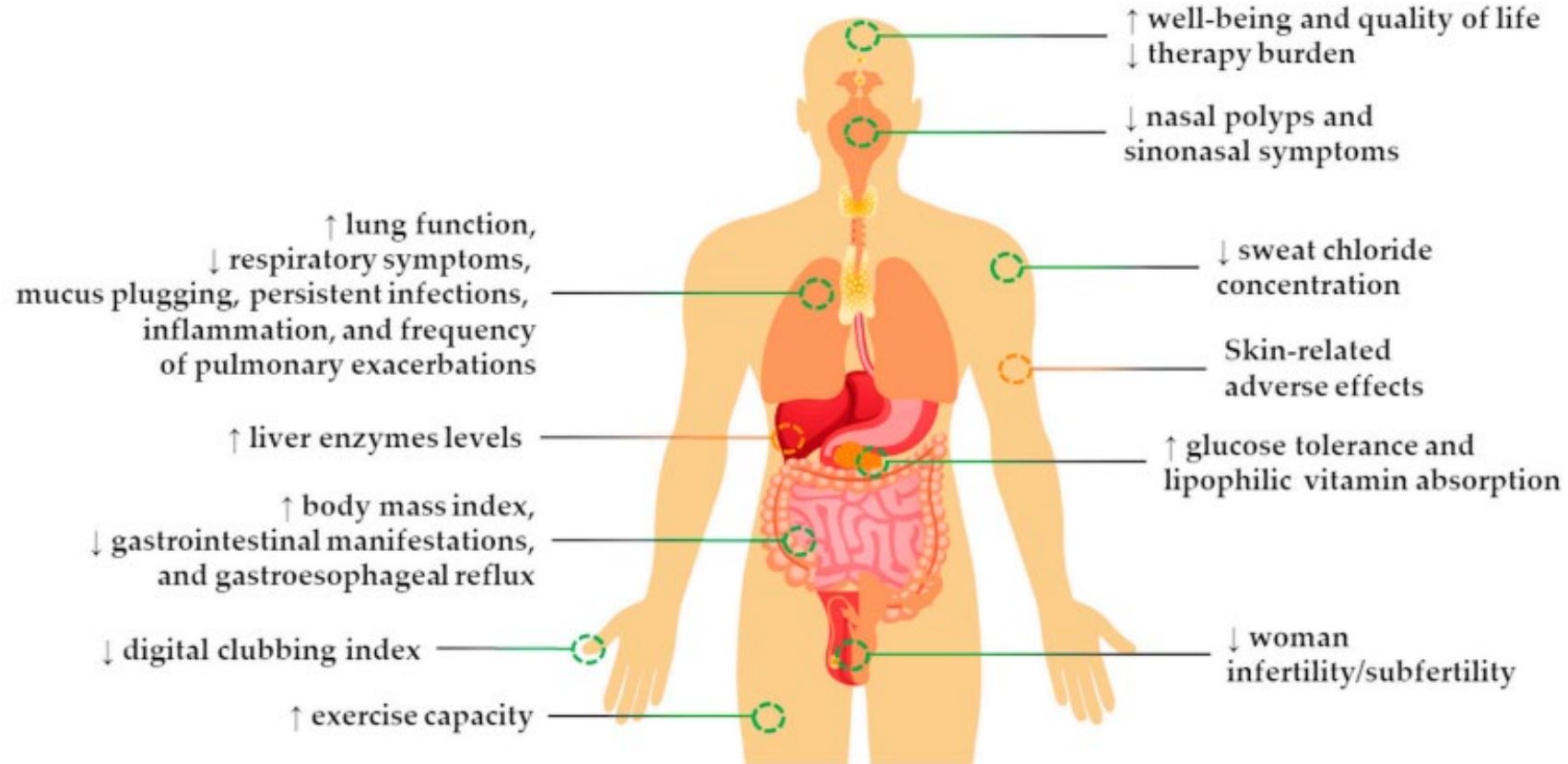
Class 2  
folding

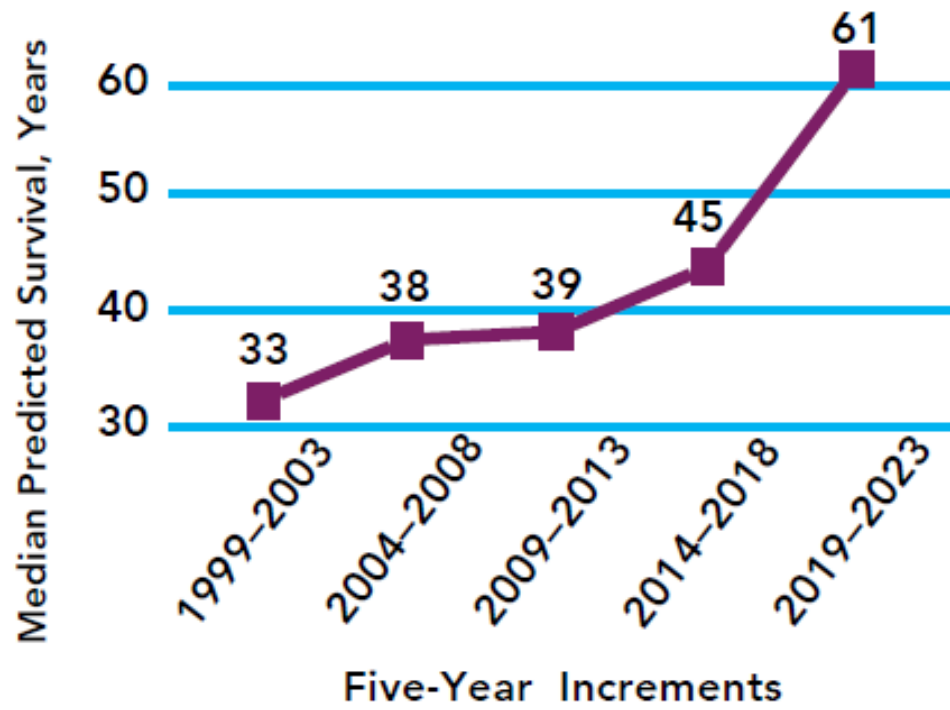
Class 3  
gating

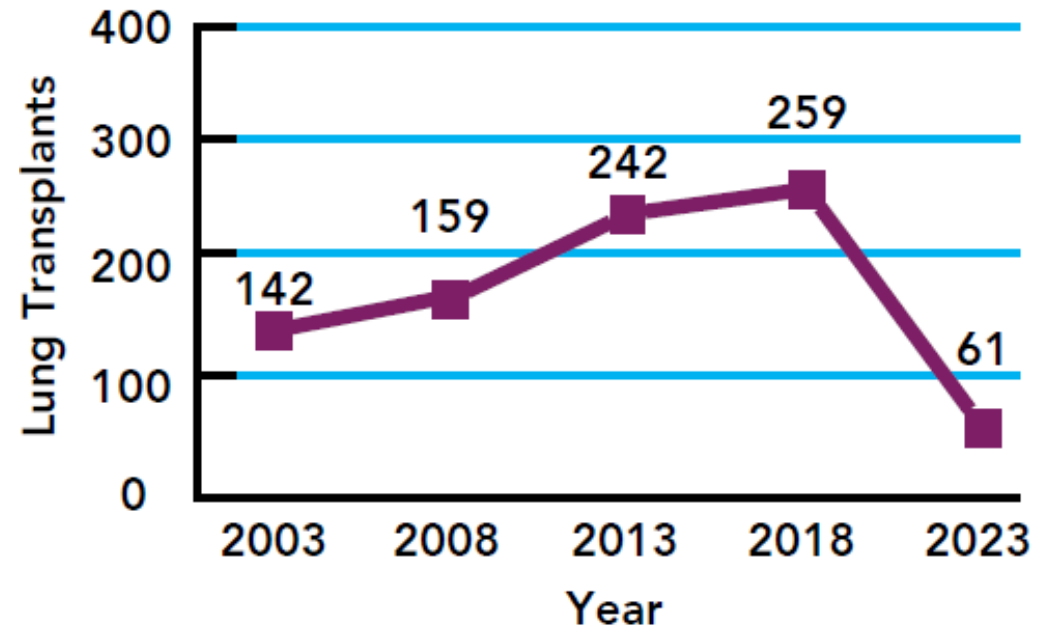
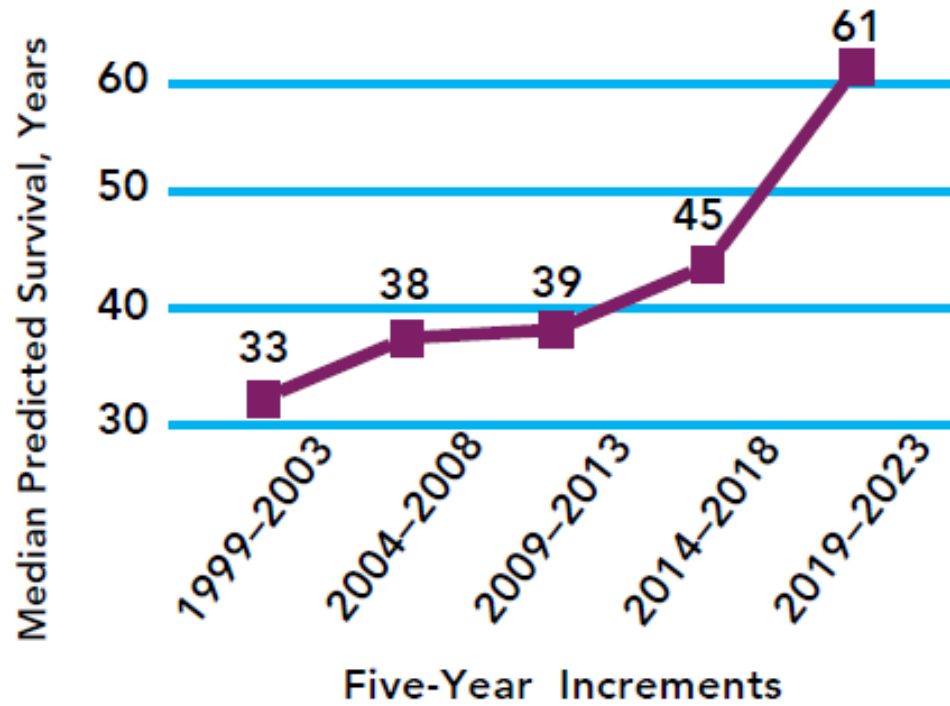
Class 4  
conductance

Class 5  
synthesis

# Efficacia clinica dei modulatori









**Prima  
Infanzia**



MI (fino al 25%)<sup>1</sup>  
PI (>85%)<sup>1</sup>  
Infezione polmonare (*Pseudomonas aeruginosa* <25%)<sup>2</sup>

**Infanzia/  
adolescenza**



Infezione polmonare (*P. aeruginosa* ~45%)<sup>3</sup>  
Poliposi nasale (25%)<sup>4</sup>  
CFRD (2% di bambini e 19% di adolescenti)<sup>5</sup>  
Malattia epatica da FC<sup>1</sup>  
Depressione (<10%)<sup>2</sup>

**Età adulta**

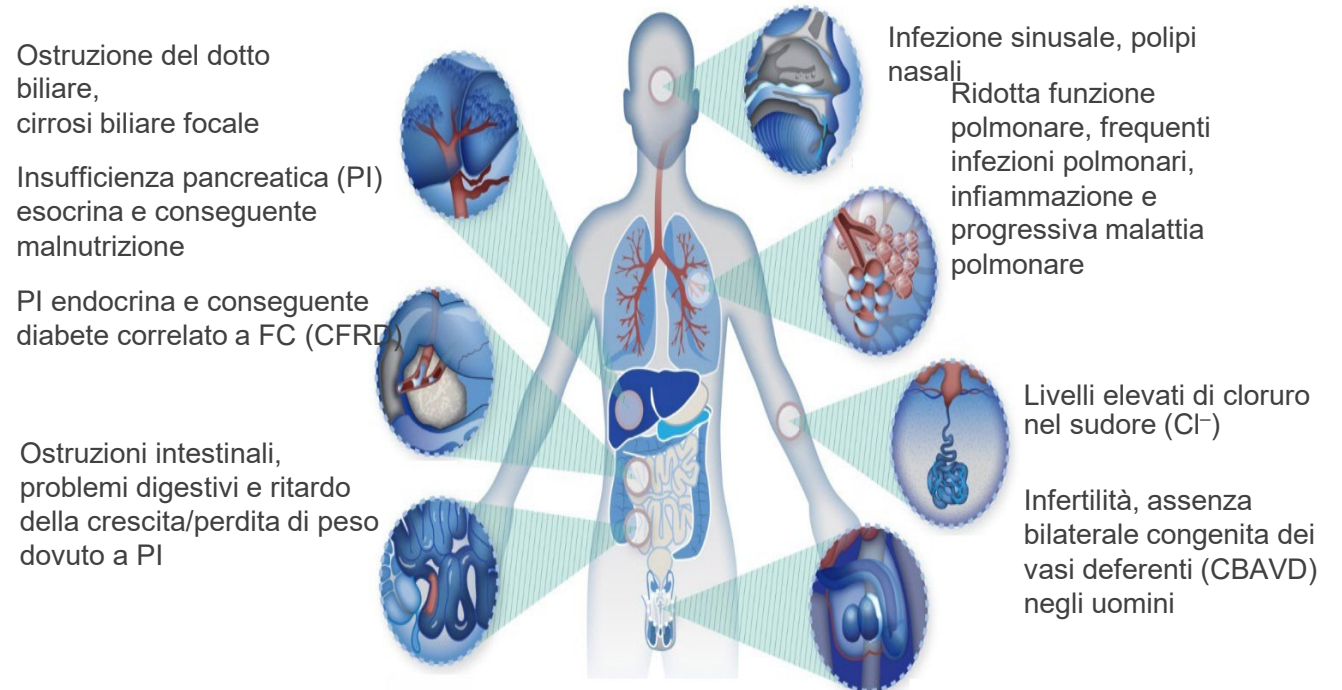


Infezione polmonare (*P. aeruginosa* ~80%)<sup>3</sup>  
Sindrome da ostruzione intestinale distale (DIOS) (~18%)<sup>1</sup>  
Grave malattia polmonare (~25% con volume espiratorio forzato in  
1 secondo [FEV<sub>1</sub>] <40%)<sup>3</sup>  
CFRD (45–50% nei soggetti di età ≥30 anni)<sup>5</sup>  
Malattia ossea (~20–30%)<sup>2</sup>  
Malattia epatica da FC<sup>3</sup>  
Infertilità<sup>6</sup>  
Depressione (fino al 25%)<sup>2</sup>  
Gestione della fase terminale<sup>3</sup>

1. Wilschanski M & Durie PR. *Gut*. 2007;56(8):1153–63;}} 2. Registro dei pazienti della Cystic Fibrosis Foundation. Relazione annuale dei dati 2013 ai direttori del centro. Bethesda, MD: CFF; 2014; 3. Yankaskas JR, et al. *Chest*. 2004;125(suppl 1):1S–39S; 4. Davis PB, et al. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996;154(5):1229–56; 5. Moran A, et al. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626–31; 6. O’Sullivan BP & Freedman SD. *Lancet*. 2009;373(9678):1891–904.

# Potenziali obiettivi del trattamento precoce

- Migliorare la sopravvivenza
- Mantenere o migliorare lo stato clinico
- Prevenire danni irreversibili (polmoni, fegato, pancreas)
- Evitare le complicanze a lungo termine
- Migliorare la qualità di vita (sintomi e carico terapeutico)
- Ritardare la colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* e ridurre il numero di esacerbazioni infettive
- Migliorare lo stato nutrizionale (e la funzionalità pancreatica)



2015	2017	2019	2021	2022
Ivacaftor 6+ gating	Lumacaftor + Ivacaftor 12+ omozigoti F508del	Lumacaftor + Ivacaftor 6-11 omozigoti F508del  Ivacaftor 2-5 gating	Lumacaftor + Ivacaftor 2-5 omozigoti F508del  Elexacaftor/Te zacaftor/Ivacaftor 12+ F508del + MF  Tezacaftor/Ivacaftor 12+ F508del + RF	Elexacaftor/Te zacaftor/Ivacaftor 12+ F508del + any gennaio  6-11 F508del + any novembre

<b>Pazienti FC</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
Totale	5977	6077
Adulti, n (%)	3746 (63)	3860 (64)
Pediatrici, n (%)	2230 (37)	2217 (36)
In trattamento con modulatori, n (%)	1307 (22)	2384 (39)

<b>Pazienti FC pediatrici</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
Pazienti in trattamento, n (%)	466 (21)	766 (34)
Ivacaftor, n (%)	63 (14)	53 (7)
Lumacaftor/Ivacaftor, n (%)	176 (38)	124 (16)
Tezacaftor/Ivacaftor, n (%)	10 (2)	10 (1)
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, n (%)	217 (46)	579 (76)

# ETI

## (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) nei bambini 6-11 anni

Studio randomizzato controllato in 121 bambini con FC 6-11 anni con almeno un allele F508del.

- La maggior parte hanno presentato eventi avversi (p>ETI)
- AE lievi o moderati
- Sintomi compatibili con manifestazioni FC
- 1 pz ha sospeso trattamento (rash)

**Table 3.** Adverse Events\*

	Placebo n = 61, n (%)	ELX/TEZ/IVA n = 60, n (%)
Any AE	57 (93.4)	48 (80.0)
AE by maximum severity <sup>†</sup>		
Mild	26 (42.6)	30 (50.0)
Moderate	29 (47.5)	16 (26.7)
Severe	2 (3.3)	2 (3.3)
Serious AE	9 (14.8)	4 (6.7)
Serious related AE	1 (1.6)	1 (1.7) <sup>‡</sup>
AE leading to death	0 (0)	0 (0)
AE leading to discontinuation	0 (0)	1 (1.7) <sup>‡</sup>
Most prevalent AEs <sup>§</sup>		
Headache	12 (19.7)	18 (30.0)
Cough	26 (42.6)	14 (23.3)
Nasopharyngitis	9 (14.8)	7 (11.7)
Productive cough	6 (9.8)	7 (11.7)
Rhinorrhea	7 (11.5)	7 (11.7)
Rash	3 (4.9)	6 (10.0)
Abdominal pain	17 (27.9)	5 (8.3)
Oropharyngeal pain	12 (19.7)	3 (5.0)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	16 (26.2)	1 (1.7)

*Definition of abbreviations:* AE = adverse event; ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

\*A participant with multiple events within a category was counted only once in that category.

<sup>†</sup>Severity was determined by the investigator observing the event.

<sup>‡</sup>One child had a serious AE of rash that was considered possibly related to ELX/TEZ/IVA and resolved after study discontinuation.

<sup>§</sup>Only AEs that occurred in  $\geq 10\%$  of participants are listed; the listing is according to the preferred term (Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0).

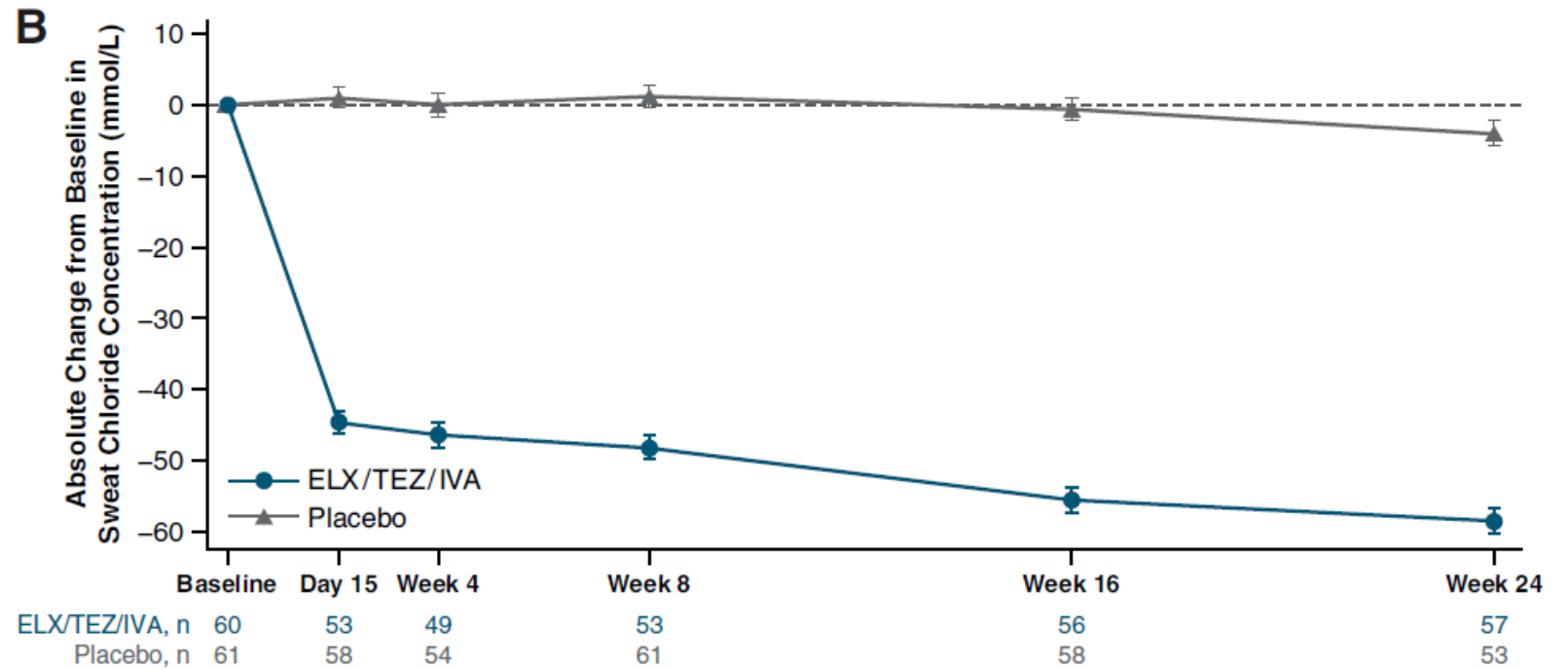
# ETI

(Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)  
nei bambini 6-11 anni

Studio randomizzato controllato 24 settimane in 121 bambini con FC 6-11 anni con almeno un allele F508del.

> 30 kg ETI 200/100/150x2,  
< 30 kg ETI 100/50/75x2

- **Miglioramento della funzione CFTR**



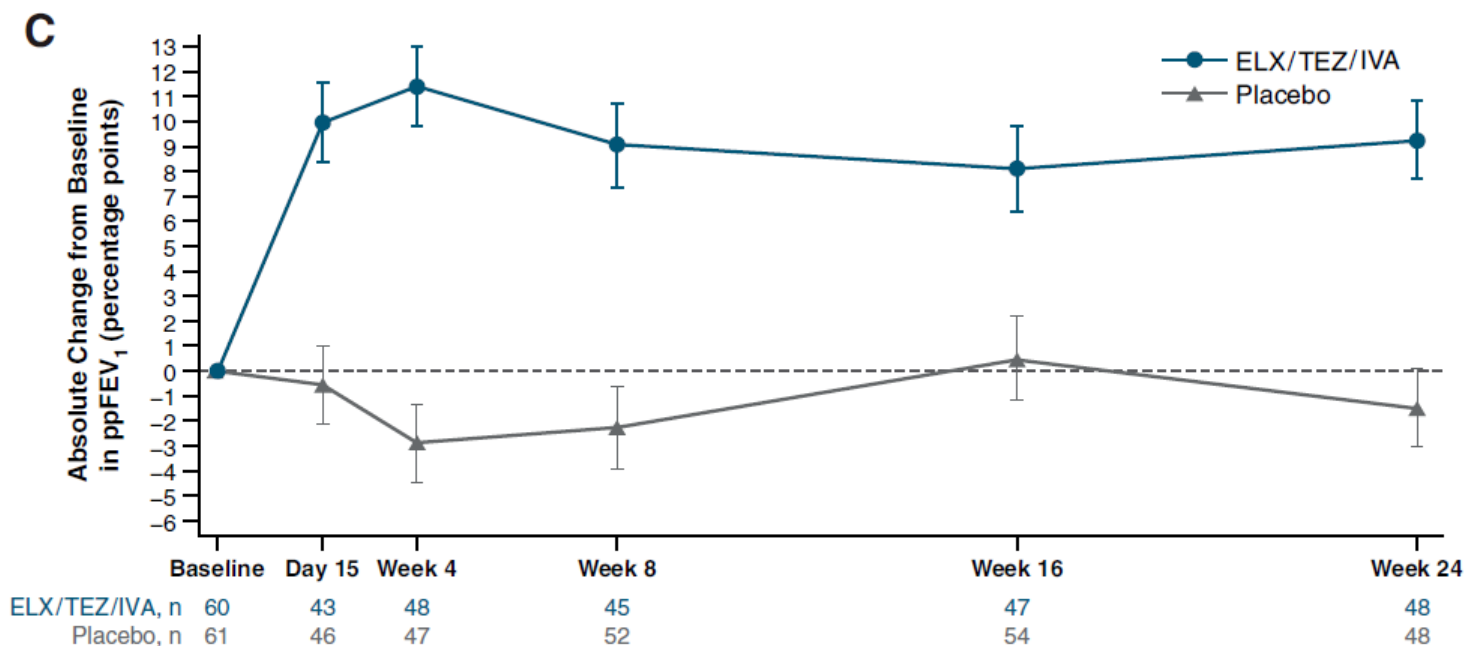
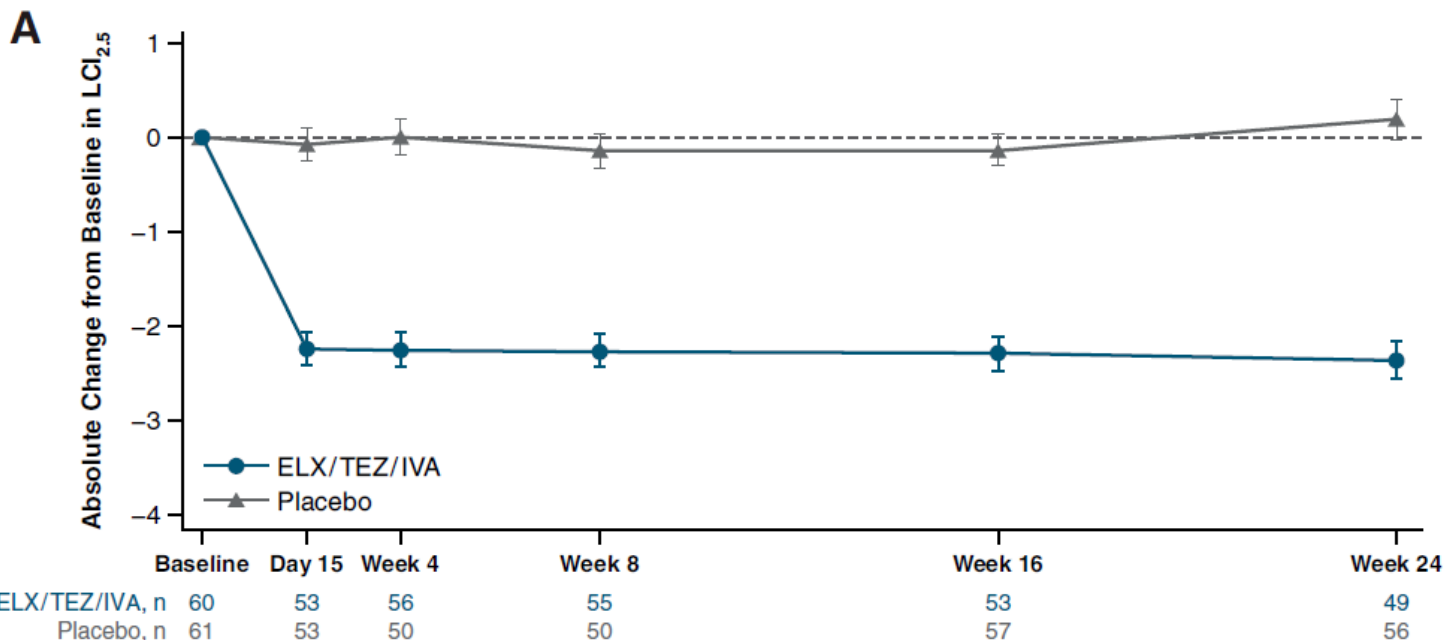
# ETI

(Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)  
nei bambini 6-11 anni

Studio randomizzato controllato 24 settimane in 121 bambini con FC 6-11 anni con almeno un allele F508del.

> 30 kg ETI 200/100/150x2,  
< 30 kg ETI 100/50/75x2

- Significativo miglioramento della funzione polmonare
- Miglioramento dei sintomi respiratori



# ETI

## (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) nei bambini 2-5 anni

Studio open-label 24 settimane in  
75 bambini con FC 2-5 anni con  
almeno un allele F508del.

> 14 kg ETI 100/50/75x2,  
< 14 kg ETI 80/40/60x2

- Profilo di sicurezza simile a 6-11  
anni

- EA più comuni: tosse, febbre,  
rinorrea, vomito

	ELX/TEZ/IVA (N = 75)
Participants with AEs	74 (98.7)
AEs by maximum severity	
Mild	47 (62.7)
Moderate	27 (36.0)
Severe	0
Life-threatening	0
AEs by strongest relationship	
Not related	15 (20.0)
Unlikely related	27 (36.0)
Possibly related	32 (42.7)
Related	0
Serious AEs	2 (2.7)
Related serious AEs	1 (1.3)
AEs leading to discontinuation	1 (1.3)*
AEs leading to interruption	5 (6.7)

*Definition of abbreviations:* AE = adverse event; ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.  
Data presented as number of patients (%).

\*One child had an AE of abnormal behavior, which resolved after ELX/TEZ/IVA discontinuation.

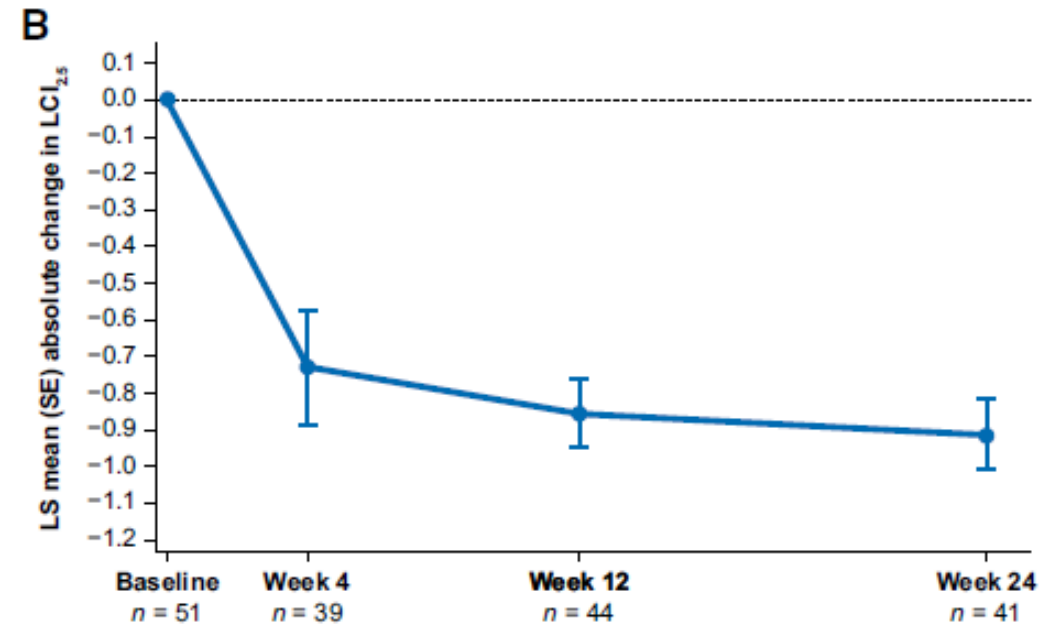
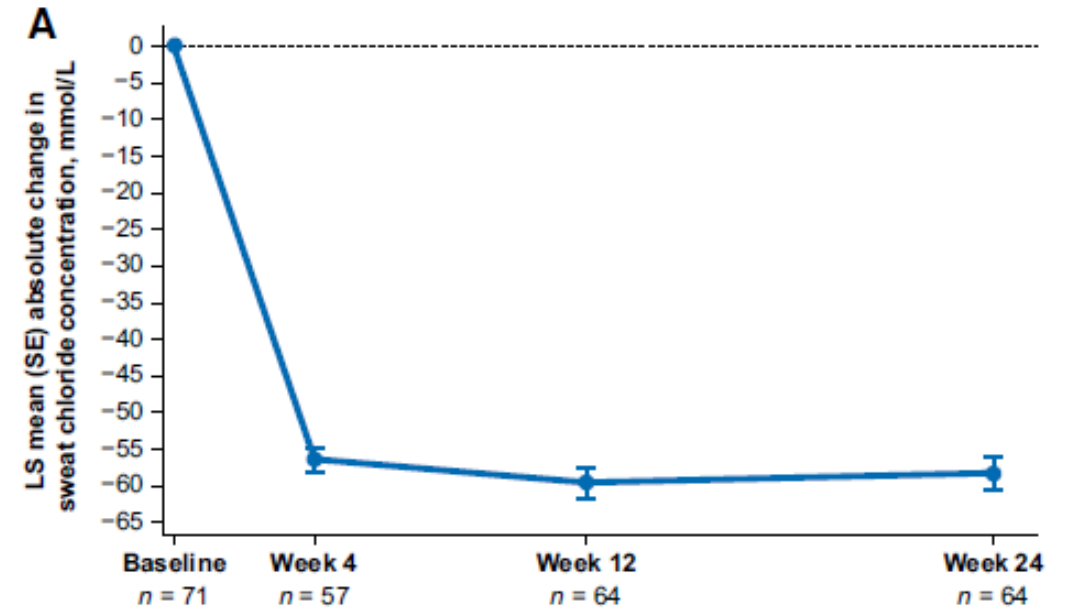
# ETI

## (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) nei bambini 2-5 anni

Studio open-label 24 settimane in 75 bambini con FC 2-5 anni con almeno un allele F508del.

> 14 kg ETI 100/50/75x2,  
< 14 kg ETI 80/40/60x2

- Miglioramento della funzione polmonare (LCI)
- Miglioramento della funzione CFTR

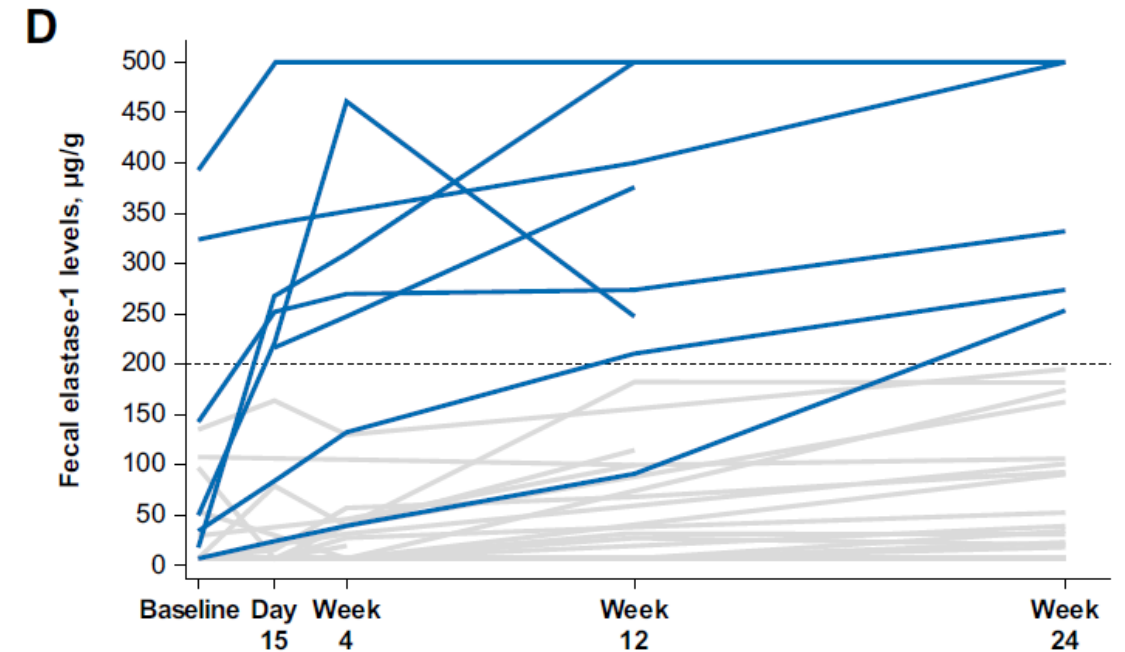
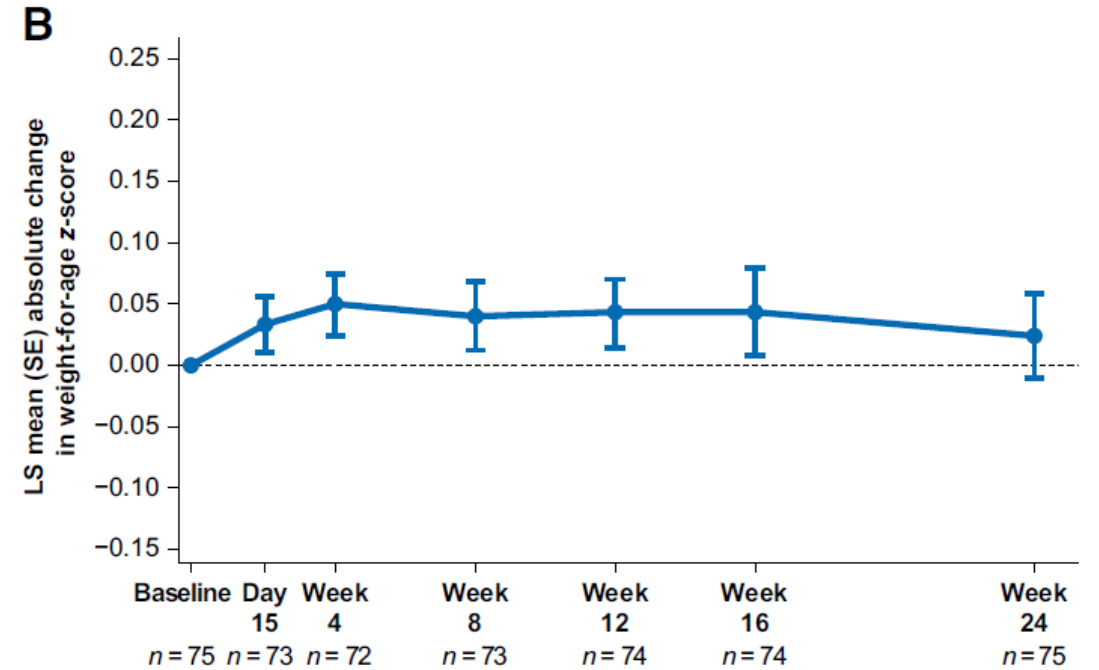


# ETI

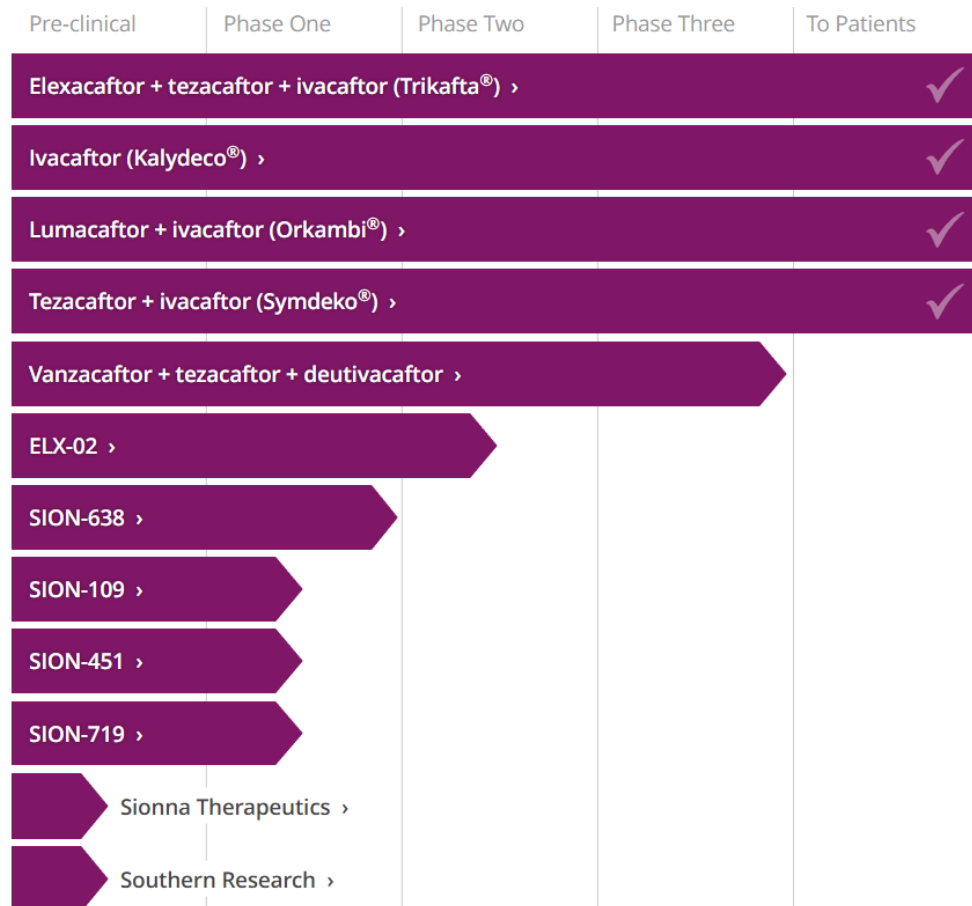
(Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)  
nei bambini 2-5 anni

- Lo stato nutrizionale (inizialmente normale) rimane stabile nelle 24 settimane

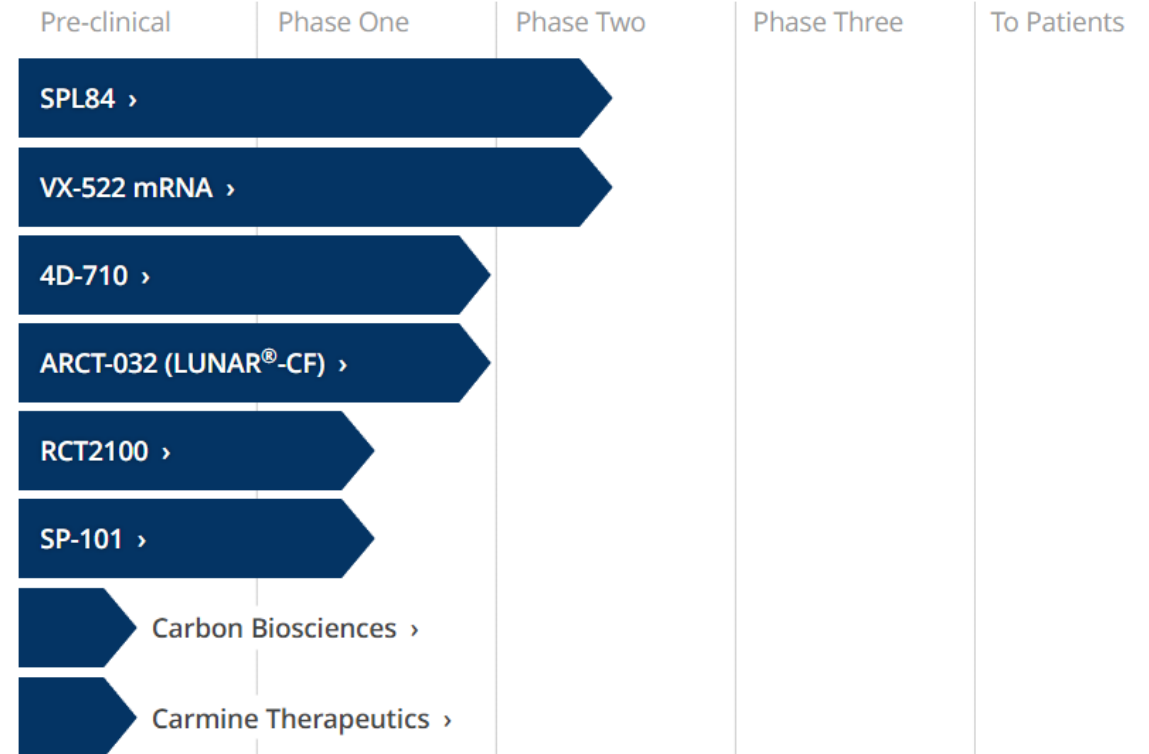
- La funzione pancreatica esocrina tende a migliorare: due bambini con EF normale ( $>200 \mu\text{g/g}$ ) prima dell'inizio del trattamento, 6 con EF normale a 24 settimane



## Restore CFTR protein



## Gene therapy



<https://apps.cff.org/trials/pipelinev>