

Kistik Fibroziste

Yeni Gelişmeler, Yeni Tedaviler



Prof. Dr. Bülent KARADAĞ

Marmara Üniversitesi

Çocuk Göğüs Hastalıkları

Sunum Akış Planı

1-İnfeksiyonların tedavisindeki yenilikler

2-Hava yolu sekresyonlarını azaltmaya yönelik tedavilerde yenilikler

3-KFTR modölatörleri

4-Kişiyeye özel tedavi

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

Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
Azithromycin >				✓
Aztreonam (Cayston®) >				✓
Inhaled Tobramycin >				✓
Tobramycin Inhaled Powder (TOBI® Podhaler™) >				✓
Vancomycin Inhalation Powder (AeroVanc™) >				
Fosfomycin/Tobramycin Inhalation Solution (FTI) >				
Gallium (IV) >				
Nitric Oxide (Inhaled) >				
ALX-009 >				
Gallium (Inhaled) >				

Original Article

Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial[☆]

Baroukh M. Assael^{a,*}, Tacjana Pressler^b, Diana Bilton^c, Michael Fayon^d, Rainald Fischer^e, Raphael Chiron^f, Mario LaRosa^g, Christiane Knoop^h, Noel McElvaneyⁱ, Sandra A. Lewis^j, Mark Bresnik^k, A. Bruce Montgomery^j, Christopher M. Oermann^l
For the AZLI Active Comparator Study Group¹

>6 yaş 273 hasta
28 gün on-off, 3 siklus
Her iki tedavi iyi tolere edildi
Aztreonam grubu: Hastane yatışı
ve antipsödomonal antibiyotik
kullanım sıklığı daha az
FEV1 değerleri arasında anlamlı
fark yok.



Aztreonam (Cayston)

- FDA onayı 2010
- >6 yaş
- 75 mg (1 ml) , 3x1
- Altera handset (1 dk) ile
- TOBI ile dönüşümlü
- ABD'de hastaların %42'si kullanıyor
- (6000 hasta)



TOBI

- Kronik Pseudomonas inf. Tedavisi
- FDA Onayı 1997
- 3 aylıktan itibaren çalışmalar
- 2013 Kuru toz onay aldı.

TIP- Kuru toz Tobramisin



NIH Public Access

Author Manuscript

Pediatr Pulmonol. Author manuscript; available in PMC 2014 July 28.

Published in final edited form as:

Pediatr Pulmonol. 2011 March ; 46(3): 230–238. doi:10.1002/ppul.21356.

Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial

Michael W Konstan, MD¹, David E Geller, MD², Predrag Minić, MD³, Florian Brockhaus, PhD⁴, Jie Zhang, PhD⁵, and Gerhild Angyalosi, MD⁴

6-21 yaş 95 hasta

2x1, 112 mg

Total 24 hafta/ 28 gün on 28 gün off

Plaseboya göre FEV1 de anlamlı artış



NIH Public Access

Author Manuscript

J Cyst Fibros. Author manuscript; available in PMC 2014 July 08.

Published in final edited form as:

J Cyst Fibros. 2011 January ; 10(1): 54–61. doi:10.1016/j.jcf.2010.10.003.

SAFETY, EFFICACY AND CONVENIENCE OF TOBRAMYCIN INHALATION POWDER IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS: THE EAGER TRIAL

Michael W Konstan^a, Patrick A Flume^b, Matthias Kappler^c, Raphaël Chiron^d, Mark Higgins^e, Florian Brockhaus^f, Jie Zhang^g, Gerhild Angyalosi^f, Ellie He^g, and David E Geller^h on behalf of the EAGER Study Investigators

- 15 ülke, 127 merkezden 553 hasta
- ≥ 6 yaş
- 3 siklus halinde Tobramisin nebul veya kuru toz tobramisin
- Benzer etkinlik ve güvenilirlik
- Hasta memnuniyeti TIP da 2 kat fazla

Kuru toz tobramisin (TOBI Podhaler)

- FDA onayı 2013
- >6 yaşı
- 28 mg kapsül
- 2x4 kapsül
- En sık yan etki :Öksürük



Vankomisin kuru toz (Aerovanc)

- Faz 2 çalışma devam ediyor
- 32 veya 64 mg 2x1



Colistimethate sodium kuru toz

- Freedom alışması:
Tobramisin nebul ile

6-12 yaş arası hastaların %80.6'sı
colobreathe tedavi modelini tercih ettiđini
bildirdi!!

- 24 hafta
- %FEV1 değişimi
- Hasta memnuniyeti
- QoI (CFQ-R)
- Güvenilirlik



Kuru toz kolistin (Colobreathe)

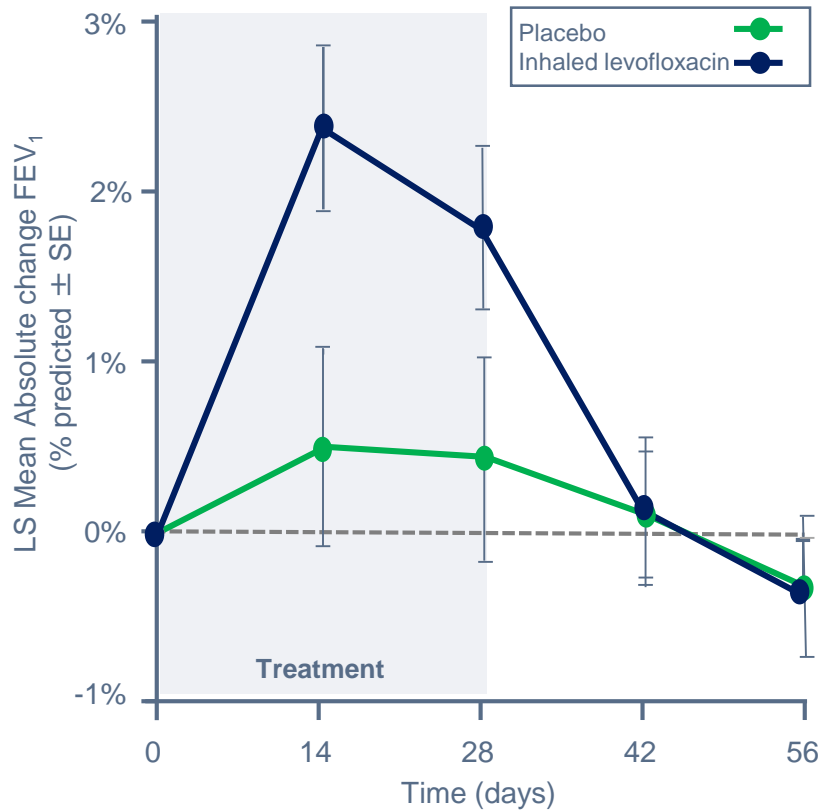
- >6 yaş
- 125 mg tb, 2x1
- Günlük tedavi süresi <1 dk
- Turbospin ile
- 2012-Avrupa
- 2013-ABD'de onay aldı.



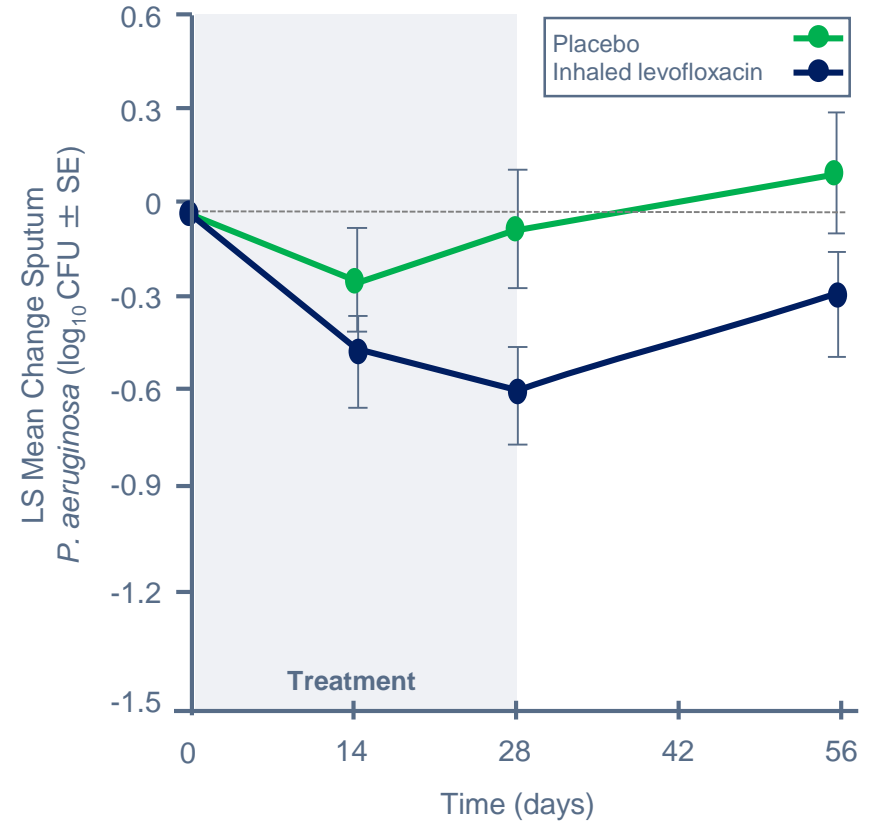
İnhale Levofloksasin

FAZ 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma

Relative FEV₁ % predicted change from baseline



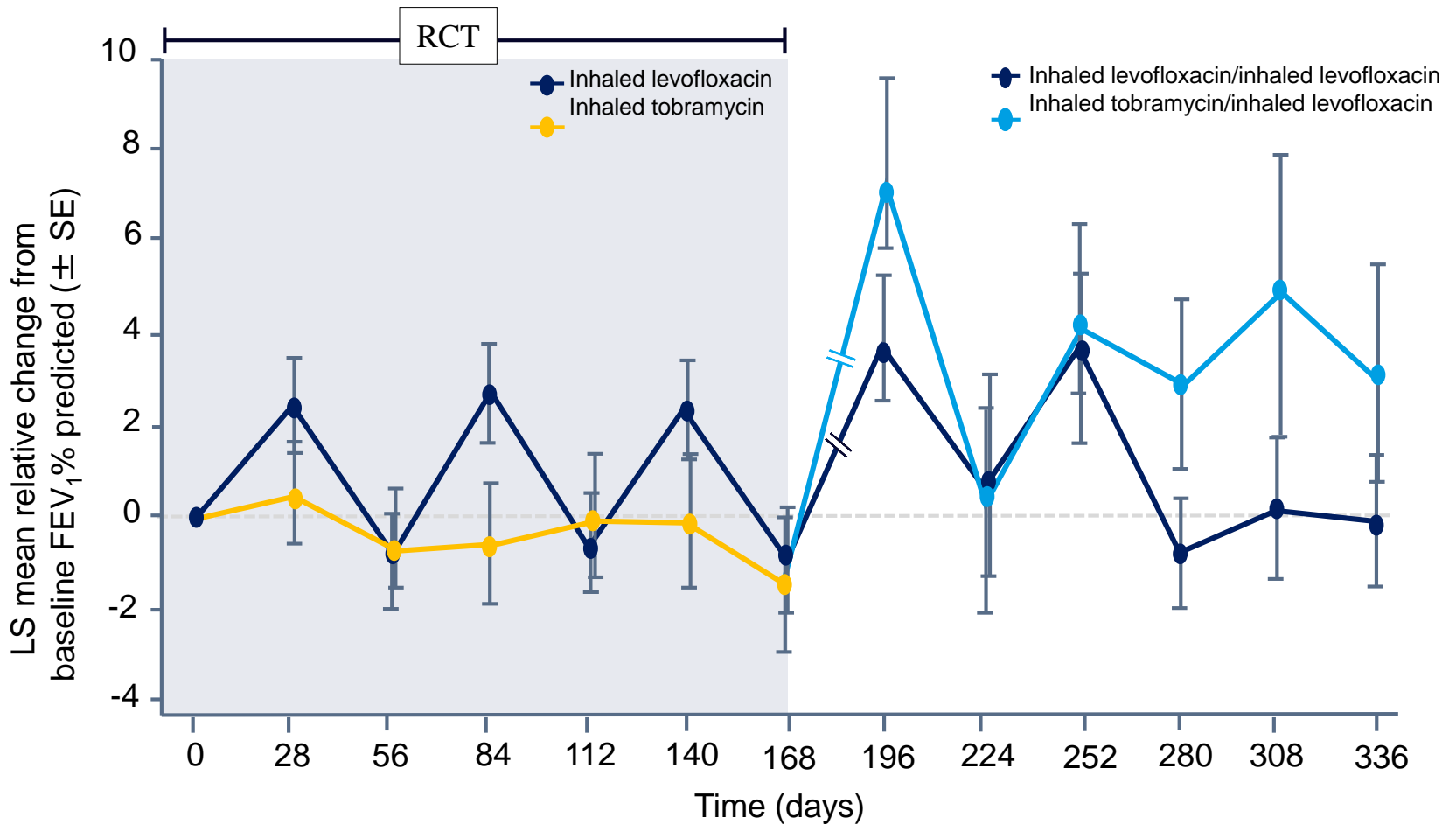
Change in *P. aeruginosa* sputum density



*Multi-centre, multinational
CFU, colony forming units; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; LIS, levofloxacin inhaled solution; LS, least squares; SE, standard error

Flume PA, et al. *J Cyst Fibros.* 2016;pii: S1569–S1993.

Levofloksasin ve Tobramisin karşılaştırması



FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; LS, least squares; RCT, randomized controlled trial; SE, standard error

İnhale Levofloksasin (Quinsair, Aeroquin)

- >12 yaş
- 240 mg ampul, 1X1, zirela nebulizatör sistem ile
- Mart 2015-Avrupa
- Haziran 2015-Kanada onay aldı
- Yan etki: Öksürük, ağızda tat değişikliği

Inhale Liposomal Amikasin (Arikace)

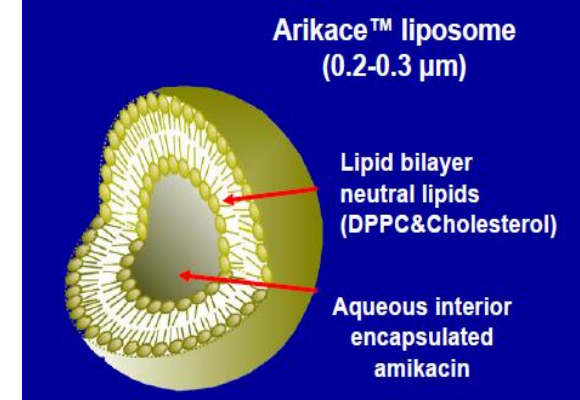
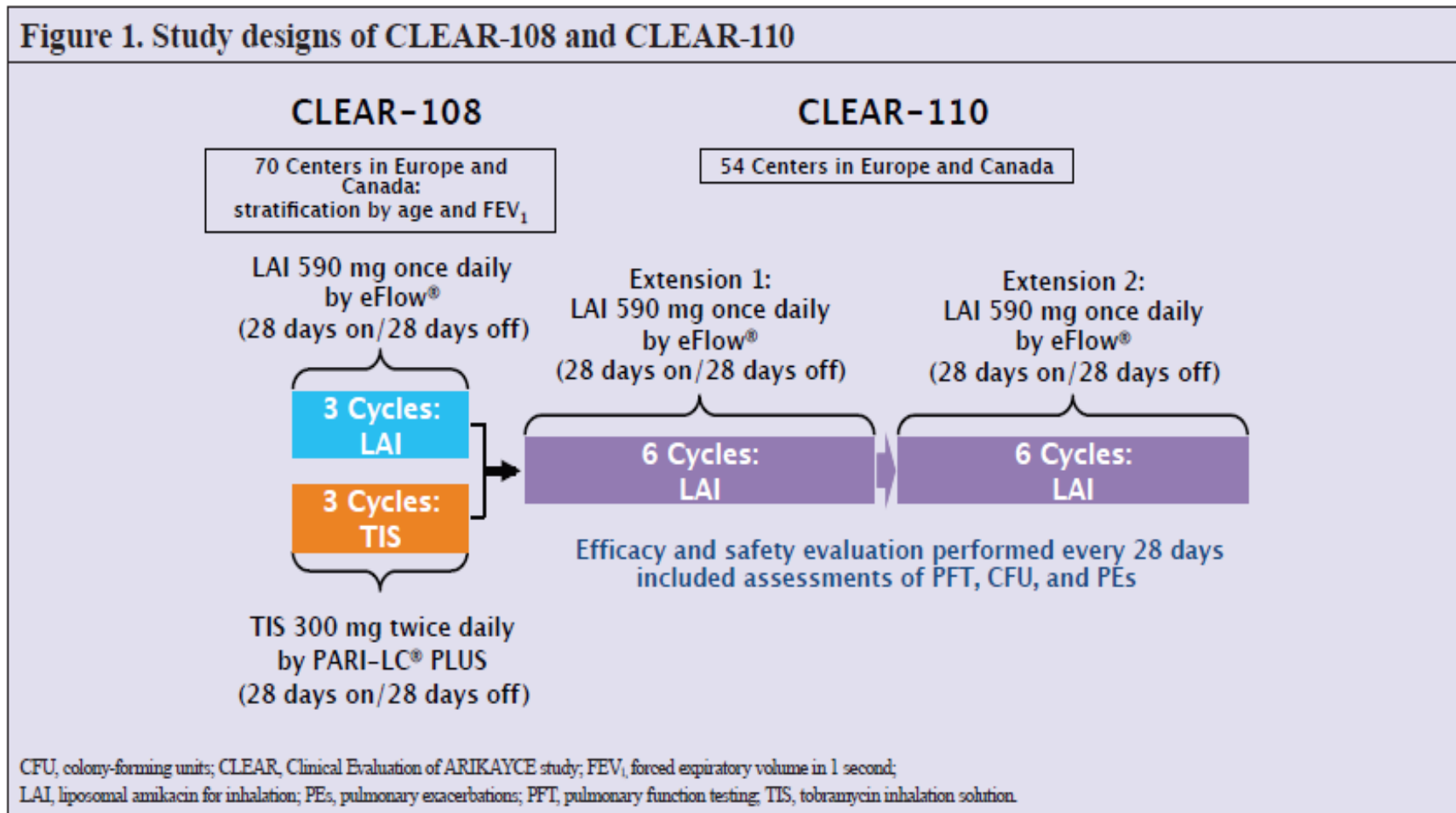


Figure 1. Study designs of CLEAR-108 and CLEAR-110



Yeni inhalasyon ve nebulizer cihazlar

- Akciğerde yüksek ilaç konsantrasyonu
- Tedavi süresinin kısalması



Sunum Akış Planı

1-İnfeksiyonların tedavisindeki yenilikler

2-Hava yolu sekresyonlarını azaltmaya yönelik tedavilerde yenilikler

3-KFTR modölatörleri

4-Kişiyeye özel tedavi

Mukosilyer Temizliğe yönelik td.

Dornase Alfa (Pulmozyme®) ›



Hypertonic Saline ›



Inhaled Mannitol ›

OligoG ›

QBW276 ›

SPX-101 ›

VX-371 formerly (P-1037) ›

Pulmozyme

- 1993 FDA Onayı
- ABD'de 20000 hasta kullanıyor

Hipertonik Salin (%7)

- Avusturalyadan çalışma 6 yaş üstünde olumlu sonuçlar bildirdi.
- ABD'de 14.000 hasta kullanıyor.
- Okul öncesi çocuklarda çalışılıyor.
- Sütçocuklarında SF'e üstün bulunmadı.

Kuru toz mannitol

- Mannitol 6 aydan uzun kullanımda FEV1 de artış
- Qol artışı ile ilgili kanıt yok
- Mannitol tek başına veya dornase alpha'ya ek olarak kullanıldığında faydalı
- İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kuru toz mannitol (Bronchitol)



- >6 yaş, 2x400 mg
- 40 mg kapsül (sabah akşam 10 ar adet)
- Avrupa ve Avustralya da kullanılıyor
- Amerika'da FDA onay vermedi
- Türkiye'de endikasyon dışı rapor ile temin mümkün
- Tedaviye başlamadan önce mannitol tolerans testi
- Öncesinde bronkodilatör

Sunum Akış Planı

1-İnfeksiyonların tedavisindeki yenilikler

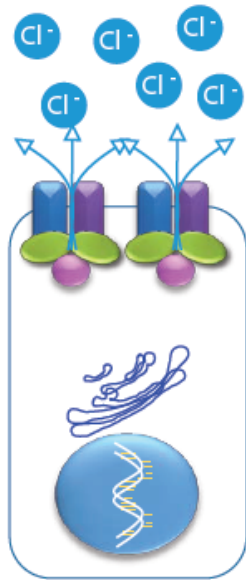
2-Hava yolu sekresyonlarını azaltmaya yönelik tedavilerde yenilikler

3-KFTR modölatörleri

4-Kişiyeye özel tedavi

KFTR defekt tipleri

One Way of Classifying CFTR Mutations



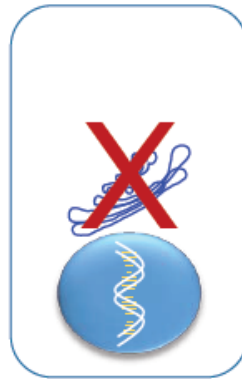
Normal

CFTR is created, reaches cell surface and functions properly, allowing transfer of chloride and water.



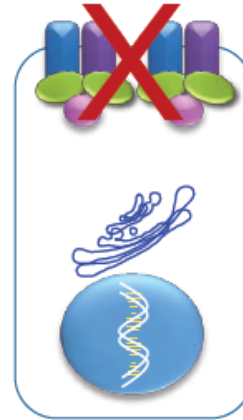
Class I

No functional CFTR created.



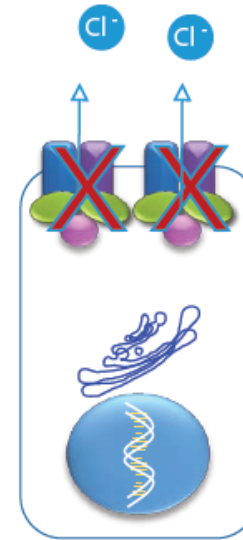
Class II

CFTR protein is created, but misfolded, keeping it from reaching the cell surface.



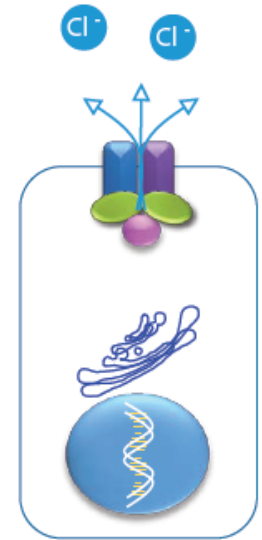
Class III

CFTR protein is created and reaches cell surface, but does not function properly.



Class IV

The opening in the CFTR protein ion channel is faulty.



Class V

CFTR is created in insufficient quantities.

DESCRIPTION

EXAMPLES

G542X
W1282X
R553X

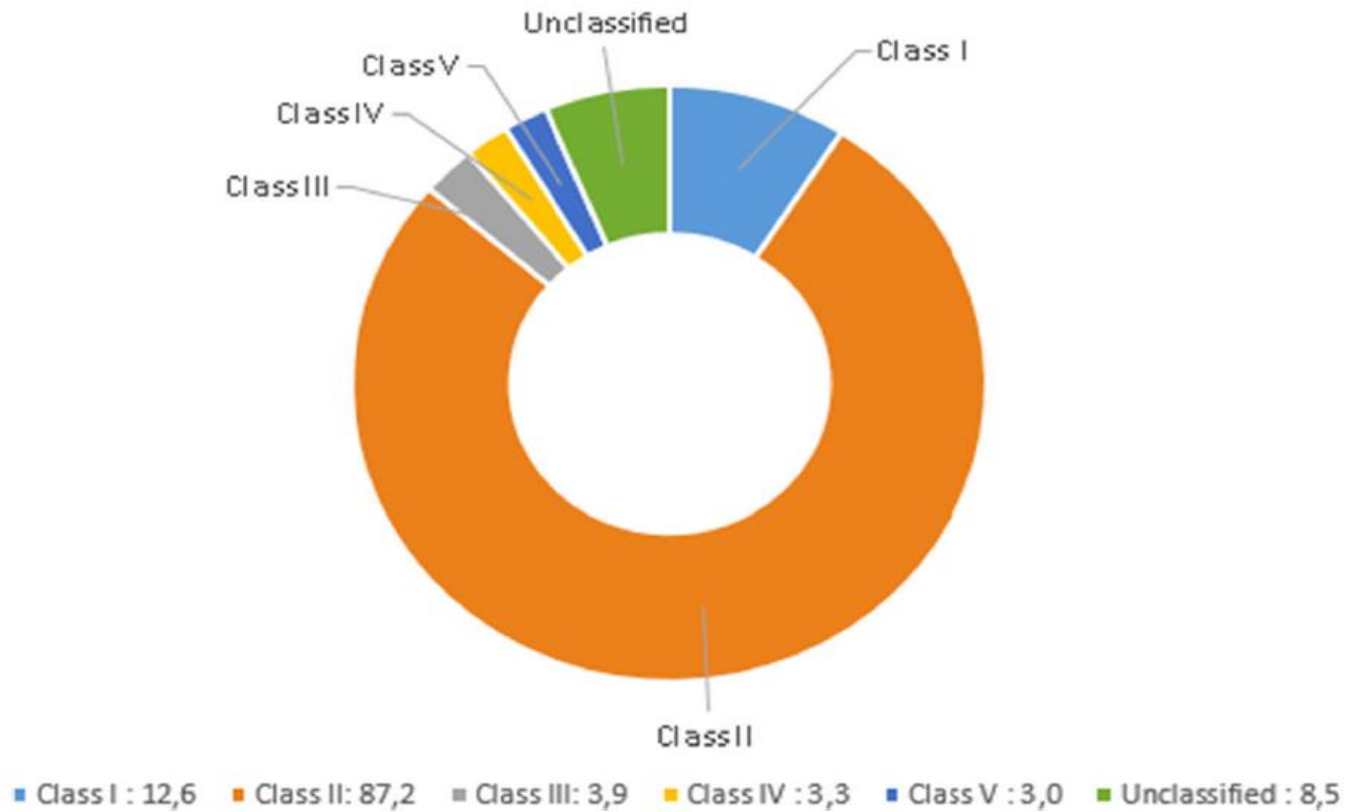
F508del
N1303K
I507del

G551D
S549N
V520F

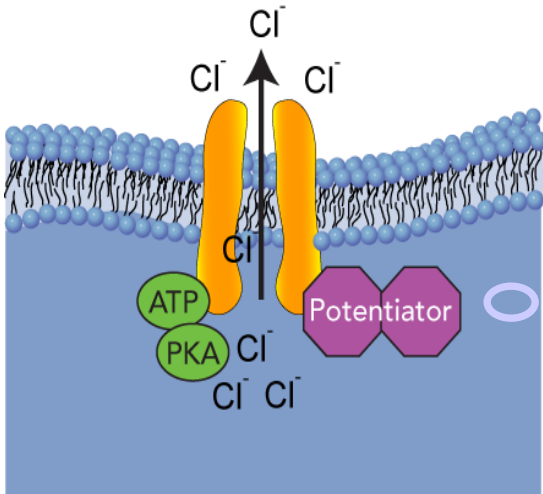
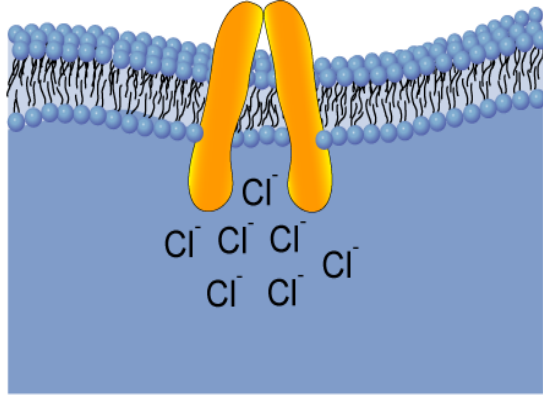
R117H
D1152H
R347P

3849+10kbC->T
2789+5G->A
A455E

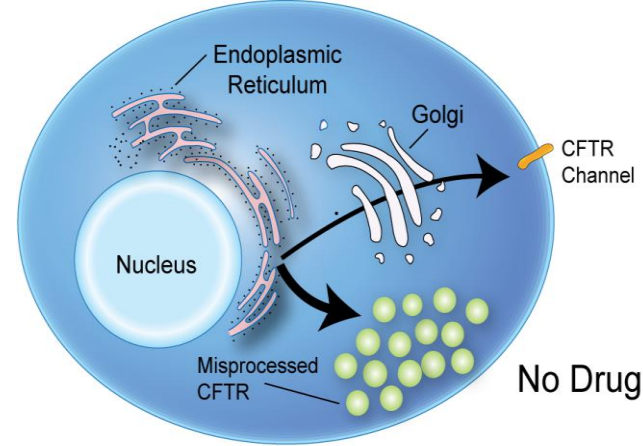
KFTR mutasyonları gruplara göre dağılım



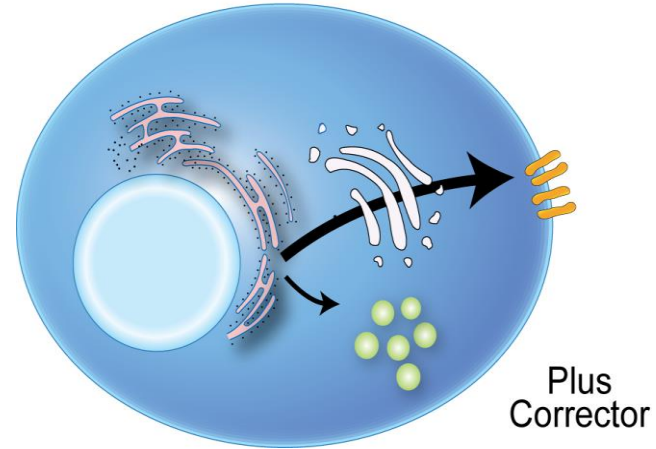
KFTR modölatörleri



Potansiyatör tedavi



Hücre yüzeyine ulaşan KFTR kanal sayısının artırılması



Düzeltilci tedavi

Pre-clinical	Phase One	Phase Two	Phase Three	To Patients
Ivacaftor (Kalydeco®) ›				✓
Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) ›				✓
Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor ›				
CTP-656 (Deuterated ivacaftor) ›				
FDL169 ›				
GLPG2222 ›				
QBW251 ›				
VX-152 + tezacaftor + ivacaftor ›				
VX-440 + tezacaftor + ivacaftor ›				
VX-445 + tezacaftor + ivacaftor ›				
VX-659 + tezacaftor + ivacaftor ›				

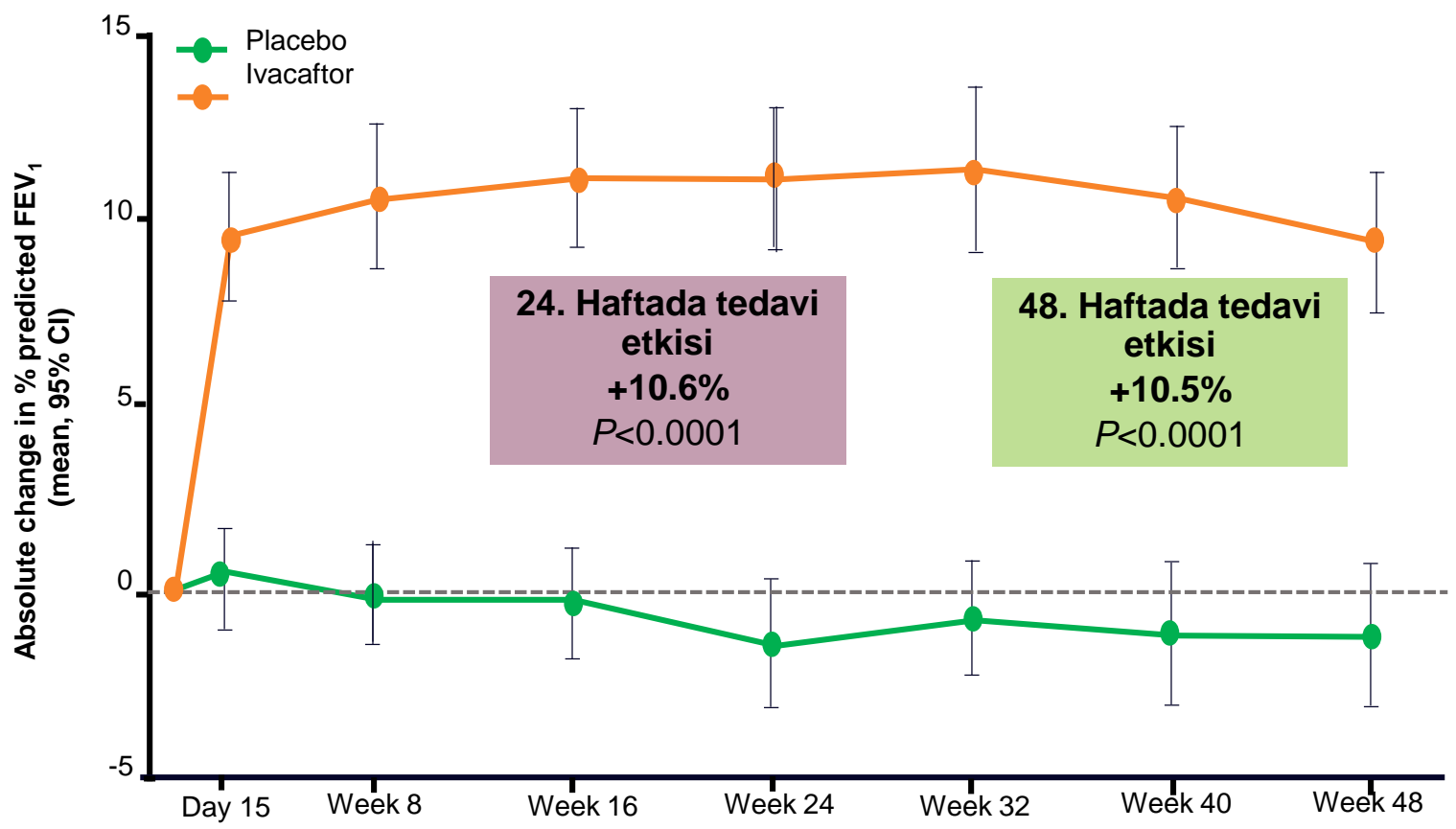
Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2011 November 3; 365(18): 1663–1672. doi:10.1056/NEJMoa1105185.

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, uluslararası çok merkezli çalışma
- En az bir G551D mutasyonu olan >12 yaş 167 hasta
- 150 mg ivacaftor, 2x1, 48 hafta
- Primer sonlanım noktası: İlk 24 hafta %FEV1 değişim
- Sekonder sonlanım noktası: Akut alevlenmeye kadar geçen süre, yaşam kalitesi, tartı değişimi, ter testi

Ivacaftor: FEV₁'deki deęişiklikler



CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second

Ramsey BW, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1663–72.

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2011 November 3; 365(18): 1663–1672. doi:10.1056/NEJMoa1105185.

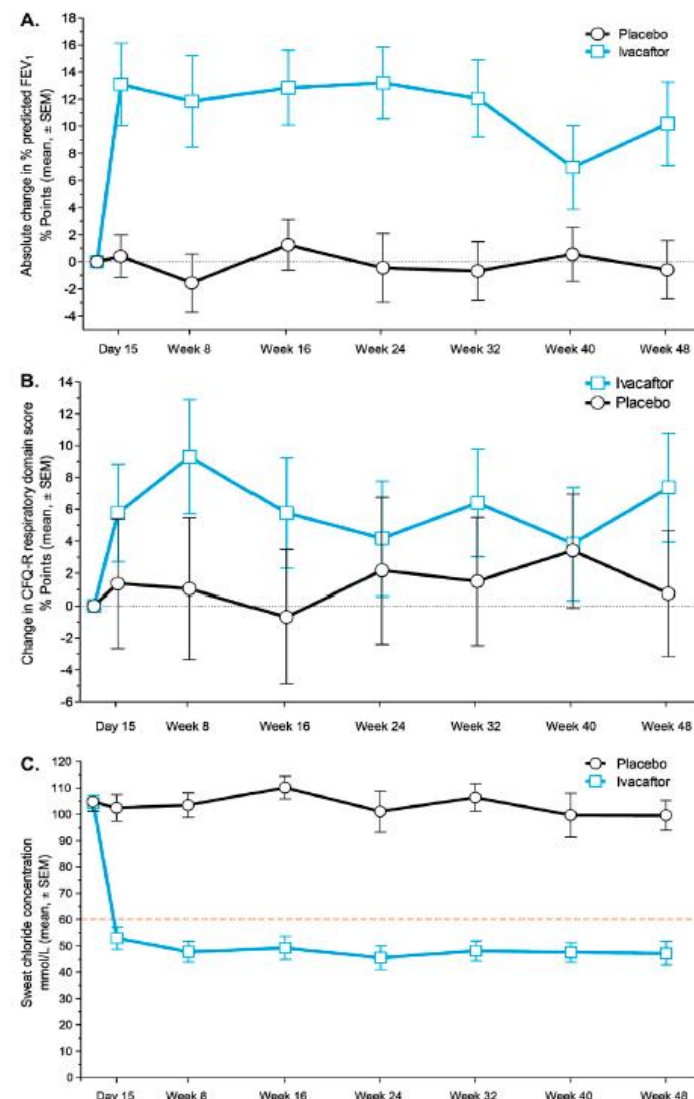
A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

- **Sonuç:** Ivacaftor grubunda
- Akut alevlenmede % 56 azalma
- Qol (CFQ-R) artışı
- Plaseboya göre 2.7 kg tartı fazlalığı
- Ter testinde 48.1 mmol/L düşme

Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation

Jane C. Davies^{1,2}, Claire E. Wainwright³, Gerard J. Canny⁴, Mark A. Chilvers⁵, Michelle S. Howenstine⁶, Anne Munck⁷, Jochen G. Mainz⁸, Sally Rodriguez⁹, Haihong Li⁹, Karl Yen⁹, Claudia L. Ordoñez⁹, and Richard Ahrens¹⁰; on behalf of the VX08-770-103 (ENVISION) Study Group

Plazma membranında zaten varolan ancak işlevi bozuk olan KFTK kanallarının çalışmasını artırır.



Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of
ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a
CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study

.

34 hasta

50 mg (<14 kg) veya 75 mg (≥14 kg) 2X1

Part A: 4 gün, part B: 24 hafta

Primer sonlanım noktası: Güvenlik

Sekonder sonlanım noktası: Ter testi, tartı, BMI

Ve boy z-skor

Sonuç: Ter testi, tartı ve BMI z-skor da anlamlı düzelme

6 (%18) hastada kc enzim artışı

Davis JC, Lancet Respir Med. 2016 Jan 20

Ivacaftor (VX-770)

- **Kalydeco**

- FDA onaylı (31 Ocak 2012)

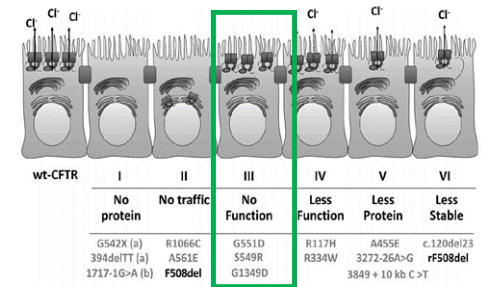
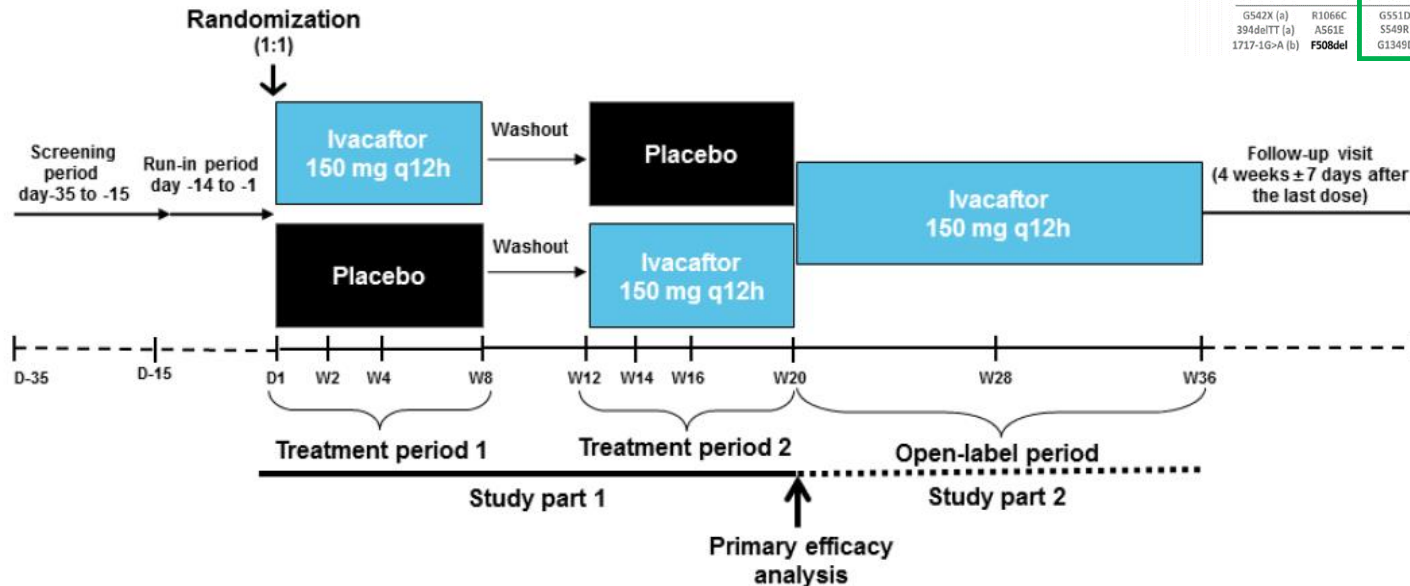
- ≥ 6 yaş tb (2 x 150 mg)
- 2-6 yaş granül (2x 50-75mg)

- 311.000 \$ /yıl



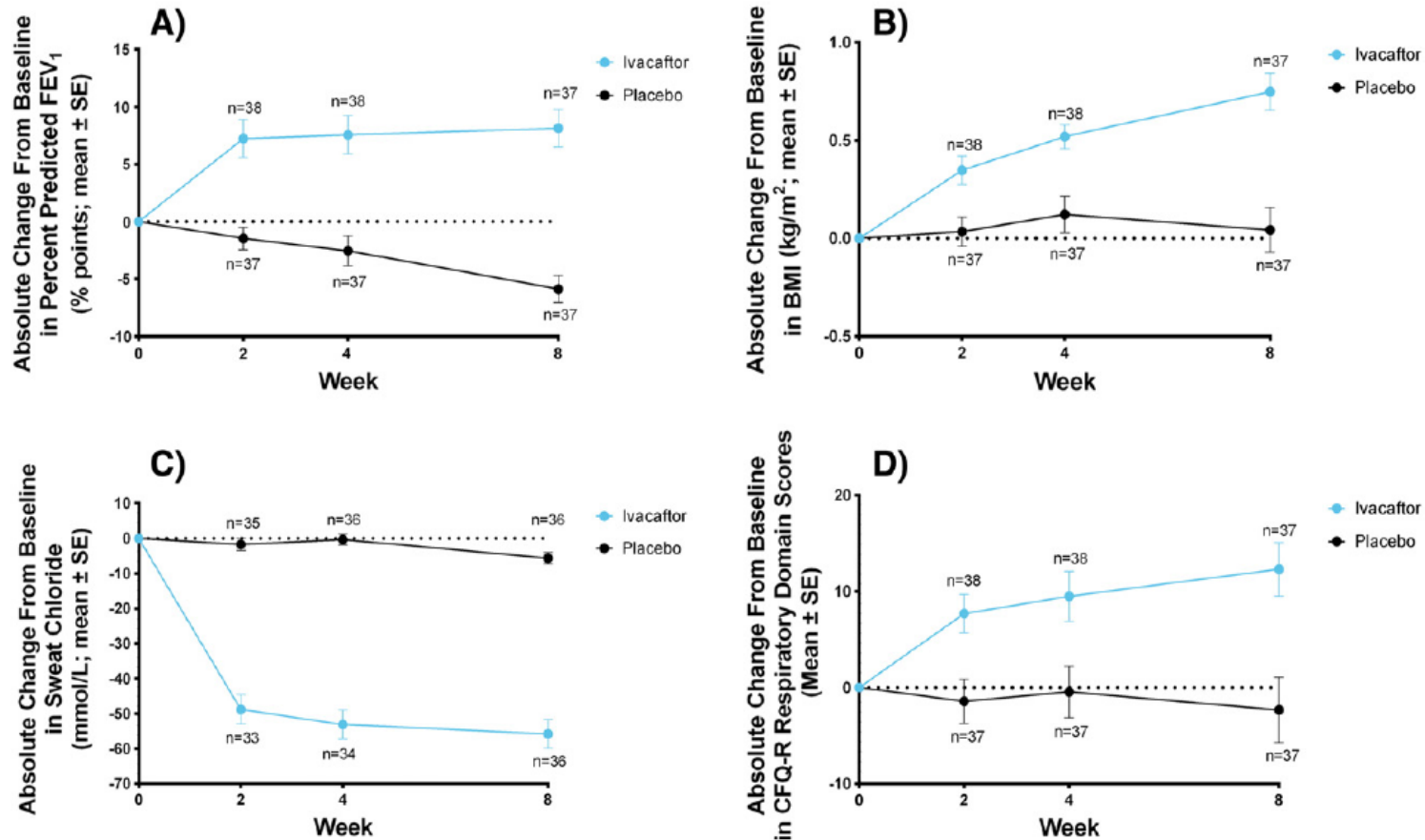
G551D dışı Grup III Mutasyonlarda Ivacaftor (KONNECTION çalışması)

KONNECTION study design



De Boeck K, J Cyst Fibros.2014

G551D dışı grup III mutasyonlarda Ivacaftor (KONNECTION Çalışması)



Kalydeco (Ivacaftor-VX 770)

E56K G178R S549R K1060T G1244E 3272-26A->G

P67L E193K G551D A1067T S1251N 711+3A->G

R74W L206W G551S G1069R S1255P E831X

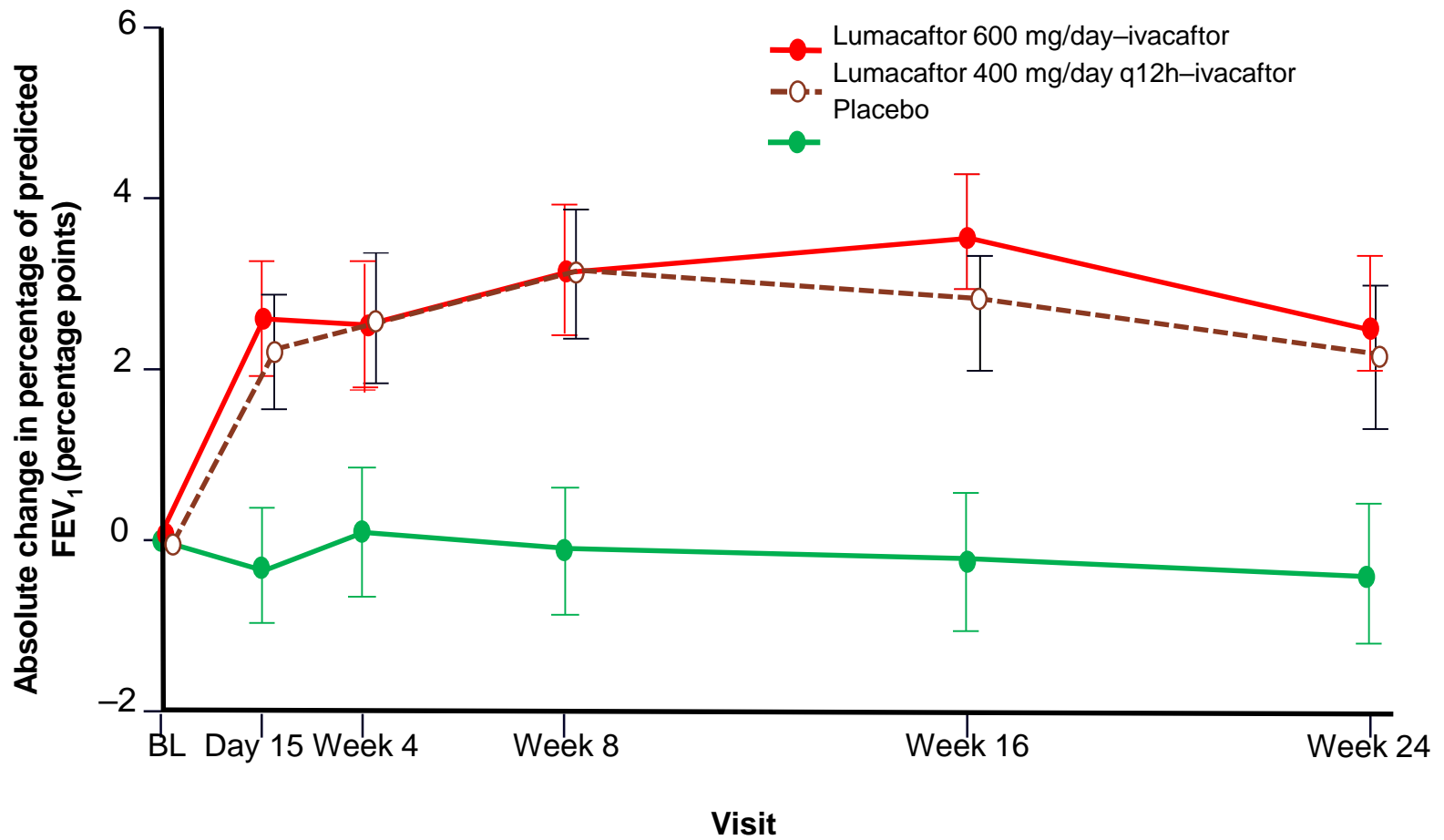
D110E R347H D579G R1070Q D1270N

D110H R352Q S945L R1070W G1349D

R117C A455E S977F F1074L 3849+10kbC->T

R117H S549N F1052V D1152H 2789+5G->A

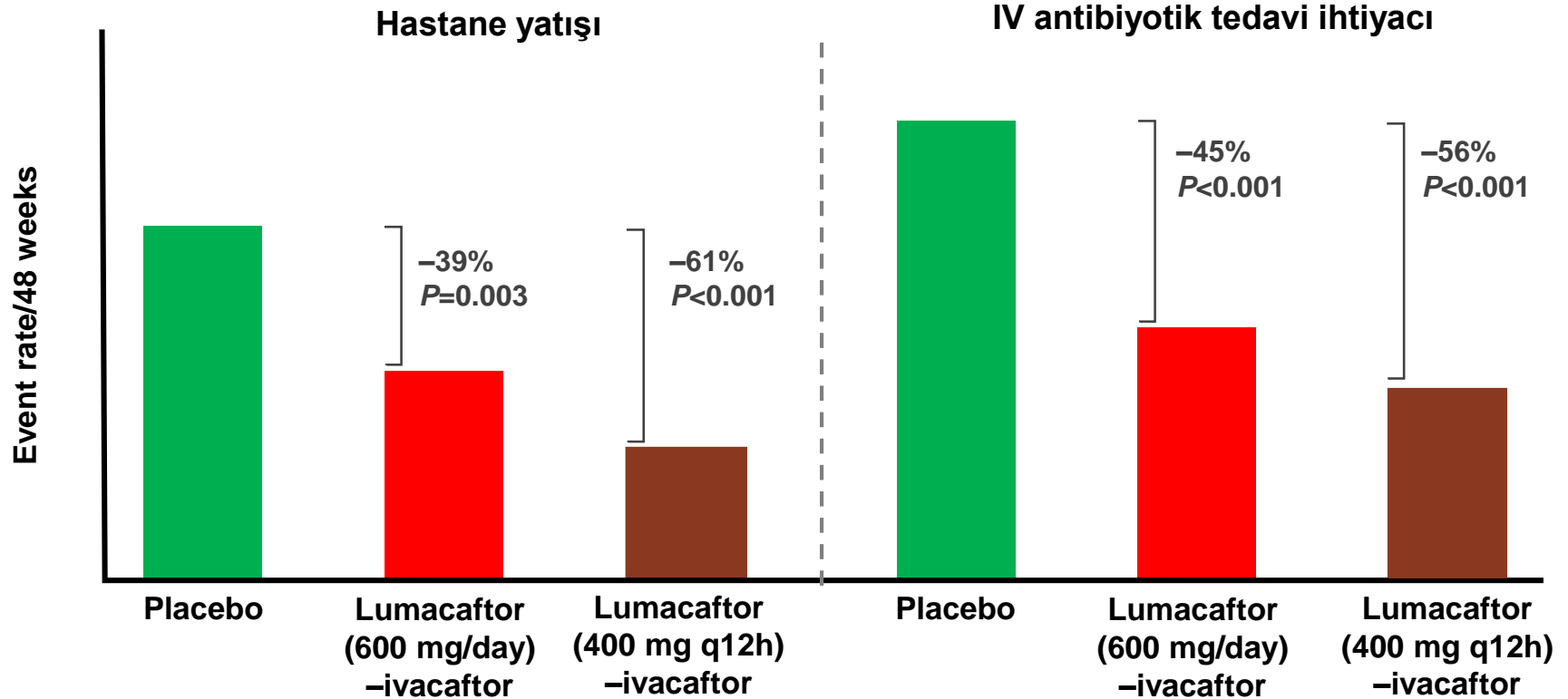
DeltaF508 homozigot hastalarda Lumacaftor/ivacaftor ile tedavide FEV₁'de düzelme



BL, baseline; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; q12h, every 12 hours

Lumacaftor/Ivacaftor'un Alevlenmelere etkisi

24 haftada alevlenme



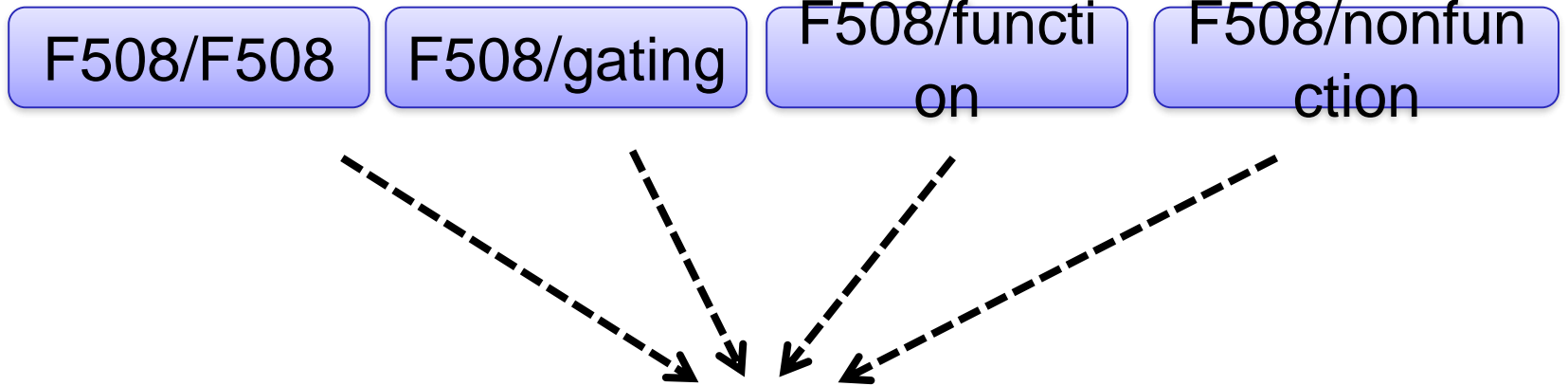
IV, intravenous; q12h, every 12 hours

Lumacaftor (VX-809) ve Ivacaftor(vx-770)

Orkambi

- 2x2 tb (200/125 mg tb)
- Mayıs 2015'te 12 yaş üzeri FDA onayı ve US'da kullanılmaya başlandı
- 20 Kasım 2015 Avrupa da onay aldı
- 259.000\$/yıl

Ivacaftor-Tezacaftor



Ivacaftor-

KFTR düzeltici: Tezacaftor

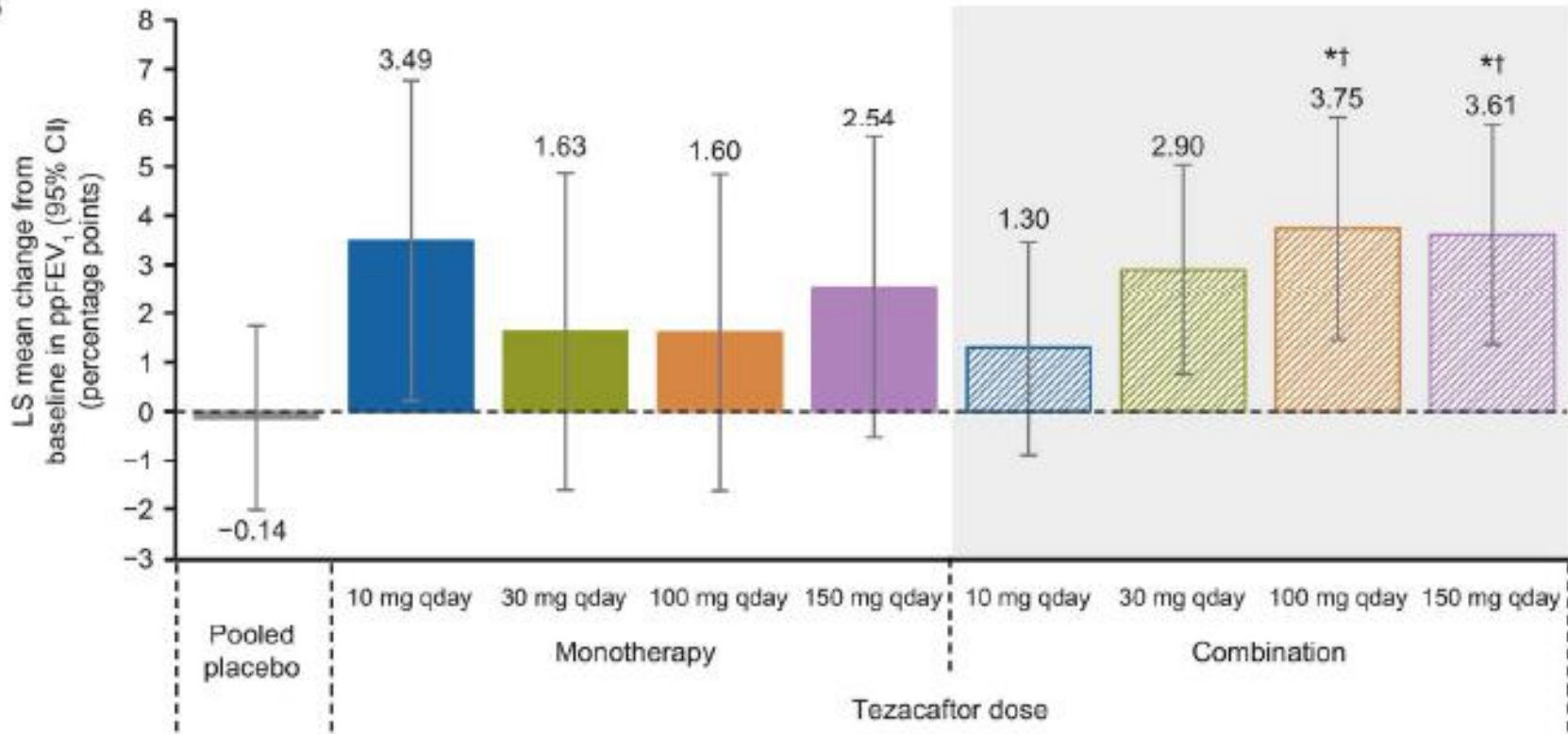
- Lumacaftor ile benzer etki mekanizması
- Yarı ömrü daha uzun
- Lumacaftora göre ilaç etkileşimi daha az
- Erken dönem nefes darlığına dair kanıt yok

Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and *F508del/F508del-CFTR* or *F508del/G551D-CFTR*

Scott H. Donaldson¹, Joseph M. Pilewski², Matthias Griese³, Jon Cooke⁴, Lakshmi Viswanathan⁵, Elizabeth Tullis⁶, Jane C. Davies⁷, Julie A. Lekstrom-Himes⁸, and Linda T. Wang⁸; on behalf of the VX11-661-101 Study Group

AJRCCM Articles in Press. Published on 20-September-2017 as 10.1164/rccm.201704-0717OC

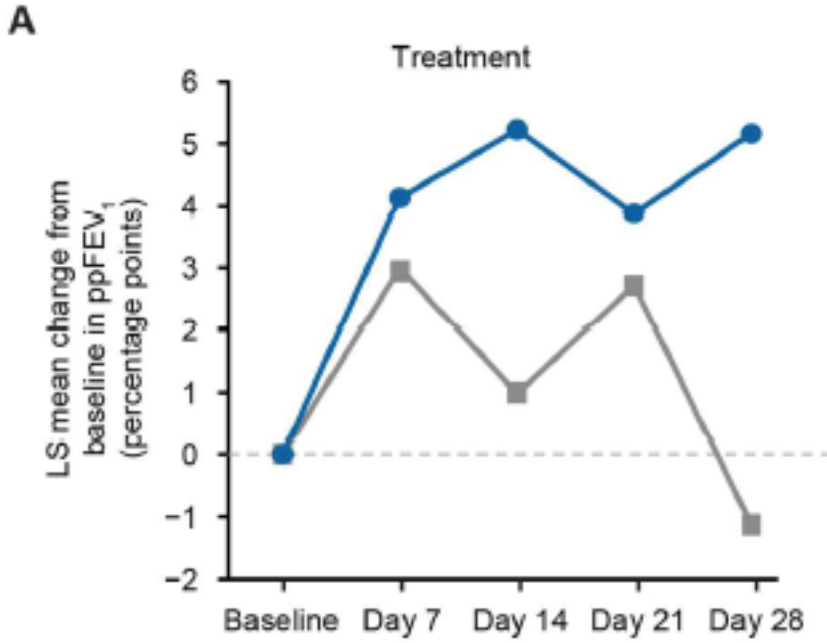
B



Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and *F508del/F508del-CFTR* or *F508del/G551D-CFTR*

Scott H. Donaldson¹, Joseph M. Pilewski², Matthias Griese³, Jon Cooke⁴, Lakshmi Viswanathan⁵, Elizabeth Tullis⁶, Jane C. Davies⁷, Julie A. Lekstrom-Himes⁸, and Linda T. Wang⁸; on behalf of the VX11-661-101 Study Group

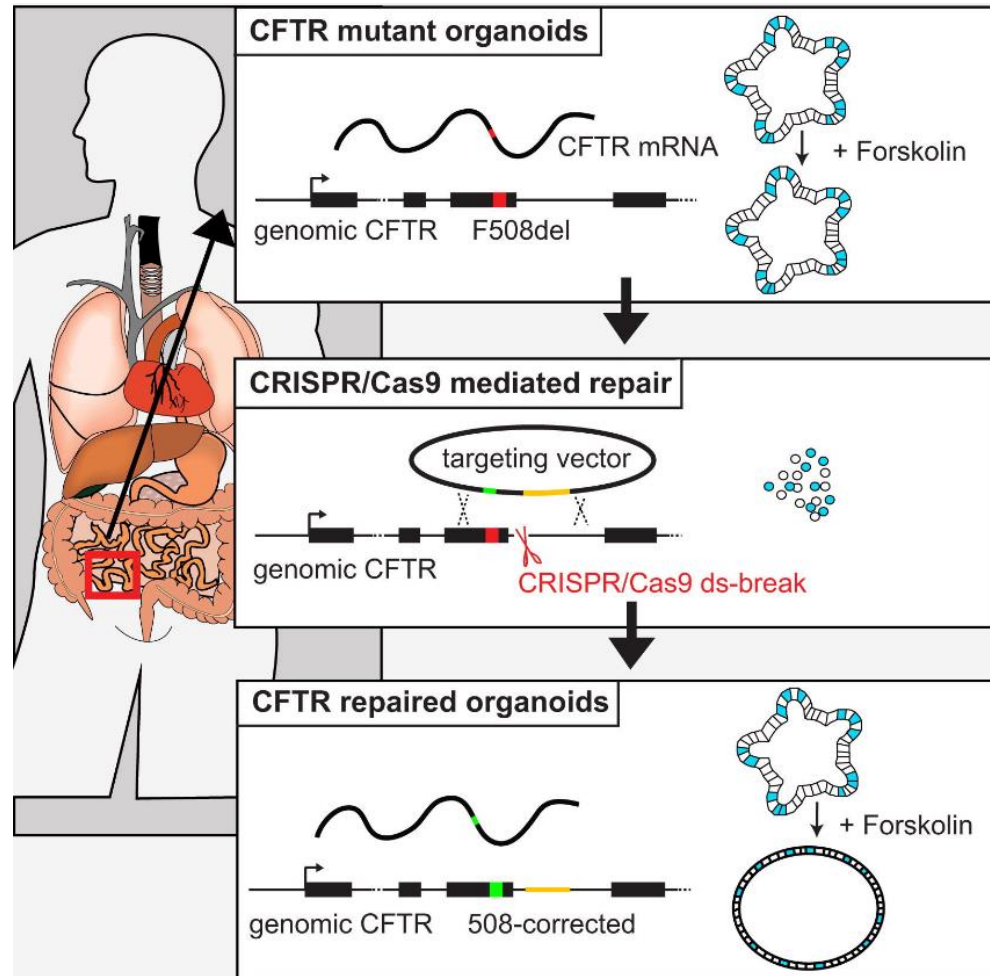
AJRCCM Articles in Press. Published on 20-September-2017 as 10.1164/rccm.201704-0717OC



Delta F508/G551D

Tüm Mutasyonlara uygun tedavi

CRISPR/Cas9



Sunum Akış Planı

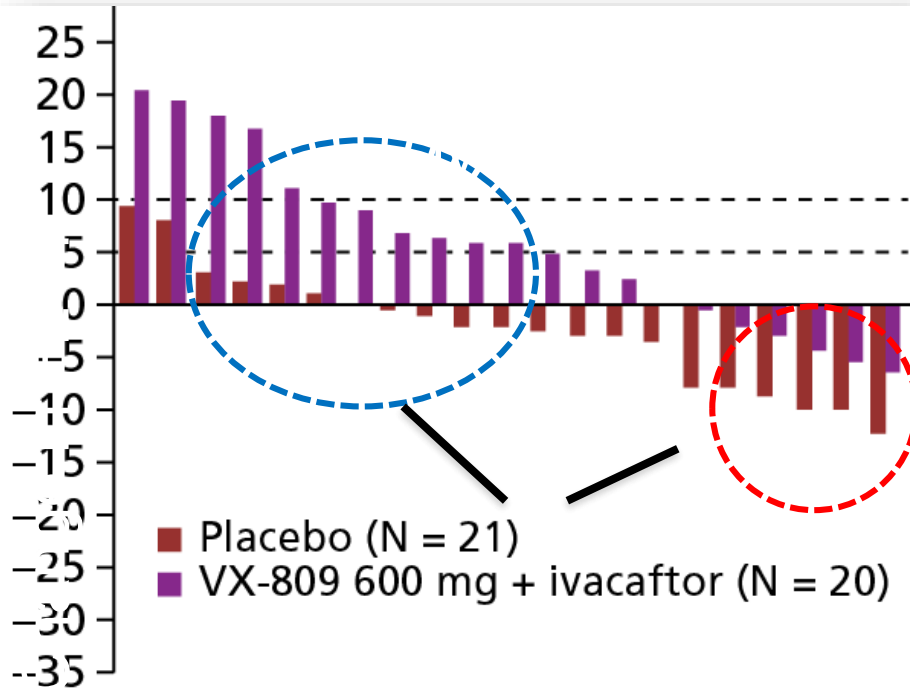
1-İnfeksiyonların tedavisindeki yenilikler

2-Hava yolu sekresyonlarını azaltmaya yönelik tedavilerde yenilikler

3-KFTR modülatörleri

4-Kişiyeye özel tedavi

Kişiye özel tedavi seçilmesi neden önemli?

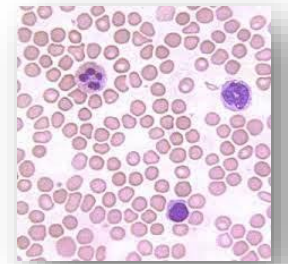
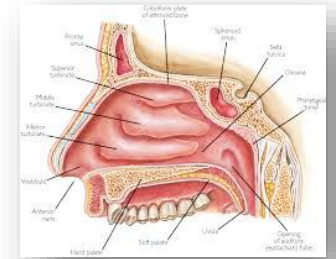


Bir hasta tedaviye cevap verirken diğer hasta neden cevap vermiyor?

Tedaviye yanıt veren hastaların ortak özellikleri belirlenmeli

Kişiye özel tedavi modelleri

- Organoidler– GI doku -----
- Havayolu hücreleri – nasal hücreler-----
- Kök hücreler –KF epiteli ile kaplanmış hasta hücresi



Sonuç: KF tanı ve tedavisindeki gelişmeler ile birlikte sağkalım artmaktadır...

Personalized
Medicine for CF

- Kanada: 49.7 yaş
- Amerika: 41.1 yaş
- İngiltere: 43.5 yaş

