



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



Lega Italiana
Fibrosi Cistica
EMILIA

“La ricerca scientifica spiegata ai pazienti.

Le opportunità di trattamento per i pazienti con fibrosi cistica “



Sabato 18 marzo ore 9.30 - 12.30

Aula G - Centro congressi,

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

“Le attività di ricerca in corso in Ospedale per il miglioramento della qualità della vita dei pazienti”

Maria Candida Tripodi, dirigente medico

Unità Operativa Fibrosi Cistica

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

- **Studi attualmente in corso presso U.O. Fibrosi Cistica Parma**

- STUDIO VOICE
- STUDIO SULL'ERADICAZIONE DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA
- STUDIO SU TOBRAMICINA INALATORIA IN PAZIENTI CON PATOLOGIA POLMONARE AVANZATA
- STUDIO PER VALUTARE IL BENEFICIO DELLA SOMMINISTRAZIONE DI ALFA 1 ANTITRIPSINA
- STUDIO SU CORRELAZIONE ATTIVITA' FISICA AEROBICA E DIABETE
- STUDIO OSSERVAZIONALE ASSOCIAZIONE IVACAFTOR/LUMACAFTOR
- STUDIO OSSERVAZIONALE IVACAFTOR IN MUTAZIONI GATING

- **Nuovi farmaci**

- Terapie volte a correggere il difetto di base
- Terapie mucolitiche
- Terapie antinfiammatorie

STUDIO VOICE (VERTEX)

Studio osservazionale di pazienti affetti da Fibrosi Cistica in Europa

- Registro multicentrico, internazionale di pazienti affetti da FC, omozigoti per la mutazione F508del
- **Scopo dello studio** è caratterizzare:
 - il **decorso** della malattia
 - identificare quei dati clinici che aiutino a **prevedere l'evoluzione** della malattia a breve e lungo termine
 - Valutare l'impatto clinico della **terapia cronica** e la sua relazione con il **decorso** della malattia
 - Raccogliere dati che aiutino allo **sviluppo di nuovi farmaci e protocolli di ricerca**
- Raccolta dati retrospettivi per 24 mesi prima dell'arruolamento e per 60 mesi dopo l'arruolamento
- Previsto il reclutamento di 4000 pazienti
- + 6 aa

STUDIO VOICE

Outcome clinici:

- Funzionalità respiratoria
- Stato nutrizionale
- Esacerbazioni polmonari (numero e durata del trattamento)
- Microbiologia dell'apparato respiratorio
- Comorbidità
- Mortalità
- Trapianto

Utilizzo risorse mediche

- Ospedalizzazioni
- Visite ambulatoriali o in emergenza
- Utilizzo di antibiotici
- Altri farmaci

Valutazione dell'andamento riportato dai pazienti

- Questionari su qualità della vita, per il rilievo di sintomi depressivi e ansia, produttività lavorativa o scolastica
- **Dati clinici estrapolati dalla cartella clinica del paziente ogni 6 mesi**
- **Questionari ogni 6-12 mesi**

Studio randomizzato multicentrico sull'eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica: confronto tra il trattamento eradicante classico e il trattamento classico associato alla terapia antibiotica delle alte vie respiratorie



- La prognosi della FC è sostanzialmente dipendente da infezioni respiratorie croniche
- **P. Aeruginosa è oggi considerato il patogeno batterico dominante**
- l'80% circa dei pazienti FC saranno cronicamente infettati da P. Aeruginosa
- Fattore prognostico negativo
- «early eradication treatment»
- non esiste un gold standard, percentuali analoghe di eradicazione possono essere ottenute con diversi protocolli
- clearance del germe nel 70% dei casi
- la reinfezione spesso è dovuta allo stesso ceppo
- il genotipo dei ceppi di P.aeruginosa fra alte e basse vie aeree è lo stesso nel 90% dei casi
- **I seni paranasali**
 - la sede iniziale dell'infezione
 - serbatoio di riserva dei batteri (causa di reinfezione)

➡ sperimentare un trattamento delle vie aeree superiori nelle fasi iniziali dell'infezione da *P. aeruginosa* con la finalità di aumentare ulteriormente la possibilità di successo di eradicazione

Lo scopo principale di questo studio è **comparare l'efficacia in termini di eradicazione di PA dalle vie aeree inferiori di due tipi di trattamento:**

- protocolli classici di eradicazione (il solo trattamento delle vie aeree inferiori, trattamento A)
- protocolli classici di eradicazione associati a lavaggi nasali con colistina (trattamento B).

Obiettivo secondario

- Valutare l'efficacia del trattamento B a livello delle vie aeree **superiori**
- Valutare la correlazione fra vie aeree superiori e inferiori in termini di presenza di *P. aeruginosa*

Studio parallelo, in aperto, controllato, randomizzato, multicentrico, di fase III, no profit

- 12 centri italiani
- 120 pazienti
- La durata del trattamento antibiotico sarà **4 settimane** in entrambi i gruppi
 - **eradicazione di *P. Aeruginosa***: 3 risultati colturali negativi nell'arco dei successivi 6 mesi.
- **INTERVENTO A (trattamento classico):**
 - Inalazione di colistina b.i.d. e 30 mg/kg/die di ciprofloxacina per via orale, divisa in 2 dosi, per 4 settimane.
 - Inalazione di tobramicina, 300 mg due volte al dì per 4 settimane con appositi nebulizzatori
 - Aztreonam-lisinato 75 mg tre volte al dì per 4 settimane con appositi nebulizzatori
- **INTERVENTO B (irrigazioni nasali con colistina + trattamento classico)**
 - Irrigazione nasale con colistina 2.000.000 U b.i.d (dose totale giornaliera 4.000.000 U) per un periodo di 4 settimane.

- Si valuterà:
 - **proporzione di eradicazione di *P. aeruginosa***
 - **le differenze nel tempo di ricolonizzazione**

Terapie concomitanti e di supporto

- I pazienti continueranno a essere trattati in base allo Standard di cura della Fibrosi Cistica della European CF Society

Terapie proibite

- terapia antibiotica endovenosa
- qualsiasi altro farmaco oggetto di studio
- macrolidi



PARI MONTESOL



Doccia nasale con colimicina 2MU per 2 volte al giorno

Studio osservazionale prospettico a lungo termine sulla sicurezza e tollerabilità di Tobramicina per via inalatoria somministrato per 2 volte al giorno per 3 cicli (28 giorni on/28 giorni off) in pazienti con Fibrosi Cistica aventi funzionalità polmonare severamente compromessa

- 60 pazienti, provenienti da alcuni paesi europei

SCOPO:

- Valutare il rischio di ipersensibilità e irritazione a carico delle alte e medie vie aeree
- Efficacia del trattamento

Criteri di inclusione:

- Pz affetti da FC già in cura con Bramitob o TOBI, 300 mg per 2 volte al giorno
- FEV1 stabilmente compreso tra 25-40%, in almeno 2 misurazioni nei 6 mesi precedenti l'arruolamento
- età maggiore di 6 anni

Durata dello studio:

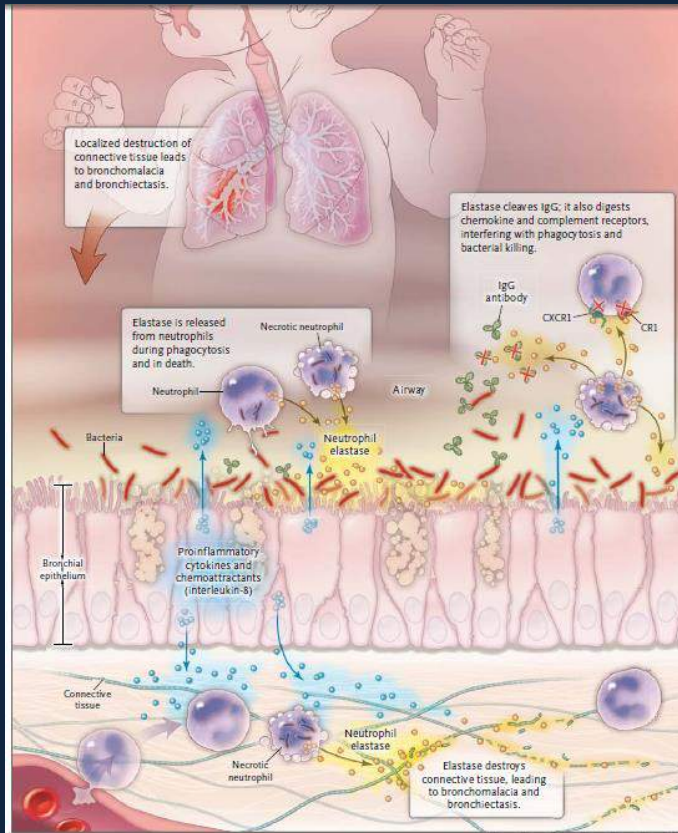
- 6 mesi (3 cicli ON/OFF)

Variabili di efficacia

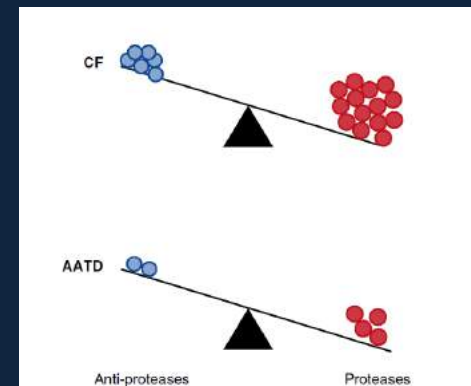
- FEV1
- Esacerbazioni polmonari
- Trattamenti anti-psudomonas
- Ospedalizzazioni
- Morte

Sicurezza

- Eventi avversi (riduzione FEV1, broncospasmo, dispnea, tosse, emottisi...) e eventi avversi legati al farmaco



- FC e deficit di AAT (Alfa 1 antitripsina) sono entrambe malattie polmonari ereditarie a prognosi infausta
- La AAT è una proteina che protegge le vie aeree dal possibile danno provocato dagli enzimi liberati dalle cellule infiammatorie (es. neutrofili)
- La patologia polmonare è dominata per entrambe da un'**infiammazione neutrofila**



Nell'AAT viene a mancare la protezione verso l'elastasi neutrofila

Nella FC il carico di elastasi neutrofila è talmente elevato da non riuscire ad essere contrastato dall'azione enzimatica proteolitica

- Lo studio è al momento attuale in via di elaborazione e prevede la somministrazione di AAT esogena
- Ancora da definire
 - Pazienti da includere
 - Dosaggio AAT
 - Via di somministrazione

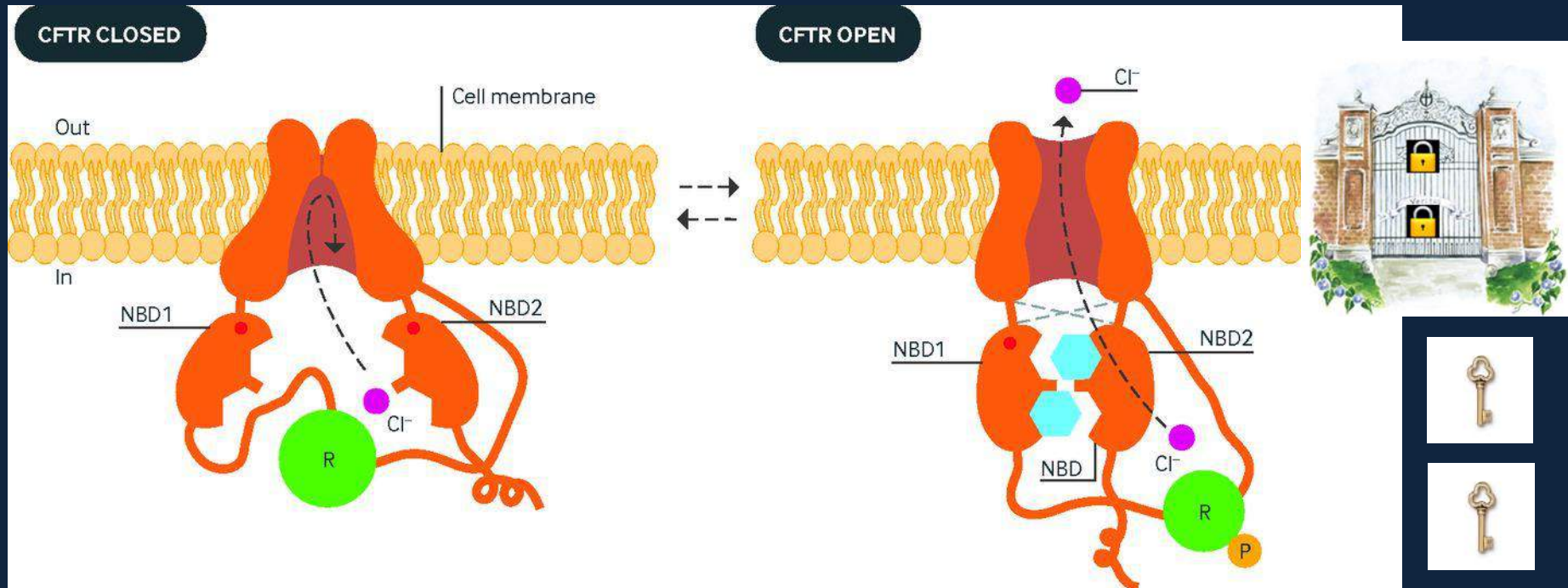
STUDIO SU CORRELAZIONE ATTIVITA' FISICA AEROBICA E DIABETE IN PAZIENTI FC



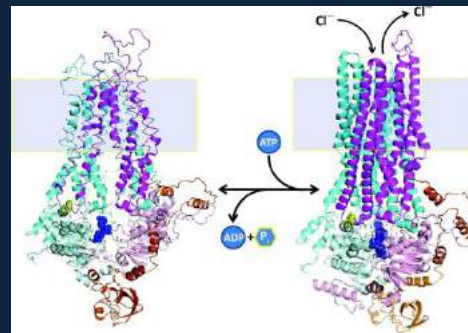
- In pazienti affetti da Diabete Mellito I e II è documentata un'alterata risposta cardiaca all'esercizio fisico
- Scopo di questo studio è paragonare la capacità aerobica e la risposta cardiaca all'esercizio fisico in pazienti FC affetti da diabete e pazienti FC con normale tolleranza glucidica
- Attualmente sono stati coinvolti 34 pazienti
- I dati sono in fase di elaborazione

NUOVI FARMACI

Diagram of the proposed structure of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in its closed (left) and open (right) configurations.



Bradley S Quon, and Steven M Rowe BMJ
2016;352:bmj.i859



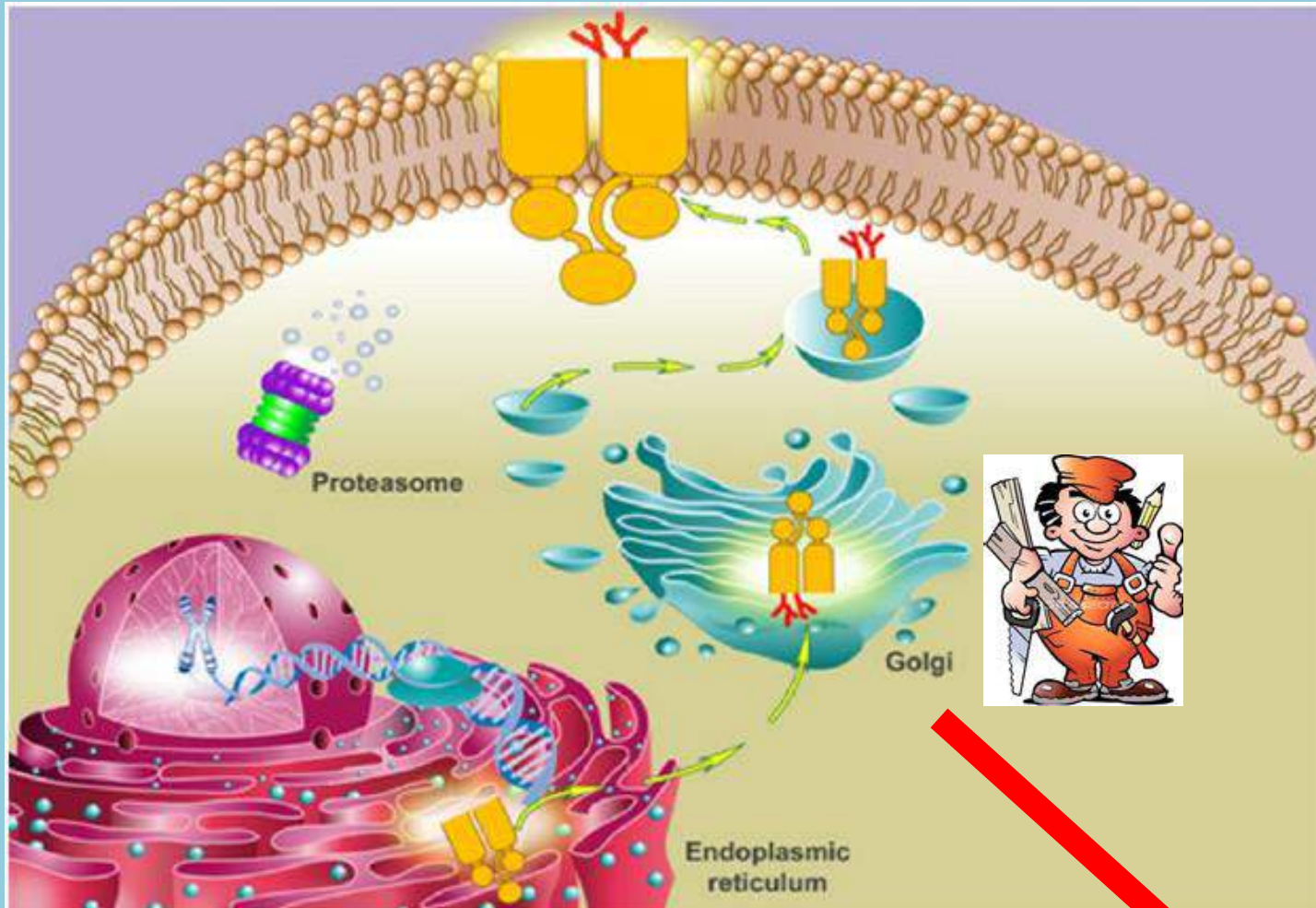
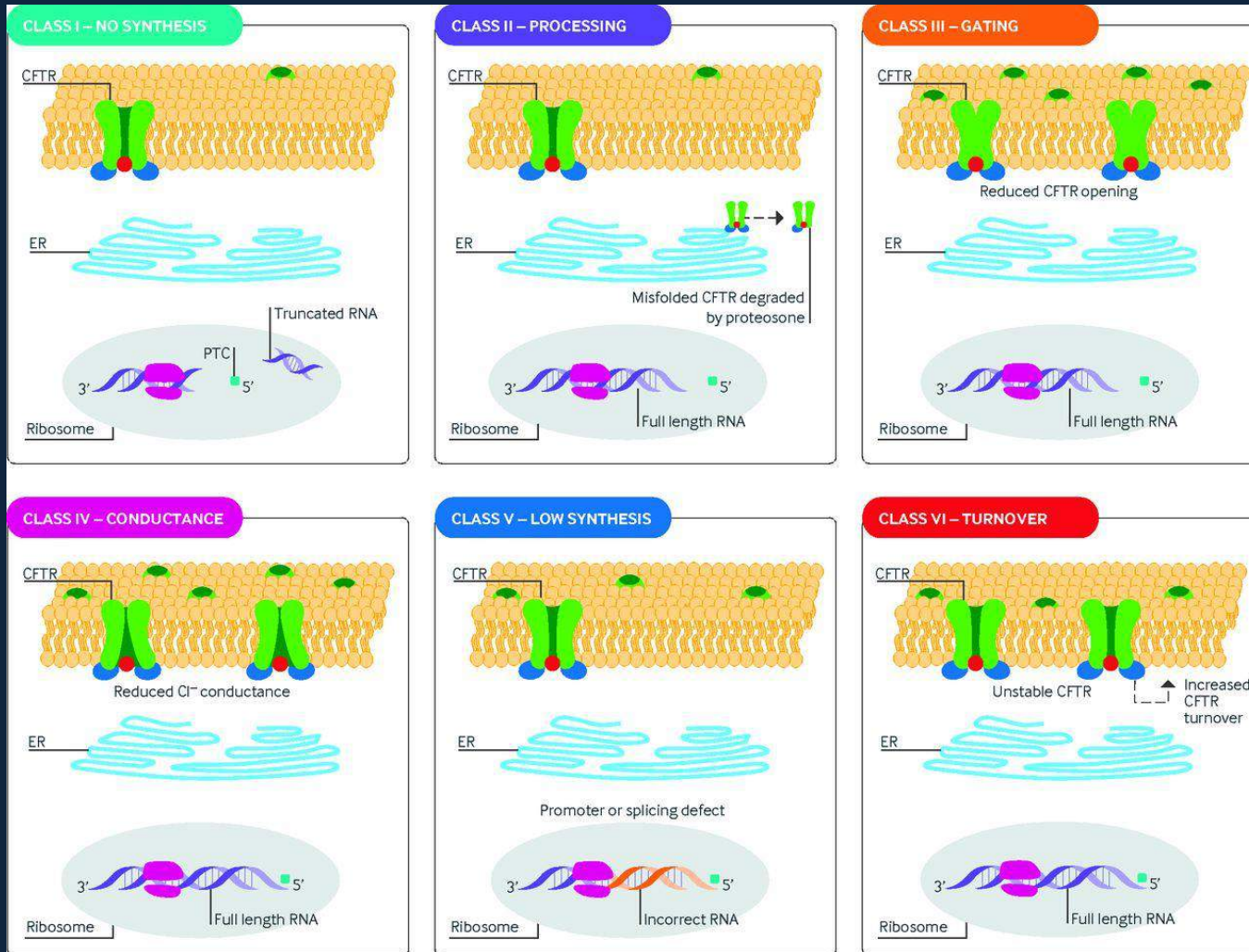


Fig 3 CFTR mutational classes and molecular consequences.



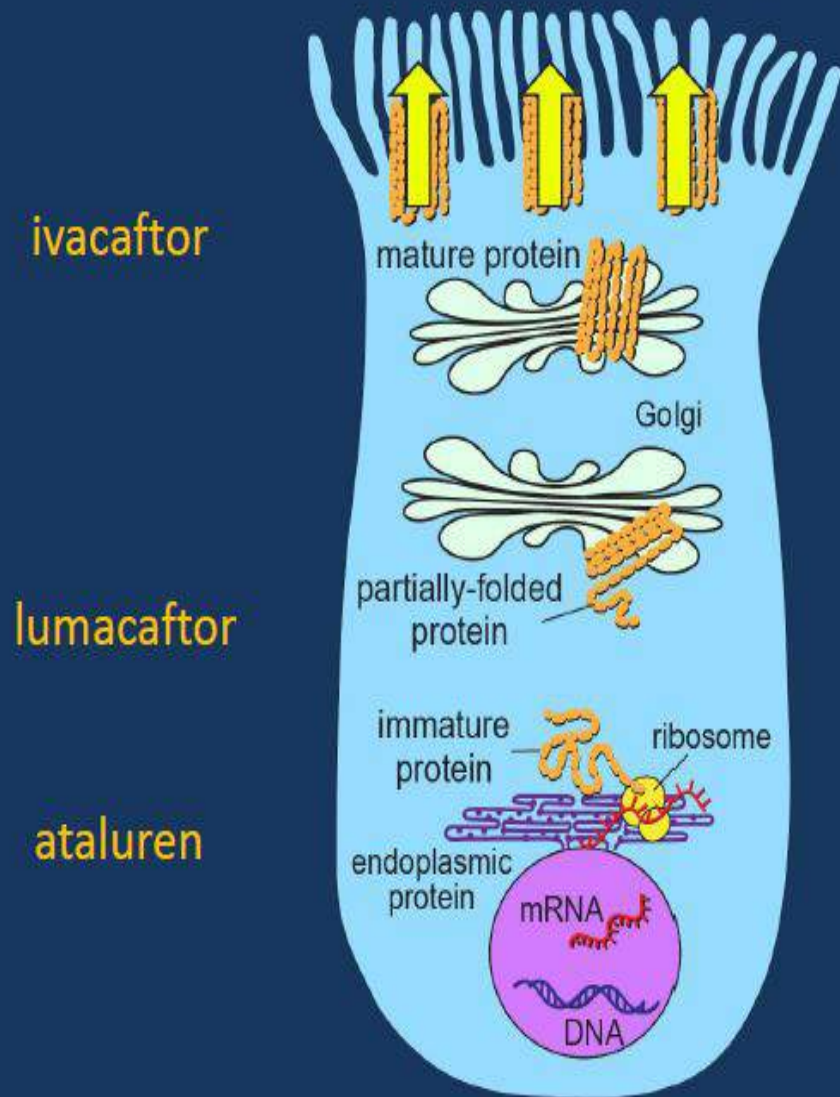
Le mutazioni di classe I, II e III: alterano la quantità e funzione della proteina, non consentendone affatto la produzione (classe I) o producendo una proteina molto difettosa (classe II e III)

Le mutazioni di classe IV: consentono la sintesi di una proteina difettosa, ma capace di svolgere, seppure in piccolissima misura, la sua funzione

Le mutazioni di classe V: determinano la produzione di una certa quota, anche se piccola, di proteina normale

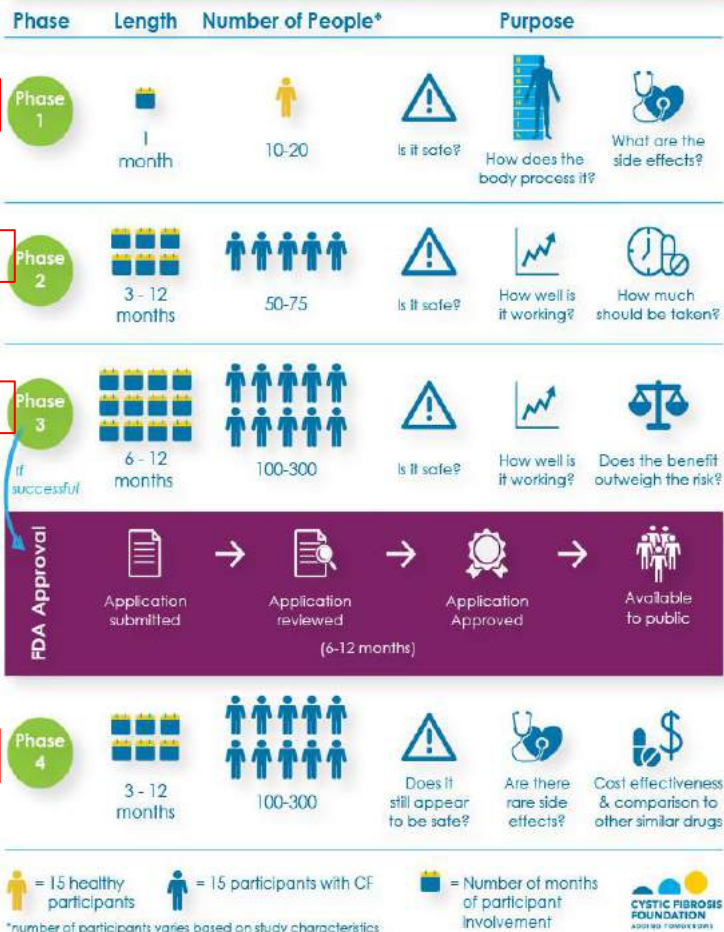
Le mutazioni di classe VI: viene prodotta una proteina con ridotta stabilità e aumentato turnover

Terapia di riparazione del difetto di base (CFTR repairing therapy)



- Terapie specifiche per le diverse classi di mutazioni
- Si selezionano tra milioni di molecole quelle che potrebbero diventare potenziatori o correttori
- **Potenziatori:** possono incrementare la funzione della CFTR mutata
 - La proteina mutata è presente sulla membrana citoplasmatica ma è incapace di svolgere una normale funzione di canale ionico
- **Correttori:** correggere le alterazioni del processamento, cioè del processo per cui la proteina passa dalla forma immatura a quella matura e funzionante
 - Indicata per le mutazioni che determinano un difettivo ripiegamento della proteina (misfolding) rimanendo intrappolata nel reticolo endoplasmatico e quindi degradata

CLINICAL TRIAL PROCESS



Restore CFTR Function

Pre-clinical Phase One Phase Two Phase Three To Patients

Ivacaftor (Kalydeco®) ›

Lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®) ›

Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor ›

Cavosonstat (N91115) ›

CTP-656 (Deuterated ivacaftor) ›

FDL169 ›

GLPG2222 ›

QBW251 ›

Riociguat ›

VX-152 + tezacaftor + ivacaftor ›

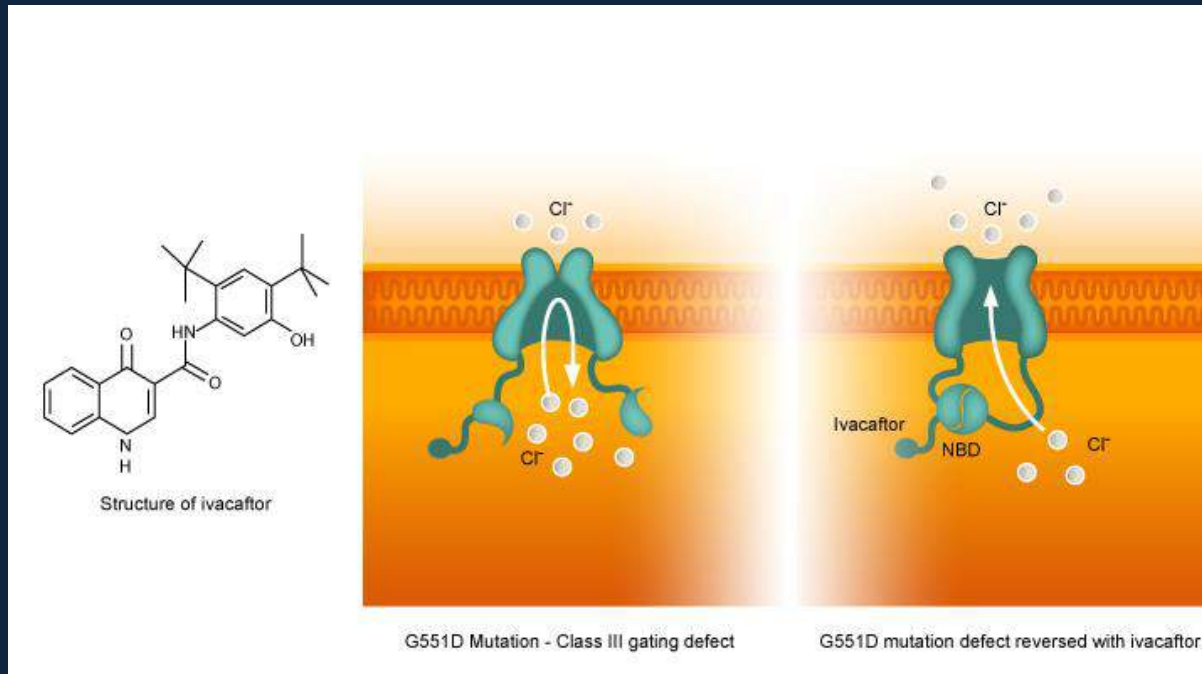
VX-440 + tezacaftor + ivacaftor ›

PTI-428 ›

QR-010 ›

VX-659 + tezacaftor + ivacaftor ›

IVACAFTOR (VX-770)



Incrementa l'attività della proteina CFTR dal 5% al 50%
Sembrerebbe stabilizzare il canale CFTR aperto e aumenta il tempo di apertura

Accurso F., Durie P., (2010) **Effect of Vx-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation.** N Engl J Med 363: 1991–2003.

G551d: 4.3% popolazione FC (3° frequenza), F508del 90%

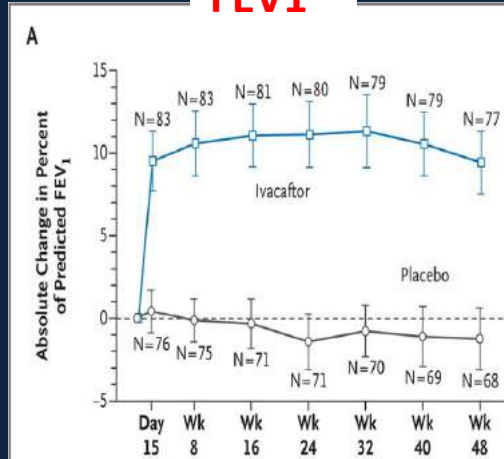
IVACFTOR

- Approvato e rimborsato per i pazienti con mutazioni di **classe III (gating)** G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, G970R, S1251N, S1255P, S549N, S549R o una mutazione R117H in almeno un allele del gene CFTR **età pari o superiore a 6 anni**
- estensione alle età comprese nella fascia **2-5 anni**
- Estensione a pazienti con mutazioni **di classe IV e V**:
2789+5G->A, D110E, R352Q, A1067T, 3849+10kbC->T, D110H, A455E, R1070Q, 3272-26A->G, R117C, D579G, R1070W, 711+3A->G, E193K, S945L, F1074L, E56K, L206W, S977F, D1152H, P67L, P205S, F1052V, D1270N, R74W, R347H, K1060T

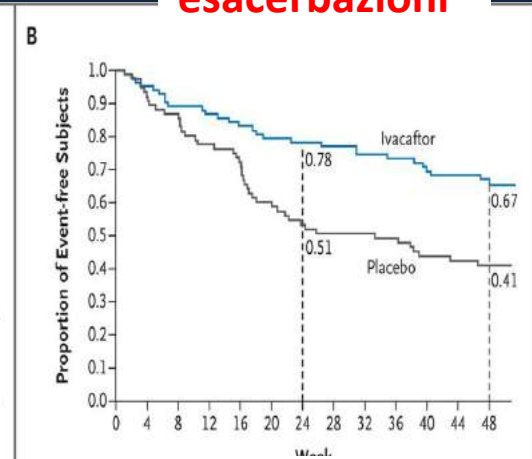
IVACAFITOR

- Sicurezza
(effetti indesiderati a carico di occhio e fegato)
- Funzionalità respiratoria
- LCI
- Malattia polmonare avanzata
- Tac polmonare
- Test del sudore
- Sinusite
- Stato nutrizionale
- Steatosi epatica
- Diabete (anche completa risoluzione)
- Qualità della vita
- Gravidanza
- **Aderenza al trattamento**
(estremamente variabile)

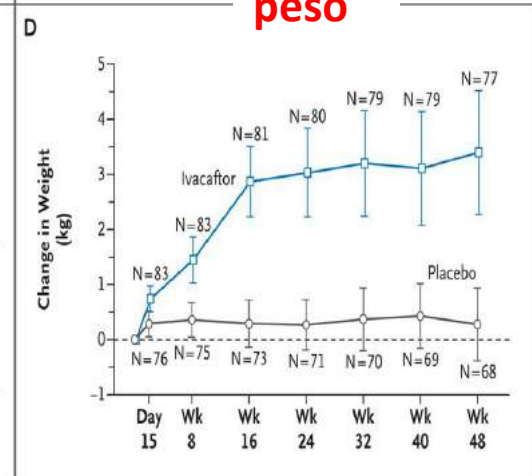
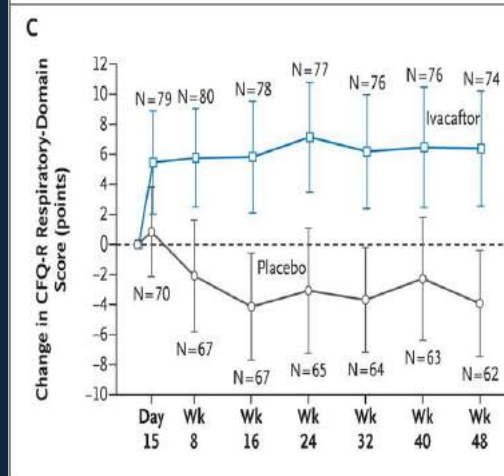
FEV1



esacerbazioni



peso



NEJM 2011, studio fase III

J Cyst Fibros. **2014** Dec;13(6):674-80

Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. De Boeck



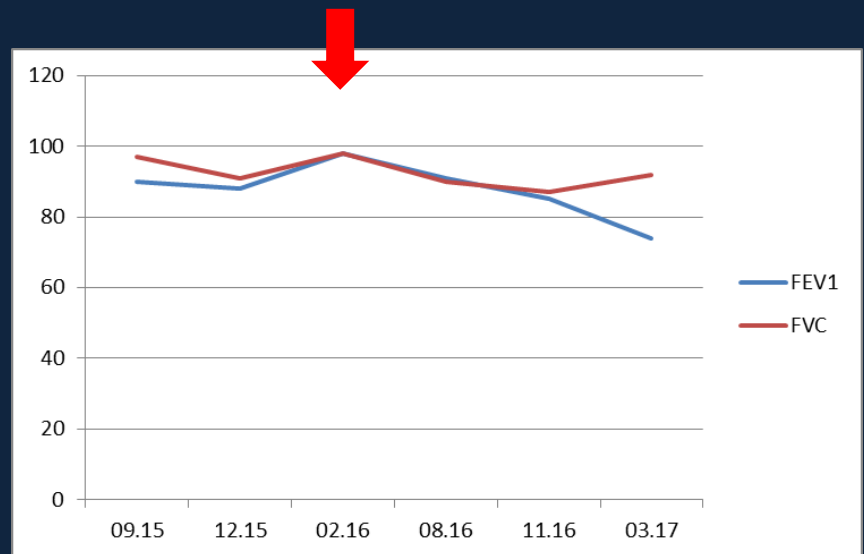
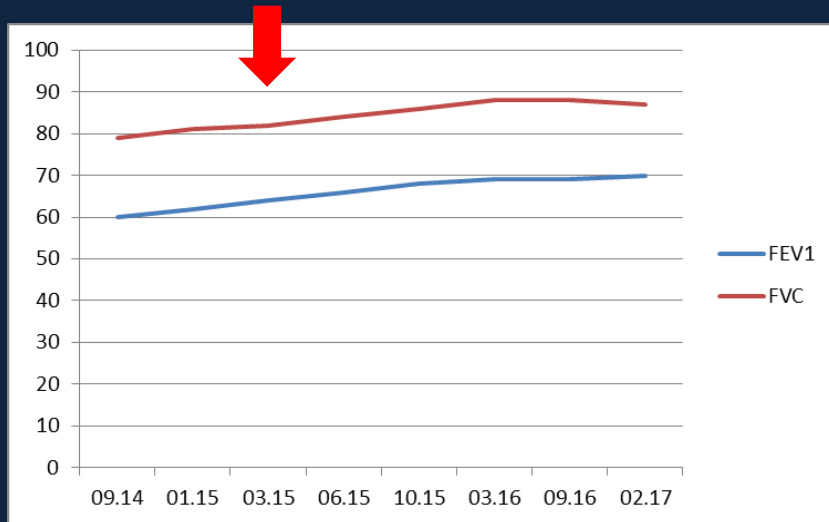
**Studio Osservazionale sull'utilizzo di Ivacaftor (Kalydeco)
Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in
pazienti affetti da Fibrosi Cistica con mutazioni «gating» non G551D
(SIFC)**

- Schede raccolta dati (CFR prima visita, quindi CFR follow-up una volta al mese per 2 mesi, quindi ogni 2 mesi per 12-18 mesi)



- Dati antropometrici, funzionali e anamnesi patologica recente
- 2 pazienti (entrambi F508del/G1244E)

KALYDECO: la ns esperienza



Lumacaftor/Ivacaftor

- 90% dei pz FC presenta almeno 1 mutazione F508del, 50% in omozigosi, 40% eterozigosi
- La **mutazione F508del** riduce la presenza della proteina a livello della superficie epiteliale e altera anche l'apertura del canale ciò determina una **minima attività di trasporto del cloro**
- Associazione correttore/ potenziatore: **Ivacaftor+ lumacaftor**
- **Lumacaftor** : è un **correttore** che si è dimostrato in vitro correggere le alterazioni della processazione causate dalla F508 del portando ad una aumentata esposizione del canale CFTR sulla superficie cellulare
- **Ivacaftor**: **potenziatore** già utilizzato con successo nelle mutazioni gating
- 2 studi di fase 3 : TRAFFIC eTRANSPORT
 - Internazionali, randomizzati, in doppio cieco, controllato, con placebo, in parallelo
 - lumacaftor + ivacaftor for 24 weeks

Original Article

Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis **Homozygous** for Phe508del *CFTR*

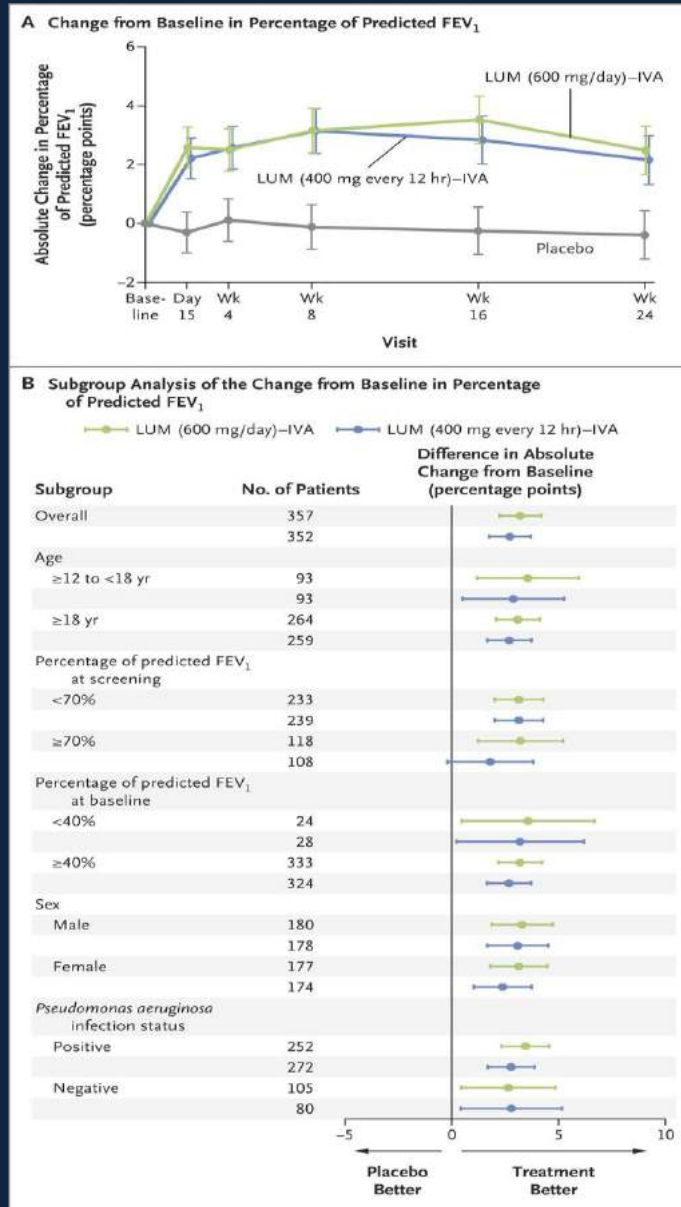
Claire E. Wainwright, M.B., B.S., M.D., J. Stuart Elborn, M.D., Bonnie W. Ramsey, M.D., Gautham Marigowda, M.D., Xiaohong Huang, Ph.D., Marco Cipolli, M.D., Carla Colombo, M.D., Jane C. Davies, M.D., Kris De Boeck, M.D., Patrick A. Flume, M.D., Michael W. Konstan, M.D., Susanna A. McColley, M.D., Karen McCoy, M.D., Edward F. McKone, M.D., Anne Munck, M.D., Felix Ratjen, M.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., David Waltz, M.D., Michael P. Boyle, M.D., for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups

N Engl J Med
Volume 373(3):220-231
July 16, 2015



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Absolute Changes from Baseline in the Percentage of Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁) According to Study Group.

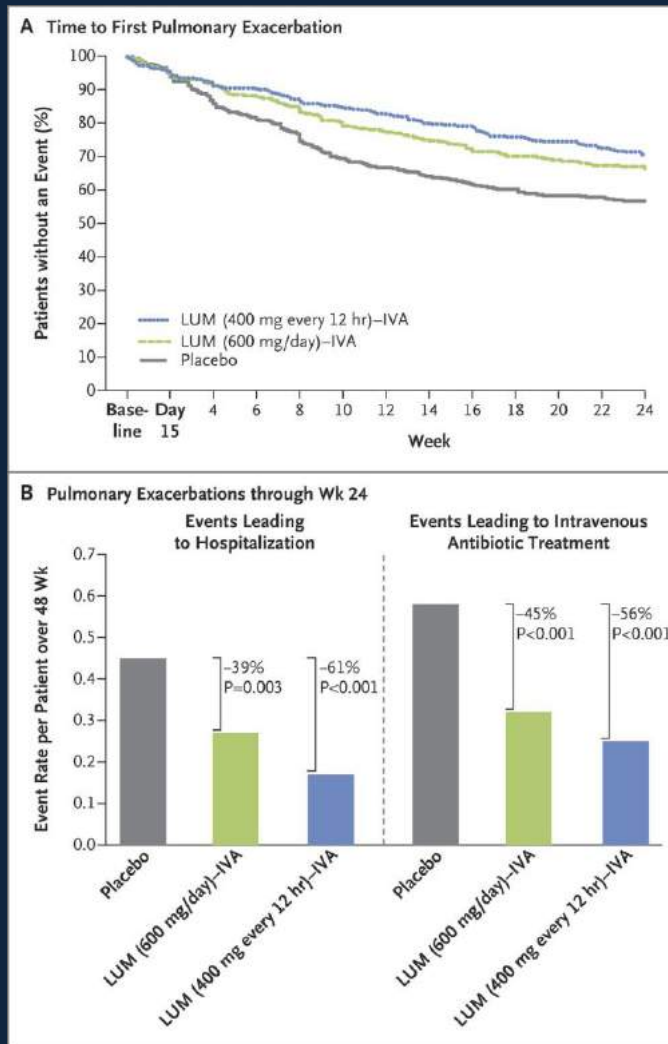


Wainwright CE et al. N Engl J Med
2015;373:220-231



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Pulmonary Exacerbations.



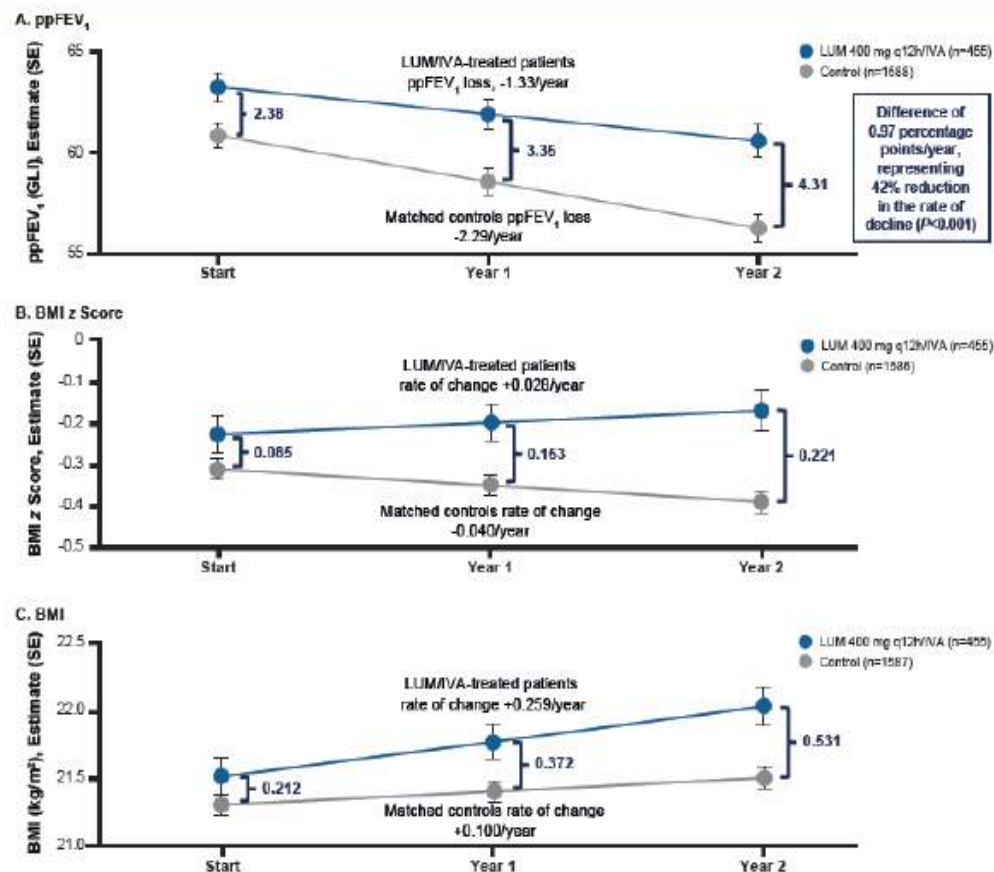
Wainwright CE et al. N Engl J Med 2015;373:220-231



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Long-term lumacaftor/ivacaftor benefit in F508del homozygotes

Figure 4. LUM/IVA Associated With a Reduced Annual Rate of ppFEV₁ Decline and Improved Nutritional Trajectory Compared With Matched Controls*



Difference of
0.97 percentage
points/year,
representing
42% reduction
in the rate of
decline (P<0.001)

120 settimane

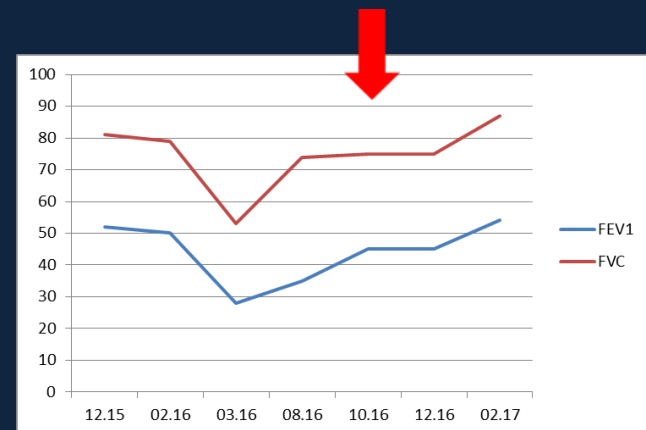
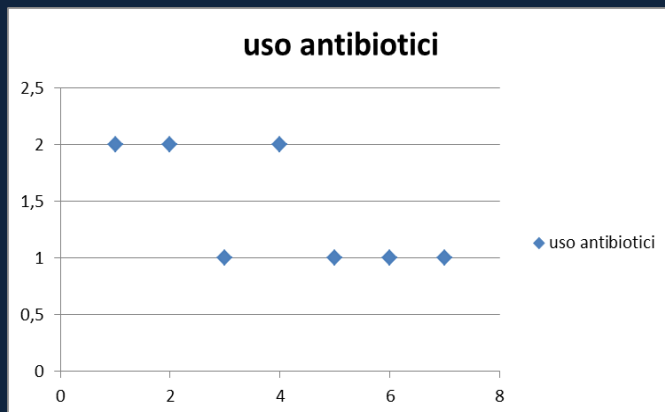
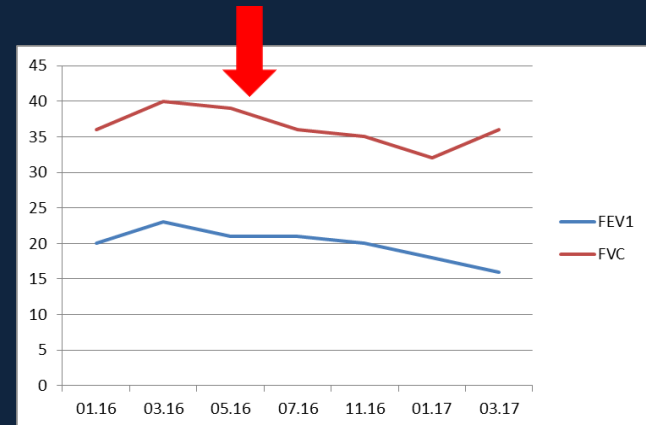
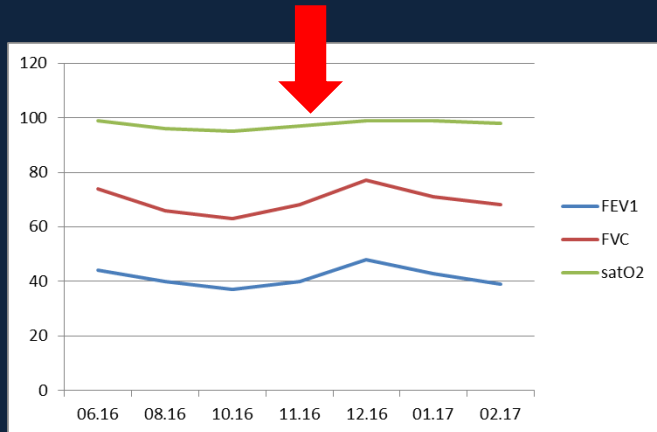
Studio osservazionale multicentrico sull'associazione ivacaftor/lumacaftor (ORKAMBI) SIFC

- **Scopo dello studio:** acquisire nuove informazioni sull'efficacia di orkambi nei pazienti con FC e mutazioni genetiche specifiche
- Studio osservazionale retrospettivo a una coorte singola
- Analisi intra-paziente tra il periodo PRE e POST
- 22 centri, 170 pazienti

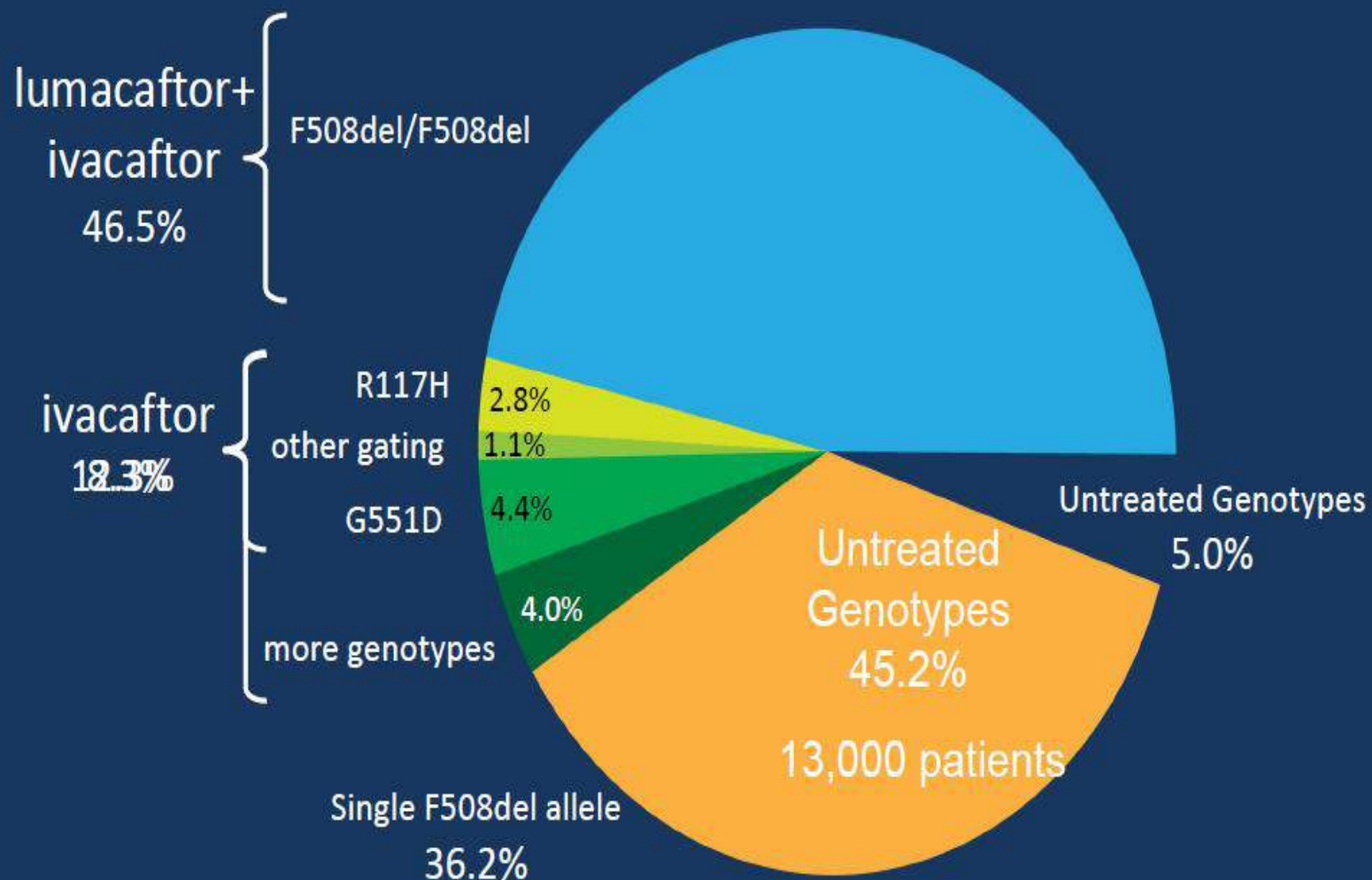
- Il ns Centro ha aderito con **7 pazienti**, di cui 5 assumono ancora la terapia, 1 pz ha sospeso il trattamento per comparsa di effetti indesiderati, 1 pz è stata sottoposta a trapianto polmonare
- raccolta dati per 12 mesi dall'inizio del trattamento e raccolta dati retrospettiva nei 12 mesi precedenti
- Dati antropometrici, funzionali, microbiologici e anamnesi patologica recente
- Schede raccolta dati (CFR prima visita, quindi CFR follow-up una volta al mese per 3 mesi, quindi ogni 3 mesi per altri 9 mesi)



ORKAMBI: la ns esperienza



Current US CF genotypes with approved CFTR modulators



Modulator pipeline is diversified and very robust

Sponsor	Drug Name	Class	R&D Stage
Genzyme		2nd gen corrector	Discovery
Reata		2nd gen corrector	Discovery
Parion		2nd gen corrector	Discovery
Flatley	FDL176	potentiator	Pre-Clinical
Pfizer		potentiator	Pre-clinical
Pfizer		corrector	Pre-clinical
Proteostasis	PTI-428	amplifier	Ph 1
Galapagos-Abbvie	GLPG2451	potentiator	Ph 1
Galapagos-Abbvie	GLPG2222	corrector	Ph 1
Galapagos-Abbvie	GLPG2665	corrector	Ph 1
Novartis	QBW267 corrector	potentiator	Ph 1
Concert Pharma	CTP-656	potentiator	Ph 2
Bayer	BAY 63-2521	corrector	Ph 2
Flatley	FDL169	1st gen corrector	Ph 2
Nivalis	N91115	GSNOR inhibitor	Ph 2
Vertex	VX-152	2nd gen corrector	Ph 2
Galapagos-Abbvie	GLPG1837	corrector	Ph 2
Vertex	VX-440	2nd gen corrector	Ph 2
Vertex	VX-661	1st gen corrector	Ph 3
Vertex	ivacaftor (VX-770)	potentiator	Available to Patients
Vertex	lumacaftor (VX-809)	1st gen corrector	Available to Patients

TEZACAFTOR VX661

- Correttore, simile al Lumacaftor
- Meno effetti indesiderati di tipo respiratorio
- In monoterapia o associato a ivacaftor e altri modulatori
- Sperimentazione di fase III
 - F508del omozigosi
 - F508del eterozigosi
 - Mutazioni gating

NUOVI CORRETTORI: VX440 e VX152

- In monoterapia o tripla associazione (+ ivacaftor e tezacaftor)
- Migliorano la processazione della proteina CFTR e il suo trasporto a livello della superficie cellulare
- La tripla associazione sembrerebbe essere molto efficace
- F508del omozigosi e eterozigosi

Tezacaftor + Ivacaftor + { VX-152 VX-440 VX-659

Emerging (next-generation) F508del corrector molecules

Figure 2. VX-152 and VX-440 Increase Chloride Transport and Augment the Response to Tezacaftor/Ivacaftor

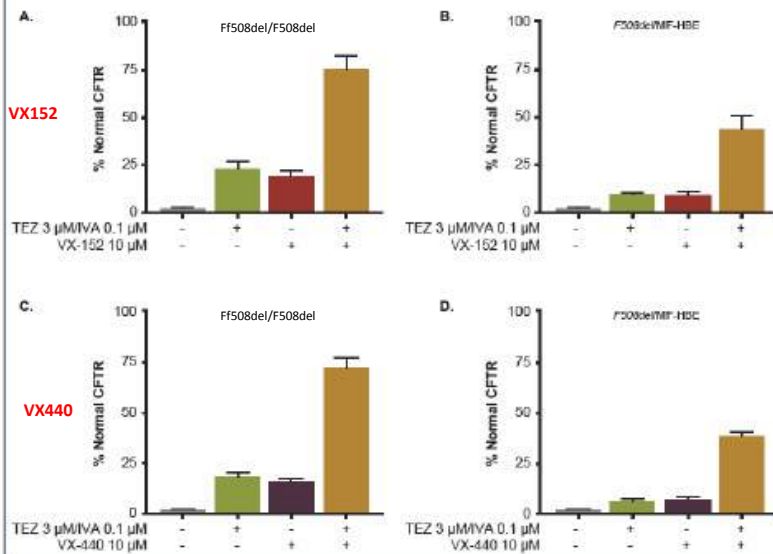
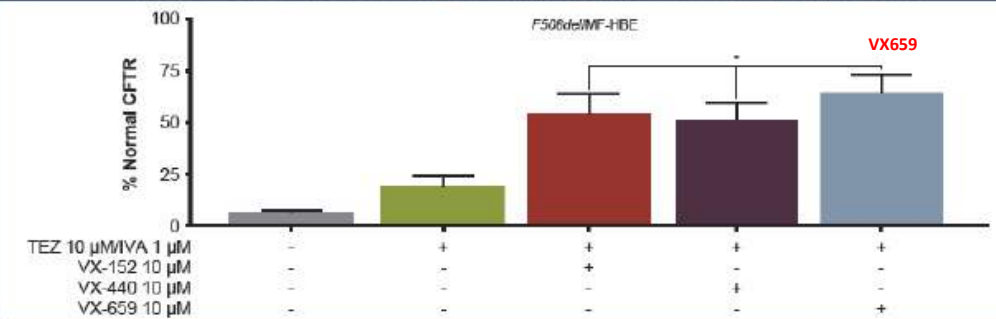


Figure 4. VX-659 Is a Next-Generation CFTR Corrector That Is More Efficacious Than VX-152 or VX-440 as a Triple Combination With Tezacaftor/Ivacaftor



CONCLUSIONS

- VX-152, VX-440, and VX-659 are next-generation correctors that could form part of a triple combination with TEZ/IVA
 - VX-152 and VX-440 are progressing to Phase 2 clinical studies
 - VX-659 is next-generation corrector entering Phase 1 clinical studies

- Altre triple associazioni: GLPG2665 + correttore GLPG2222 + potenziatore GLPG1837

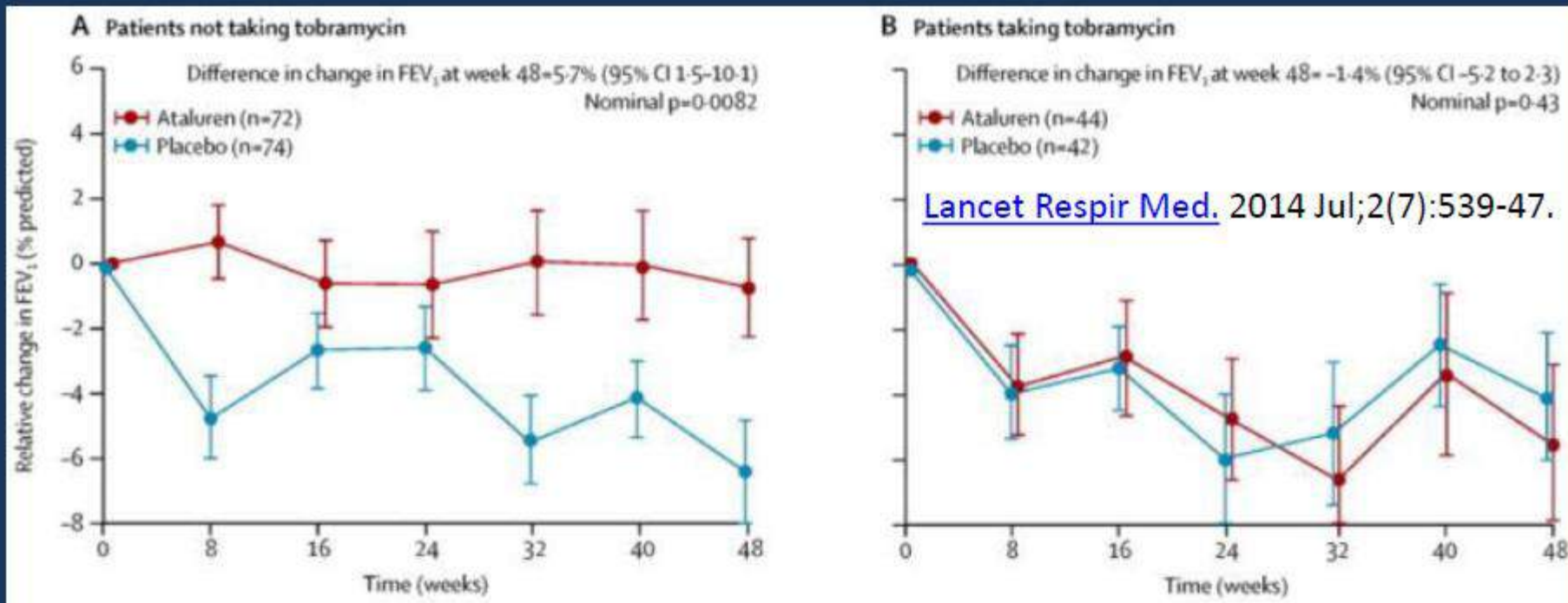
ALTRI COMPOSTI (F508del in omozigosi):

- RIOCIQUAT
- QBW251
- **N91115** (cavosonstat): stabilizzatore CFTR, riduce la degradazione della proteina aumentando la stabilità della proteina e prolungando l'esposizione della CFTR sulla membrana citoplasmatica. Terapia orale. **Studio Fase II**. Sicuro e ben tollerato.
- **QR-010**: terapia genica, intervento di riparazione del mRNA. Si lega al CFTR RNA e recupera la funzione della proteina CFTR. In corso studi di **fase 1b**.
- **Cisteamina e Epigallocatechingallato (EPCG)**:
 - **Studio fase II**
 - 42 pazienti per 8 settimane hanno assunto cisteamina sola, seguite da altre 4 settimane di trattamento con Cisteamina + EGCG
 - il trattamento riduce i valori del test del sudore, aumenta la concentrazione e la funzionalità della proteina CFTR e ripristina l'autofagia
 - riduzione della concentrazione di CXCL8 e TNFalfa nell'escreato (citochine infiammatorie) e il miglioramento della funzionalità respiratoria
 - Soprattutto in pz con F508 del in omo e eterozigosi

ATALUREN

- Agisce sulle mutazioni STOP (cioè sulle mutazioni che interrompono la sintesi della proteina inserendo un segnale di STOP nel mRNA)
- Trial randomizzato controllato con placebo
- Mutazioni classe I (10%)
- 232 pz per 48 settimane, + 6 anni
- **Nessuna differenza tra ATALUREN e PLACEBO in FEV1 e esacerbazioni**

Ataluren (per le mutazioni che terminano in X)



Results Patients **not receiving** chronic inhaled **tobramycin** (non-TOBI; n=146), showed:

- a 5.7% difference in relative ppFEV₁ between ataluren and placebo (-0.7% vs -6.4%; p=0.0082)
- 40% fewer exacerbations (1.42 vs 2.18; p=0.0061).

Non-TOBI patients ≥6 to <18 years old (n=42) showed:

- an 8.2% difference in relative ppFEV₁ between ataluren and placebo (4.9% vs -3.3%; p=0.026)
- 60% lower exacerbation rate favoring ataluren (p=0.030).

Mucociliary Clearance- and Airway Surface Liquid-focused programs

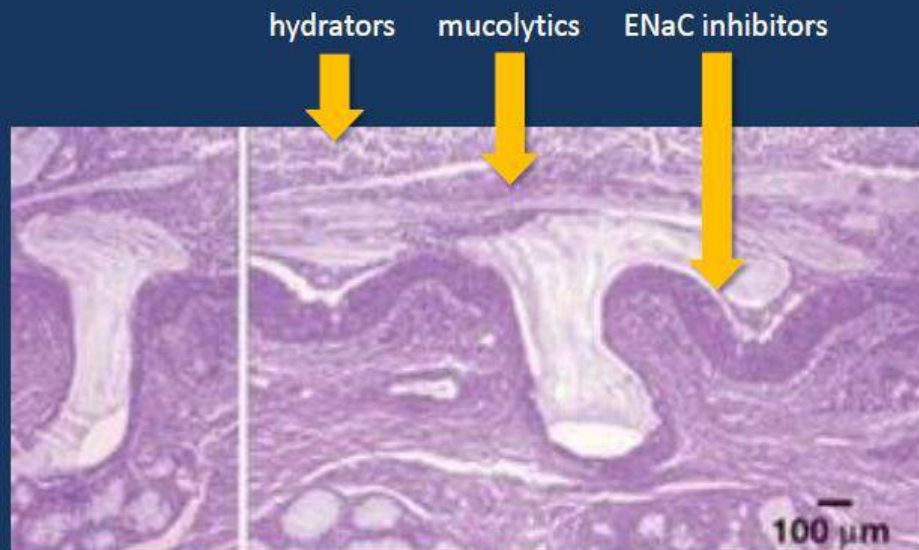
A Robust Pipeline with Available Agents and New Compounds under Clinical Development

Clinical

- Hypertonic saline – available to patients
- Pulmozyme – available to patients
- **AlgiPharma (OligoG) – Phase 2**
- Novartis (ENaC inhibition) – Phase 2
- **Parion/Vertex (VX-371) – Phase 2**
- Pharmaxis (mannitol) – Phase 3
- Protalix (DNase) – Phase 1
- Spyryx (SPX-101) – Phase 1

Preclinical

- University of Iowa (THAM)
- Ionis (ENaC inhibition)
- OrPro (recombinant thioredoxin)
- Silurian (brevenal)
- Synedgen (SYGN113)



Farmaci con azione su canali alternativi al canale CFTR

- Potenzialmente efficaci su qualsiasi mutazione
- Inibizione del riassorbimento del sodio a livello del canale del Sodio ENaC
- Migliora l'idratazione delle mucose
- VX-371: inibitore Enac, anche in associazione con ipertonica (4.2%) e lumacaftor /ivacaftor , è in studio (**fase II**) in pz omozigoti per F508del

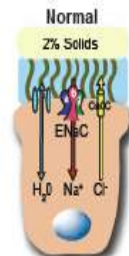
ENaC inhibition

Figure 1. The Epithelial Sodium Channel Promotes Flow of Sodium Ions and Water Out of the Airway

Without CF

Normal CFTR function →
 Suppressed Na^+ ion flow into cells via ENaC →
 Maintenance of normal airway water levels →

Normal airway hydration



With CF

Abnormal CFTR function →
 Enhanced Na^+ ion flow into cells via ENaC →
 Increased osmotic loss of water from airway →
 Thick mucus, decreased mucociliary clearance →
Exacerbations; progressive loss of lung function

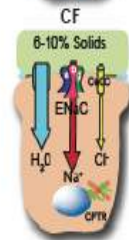


Figure 2. Effect of VX-371 With or Without Lumacaftor/Ivacaftor on Airway Surface Liquid Height in *F508del/F508del* Human Bronchial Epithelial Cells

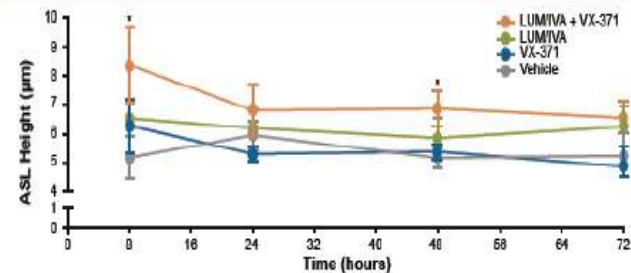
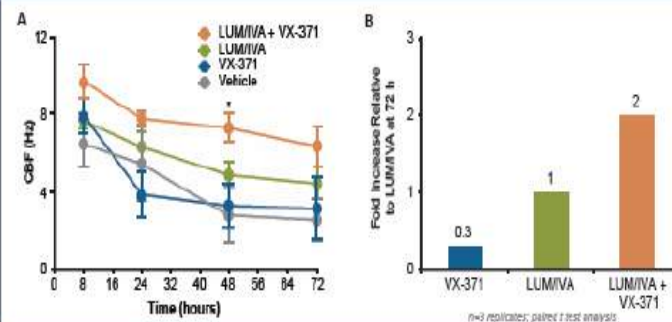


Figure 4. Effect of VX-371 With or Without Lumacaftor/Ivacaftor on Ciliary Beat Frequency in *F508del/F508del* Human Bronchial Epithelial Cells

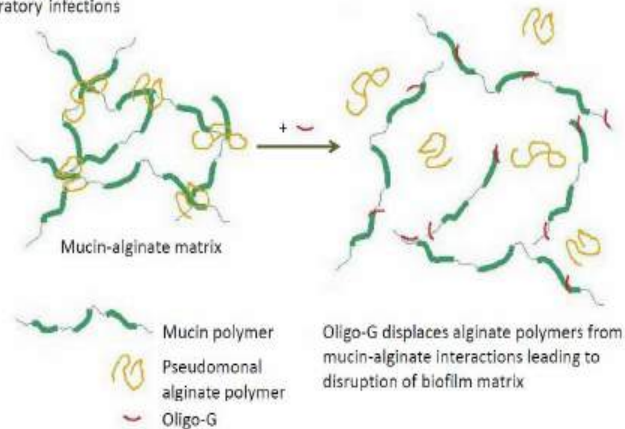


Algipharma (OligoG) – Phase 2

Oligo-G

Putative mechanism of action

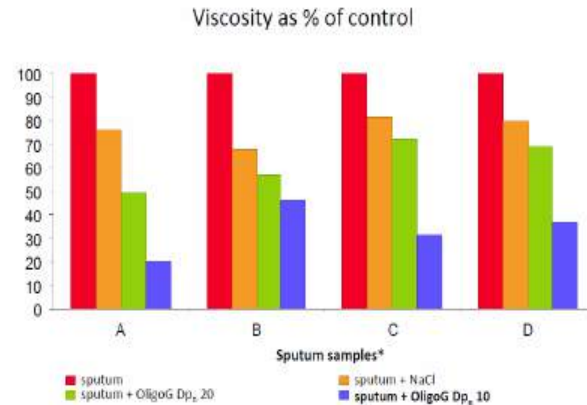
Oligo-G effect on mucin pseudomonal alginate networks typically found in *Pseudomonas spp* respiratory infections



Algipharma

Mucolytic properties

Reduction in viscosity of CF sputum



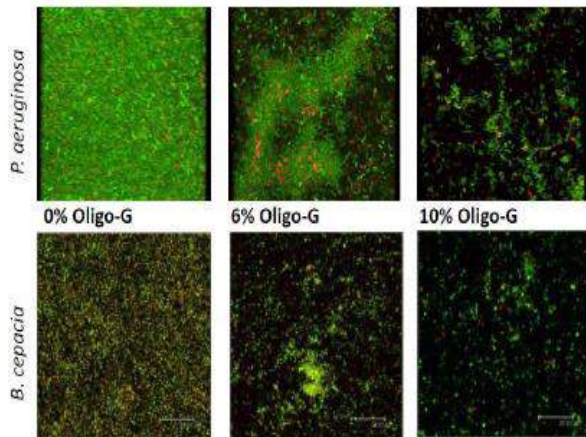
*CF sputum samples were collected from four patients at St. Olav's Hospital, Trondheim, Norway in 2005.

Algipharma (OligoG) – Phase 2

Algipharma

Biofilm disruption

Increasing concentration of Oligo-G disrupts biofilms

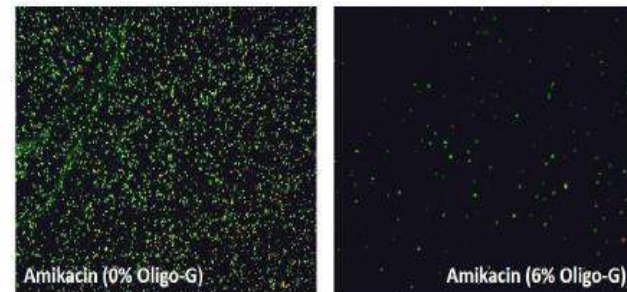


Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM) of *Pseudomonas* spp and *Burkholderia* spp biofilms (24h) in the presence of 0%, 6% or 10% Oligo-G

Algipharma

Antibiotic Potentiation

Oligo-G potentiates antibiotic activity in *Pseudomonas* biofilms



MBEC assay showing live stained (green) *Pseudomonas aeruginosa* treated with 1024 µg/ml Amikacin, with and without Oligo-G

Expanding the CF antimicrobial armamentarium

- Additional inhaled antimicrobials
 - Inhaled fosfomycin/tobramycin (FTI) inhalation solution
 - Preparing for Phase 3 (CURx)
 - Dry-powder vancomycin for chronic MRSA
 - Preparing for Phase 3 (Savara)
 - Inhaled levofloxacin (approved in Canada and EU)
 - Preparing NDA (Raptor)
 - Alaxia (nebulized OSCN-/lactoferrin)
 - For *Burkholderia* spp. Eradication (Alaxia)
- Systemic antimicrobials
 - Gallium (IGNITE study)
 - Phase 2 IV trial is now enrolling

Also includes other programs targeting multi-drug resistant *Pseudomonas*, non-tuberculous mycobacteria, *B. cepacia* complex and MRSA.

Emerging CF anti-inflammatory treatments

- Celtaxsys CTX-4430
 - Oral inhibitor of Leukotriene A4 Hydrolase (LTA4H)
 - Reduces neutrophil infiltration and neutrophil elastase
- Corbus JBT-101
 - Novel mechanism: cannabinoid type 2 receptor (CB2) agonist
 - Reduces pro-inflammatory mediators and induces anti-inflammatory cytokines
- Laurent LAU-7B
 - Oral corrector of AA/DHA imbalance
 - Reduces inflammatory fatty acid imbalance described for CF
- Gilead GS-5745
 - MMP-9 antibody
 - Binds pro-inflammatory mediator present in CF sputum and lung
- Polyphor POL-6014
 - Potent inhaled human neutrophil elastase (HNE) inhibitor



GRAZIE dell'attenzione