

# Cystisk fibros, förr, nu och i framtiden

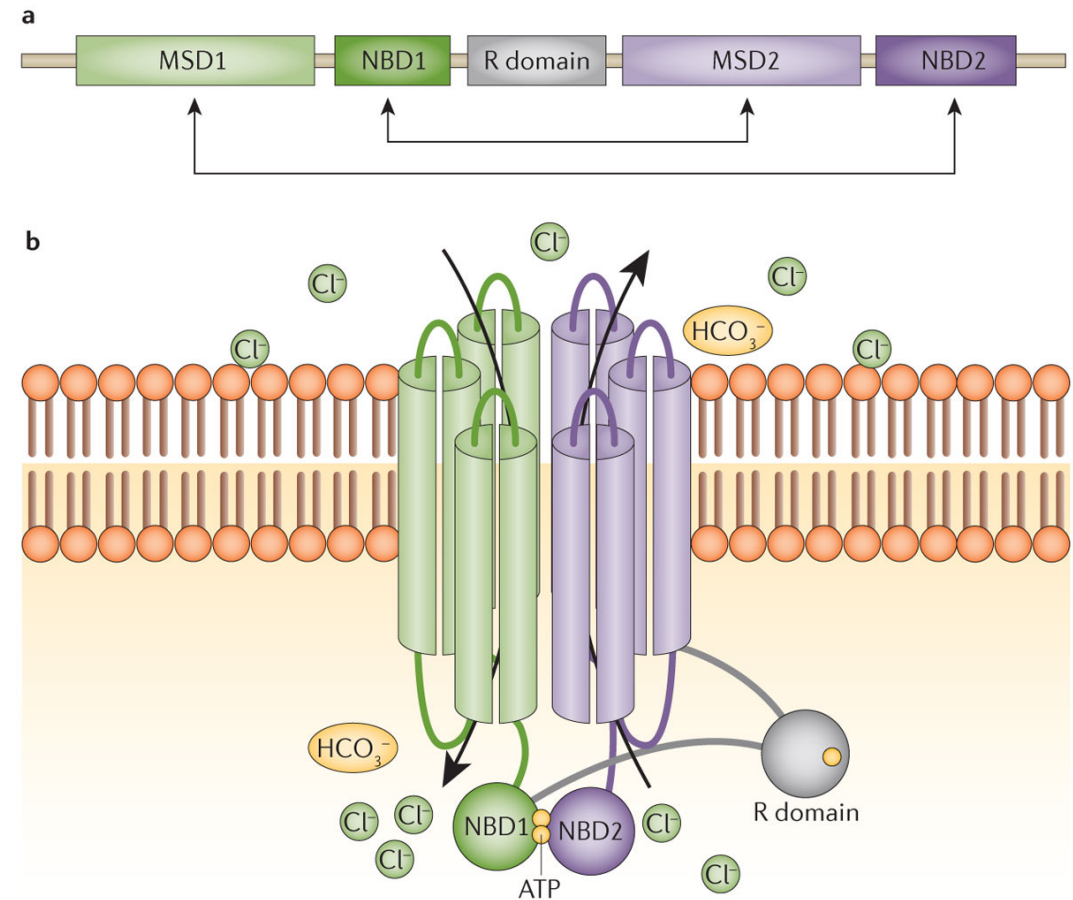
---

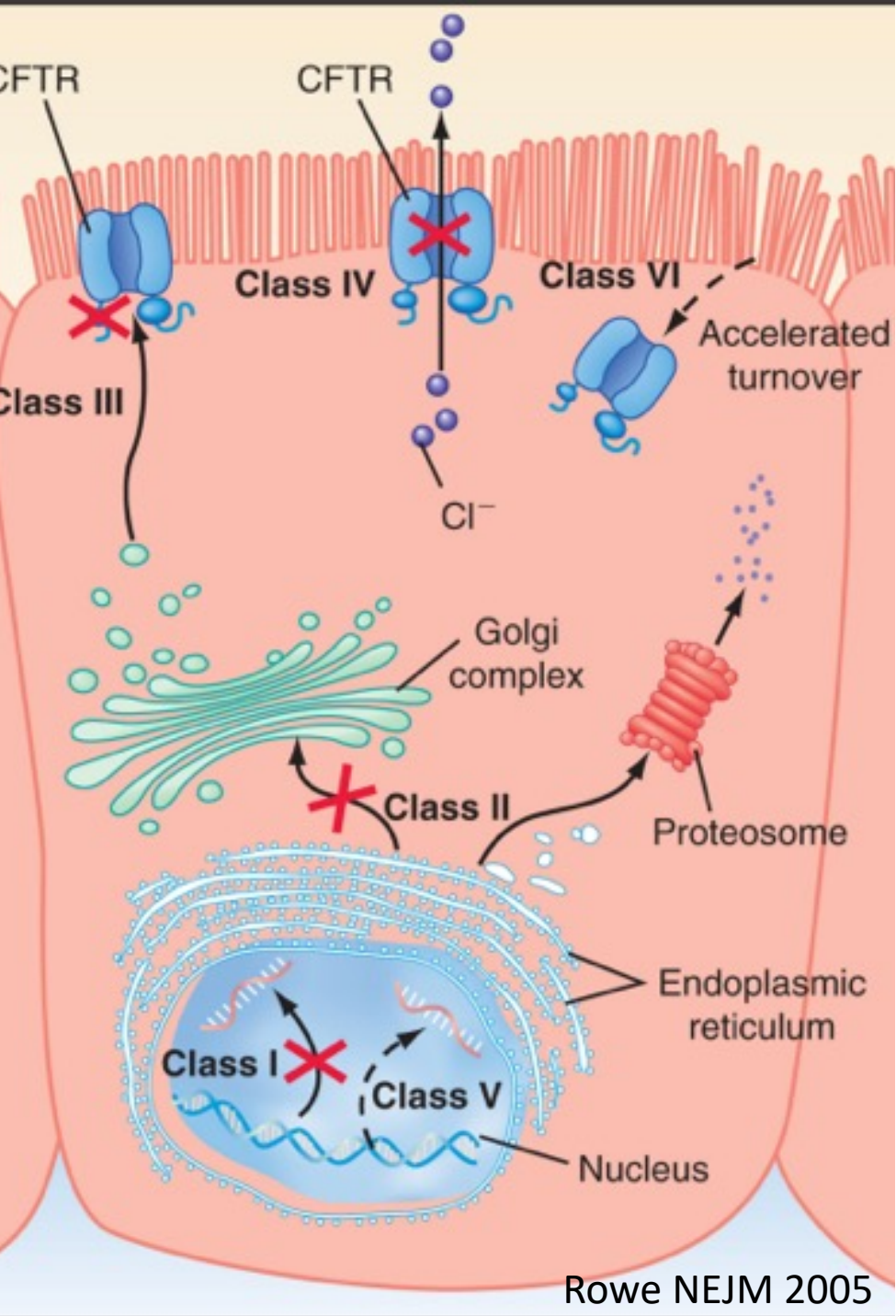
Marita Gilljam

CF-mottagningen, Lungmedicin  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

# Cystisk Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)

- Autosomt recessivt ärftlig
- Progressiv sjukdom
- Variationer i **CFTR** genen
- Fel på saltkanalen **CFTR**
- Kroppens gångsystem
- Symtom från flera organ
- Ca 770 pmCF i Sverige

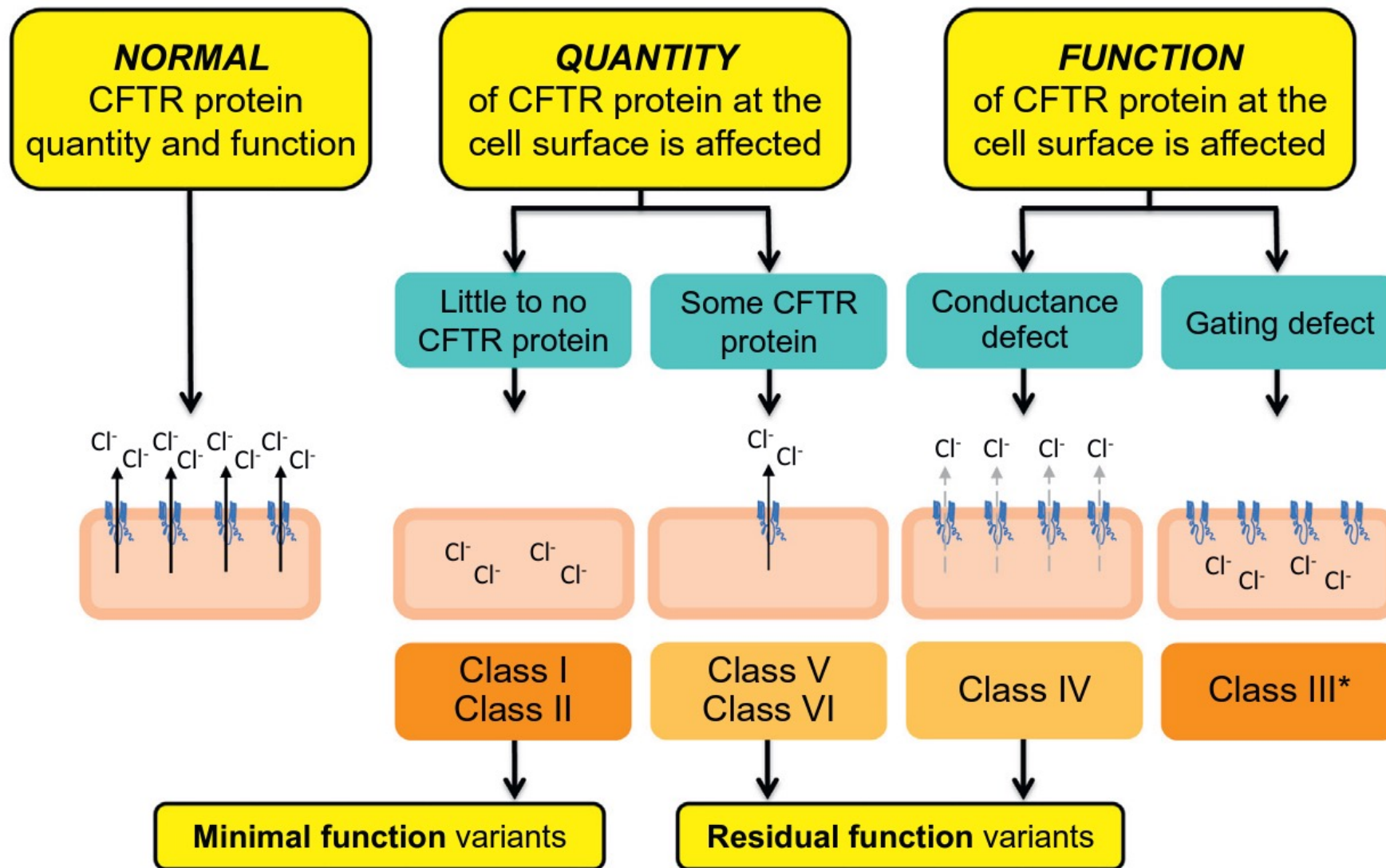




# Funktionsklasser CFTR

1. Inget CFTR protein bildas
2. CFTR bildas inte färdigt/når inte cellytan
3. CFTR når ytan men saltkanalen fungerar inte
4. CFTR når cellytan men funktionen är nedsatt
5. Korrekt CFTR finns i cellytan men i för liten mängd
6. CFTR finns i cellytan men är instabilt och bryts ner snabbt
- 
7. (klass 0) Inget mRNA

# Classification of *CFTR* variants

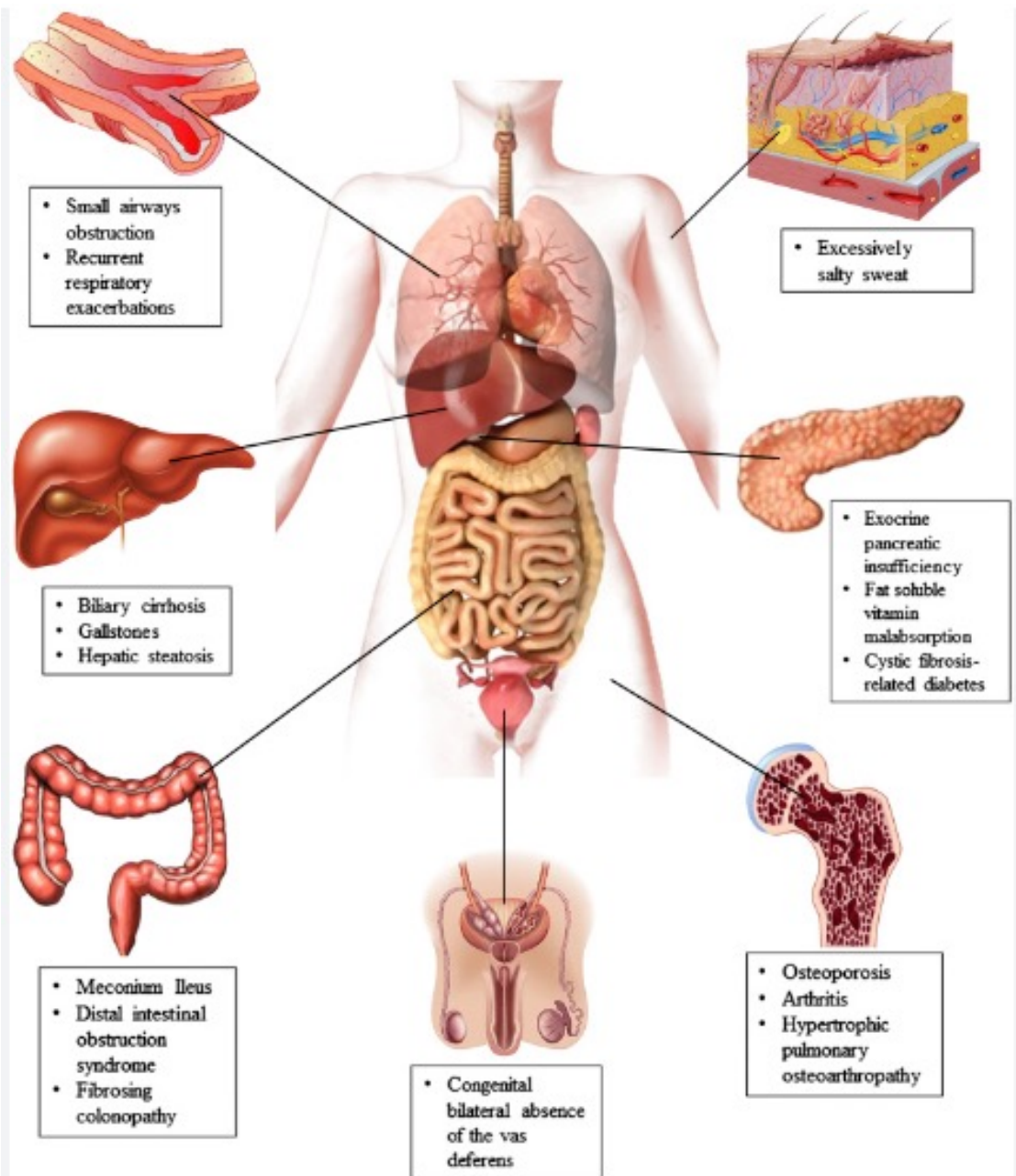


Foil et.al. JCF 2019

**MF**

**RF**

**G**

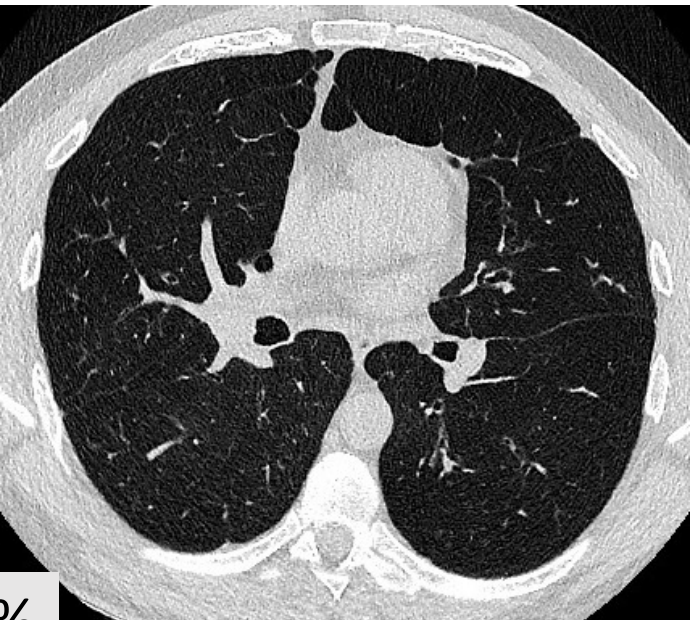
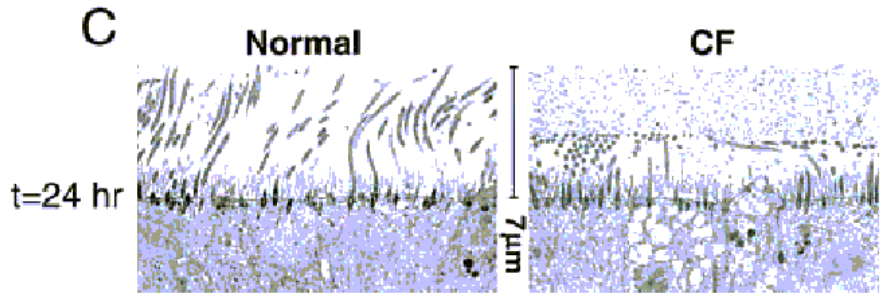


## CFTR

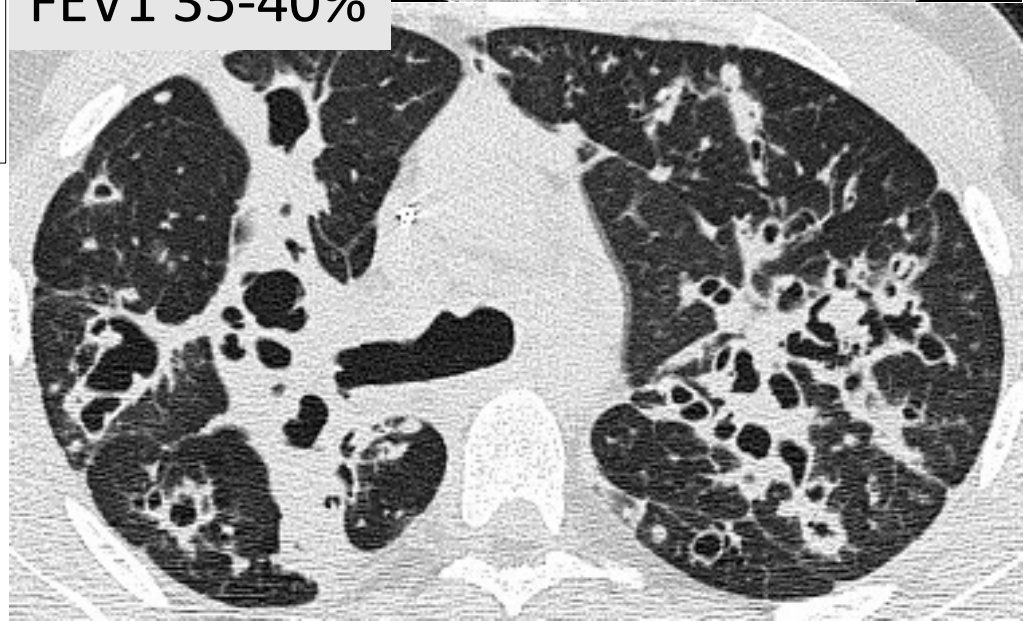
I **epitelvävnad rik på mucus** (luftvägar, GI, reprod) ->ändrad mängd och sammansättning av makromolekyler -> obstruktion av gångar och destruktion av vävnad.

**Gångars längd och slingrighet** ->grad av förändringar

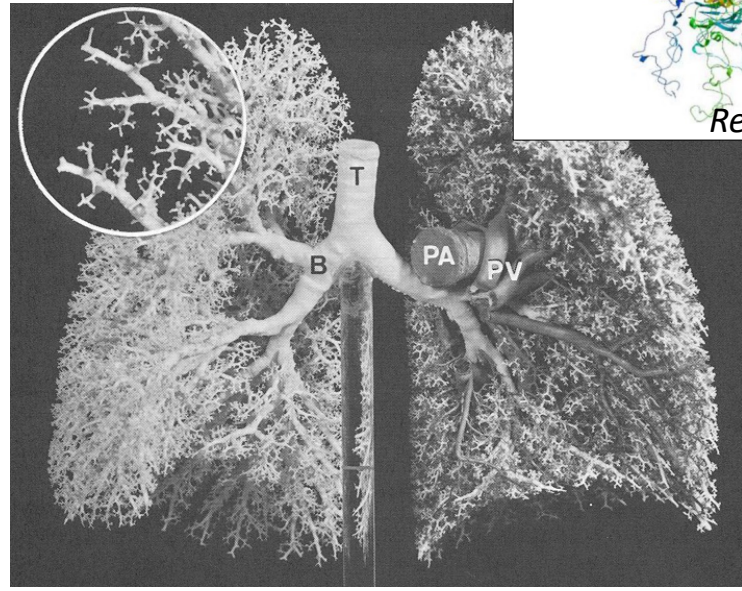
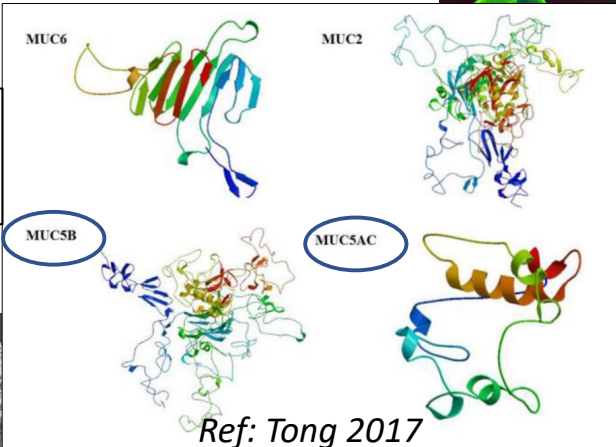
CFTR i andra epitelceller (njuror, svettkörtlar) och andra celler (hjärta, hjärna), utan motsvarande patologi

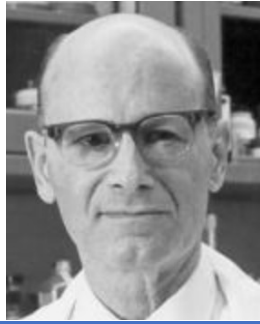


FEV1 35-40%



MUC 5B (submukösa körtlar)  
MUC 5AC (bägarceller)





Några milstolpar		År	Median överlevnad
"Cystic fibrosis of the pancreas"	Andersen	1938	6 mån
Pankreas enzymer		1940-talet	
Penicillin po, inhal		Slutet 40-talet	
Salt svett	Di Sant Agnese	1950-53	1 år
Bredspektrumantibiotika		1950-talet	
Diagnostiskt svetttest	Gibson/Cooke	1959	
Colistin, aminoglykosider		1960-talet	10 år
Defekt kloridtransport	Quinton	1981	
CF genen identifierad	Tsui/Collins/Riordan	1989	25 år
CFF-TDN: läkemedel till patienterna!		1998-2000	
Ivakaftor		2012	
Elexa/teza/iva		2020-22	50 år o ökande

# Stimulering, insamling och analys av svett

*Pilokarpin jontofores, Gibson, Macroduct*





# Förbättrad vård, Sverige

---

## Multidisciplinär vård

Sköterska, läkare, dietist, fysioterapeut, psykolog, kurator, administration

## Centraliserad vård

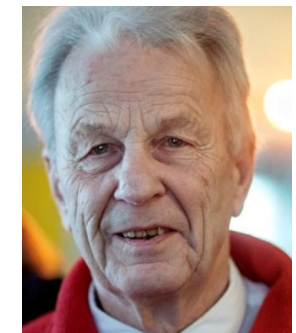
Samarbeten: hemorten, barn-vuxen, lab-klinik-diagnostik, patientförening

## Fysisk träning

Intravenös antibiotika i hemmet

Kost, vitaminer, essentiella fettsyror

European Cystic Fibrosis Society (ECFS), möte i Sthlm 1970



➤ [Lancet](#). 1988 Jul 23;2(8604):192-4. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92290-8.

## **Heart-lung transplantation for cystic fibrosis**

J Scott <sup>1</sup>, T Higenbottam, J Hutter, M Hodson, S Stewart, A Penketh, J Wallwork

➤ [J Heart Transplant](#). 1990 Sep-Oct;9(5):459-66; discussion 466-7.

## **Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation**

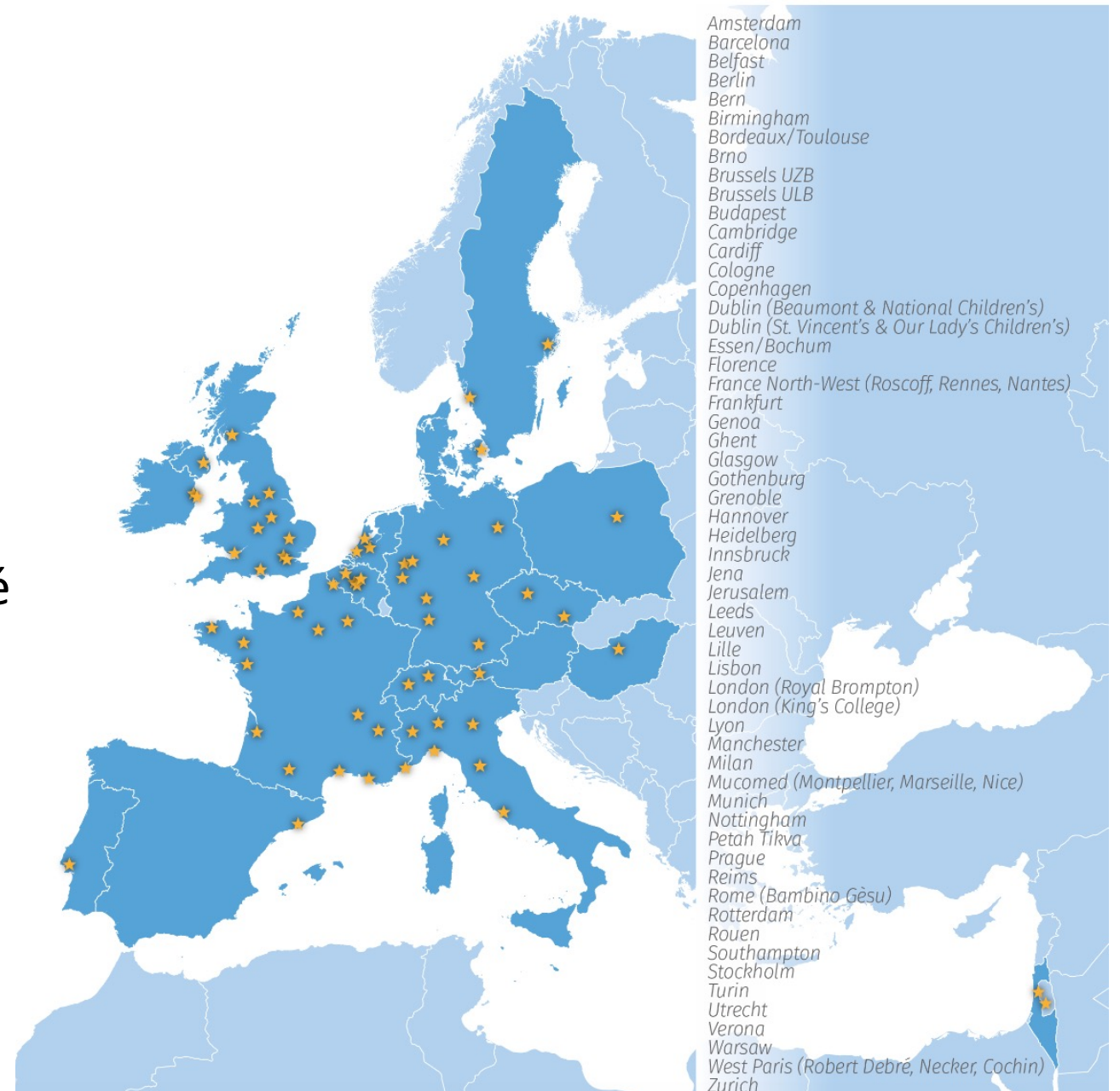
M H Yacoub <sup>1</sup>, N R Banner, A Khaghani, M Fitzgerald, B Madden, V Tsang, R Radley-Smith, M Hodson

# European Cystic Fibrosis Society- Clinical Trial Network (ECFS-CTN)

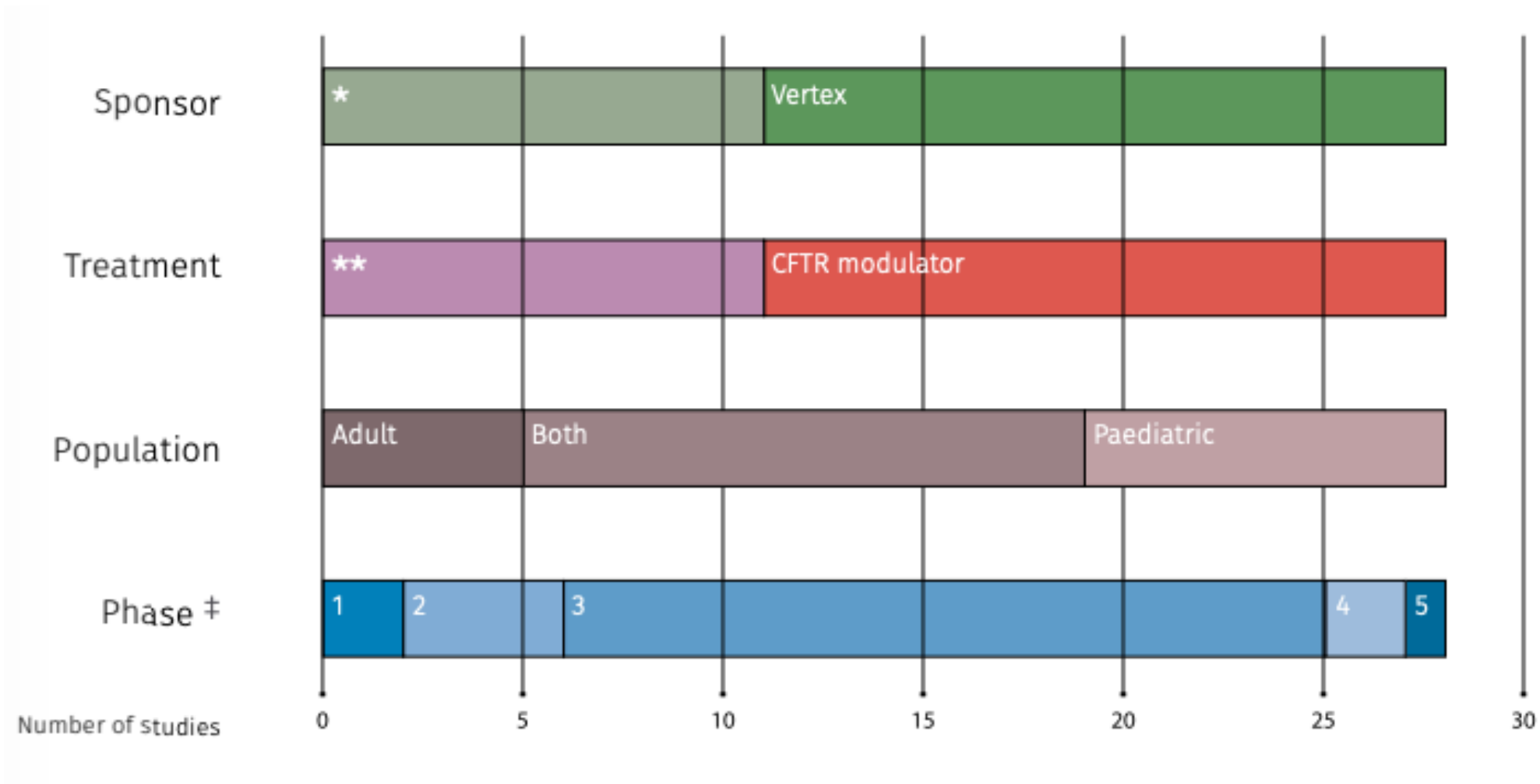
Start 2008. Initiativ ECFS och CF-Europé  
Samarbete TDN  
57 centra i 17 länder

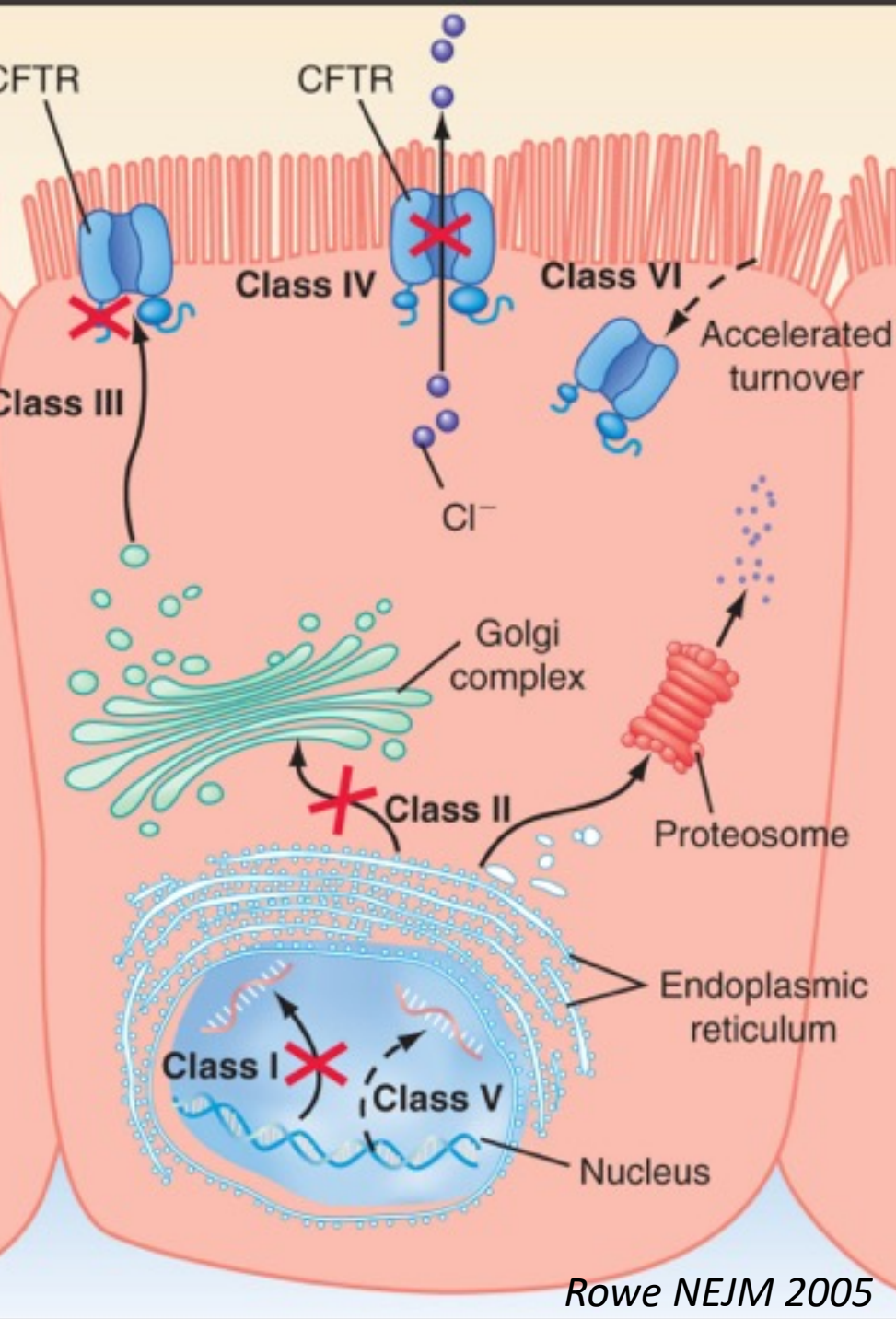
21 500 patienter

Nya läkemedel för CF!  
Gemensamma studier för CF!



Nov 2020-Nov 2021: 28 studier, 529 patienter, 3/4 vuxna





Rowe NEJM 2005

# CFTRm: ökar mängden normalt CFTR i cellens yta

"Potentiators"  
"Correctors"

ivacaftor (Kalydeco), tas x2  
lumacaftor, tas x2,  
tezacaftor, elexacaftor, tas x1

**Läkemedel**

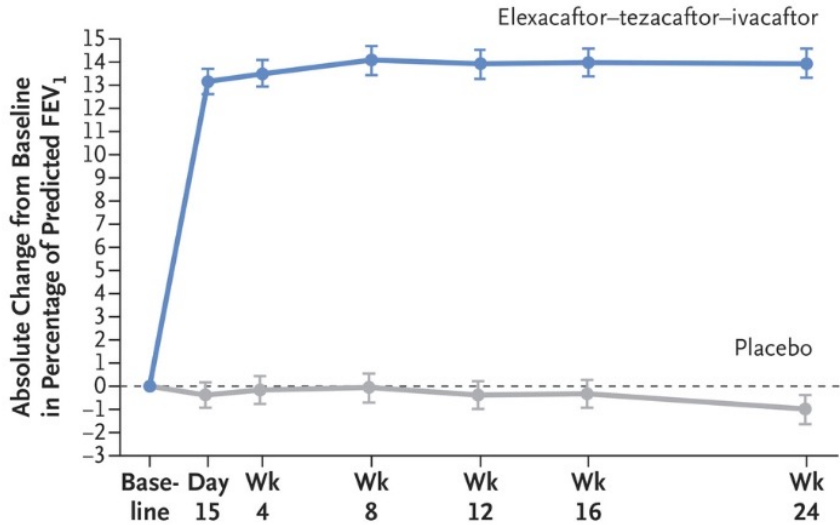
- Kalydeco G, >4 mån
- Orkambi F508del/F508del, >2 år
- Symkevi + Kalydeco F/F, F/RF
- Kaftrio + Kalydeco minst en F508del, >6 år

**CFTRm finns nu för ca 90% av patientpopulationen**

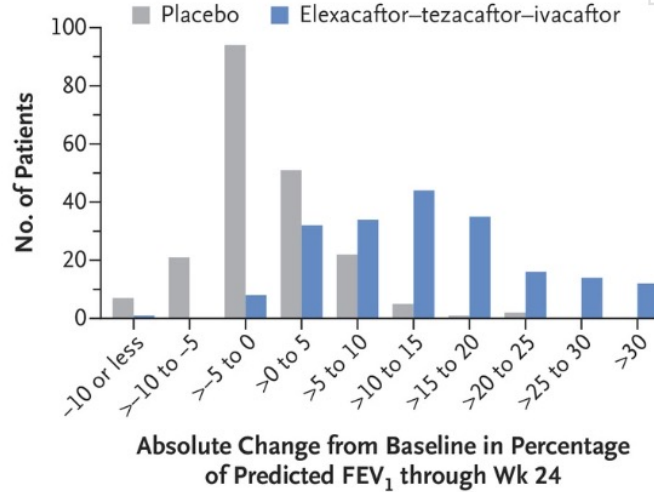
# Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a single Phe508del Allele

Middleton et al, NEJM, Nov, 2019

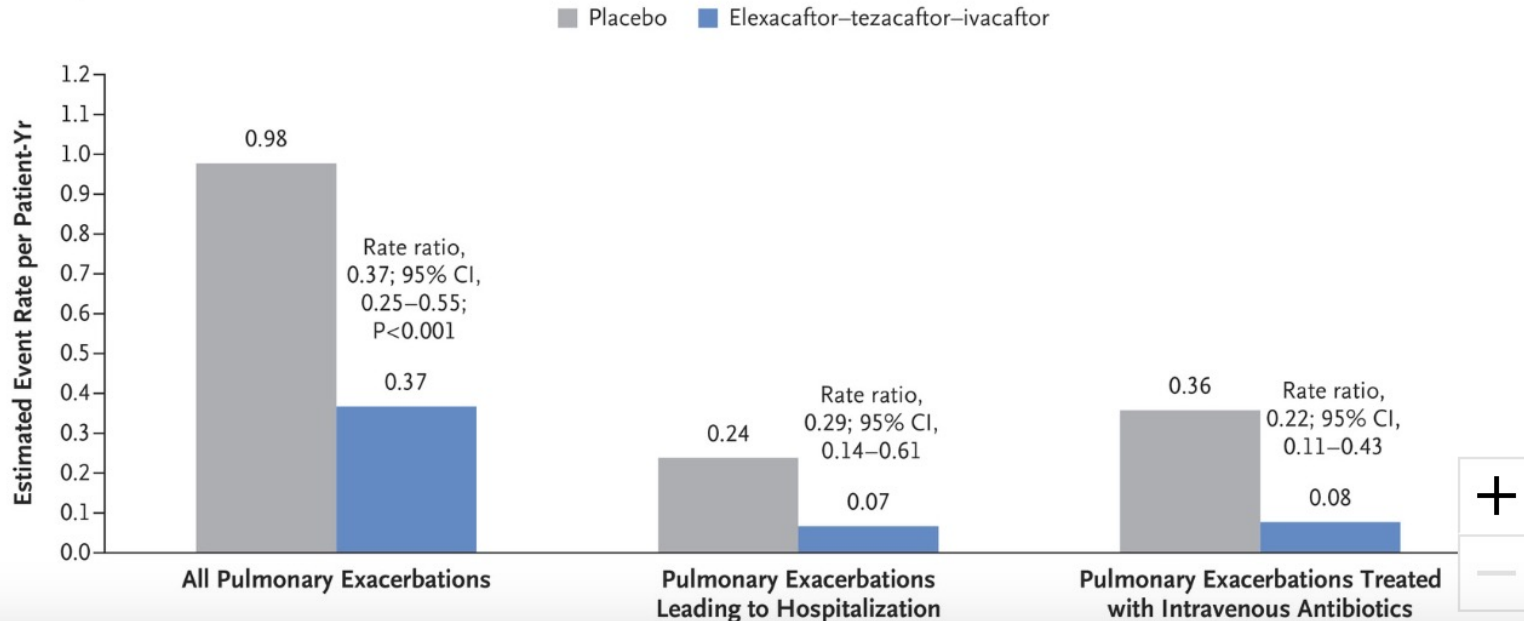
**A** Percentage of Predicted FEV<sub>1</sub>, According to Visit



**B** Individual Responses with Respect to Percentage of Predicted FEV<sub>1</sub>



**C** Pulmonary Exacerbations



## Resultat 24 veckor

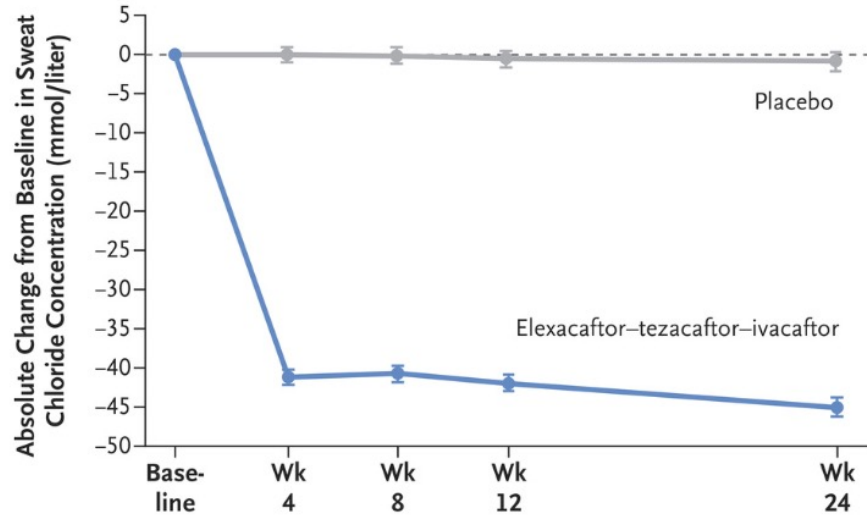
FEV<sub>1</sub>pp: 13,9% förbättring

Minskade exacerbationer, sjukhusinläggningar och iv antibiotika

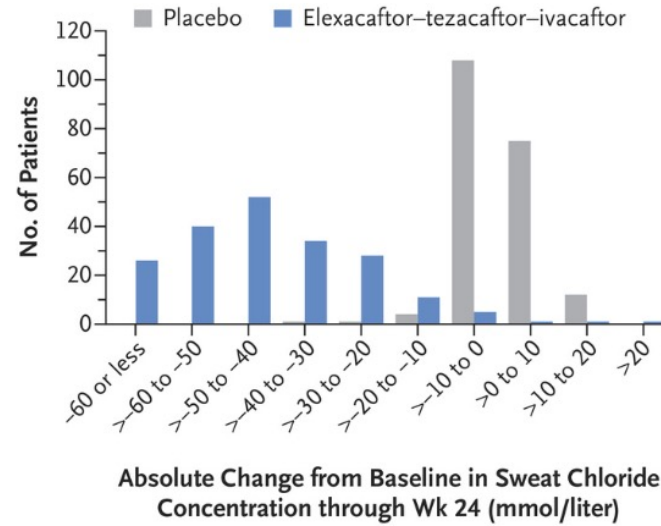
2% avbröt studien

Milda/måttliga biverkningar

**A** Sweat Chloride Concentration, According to Visit



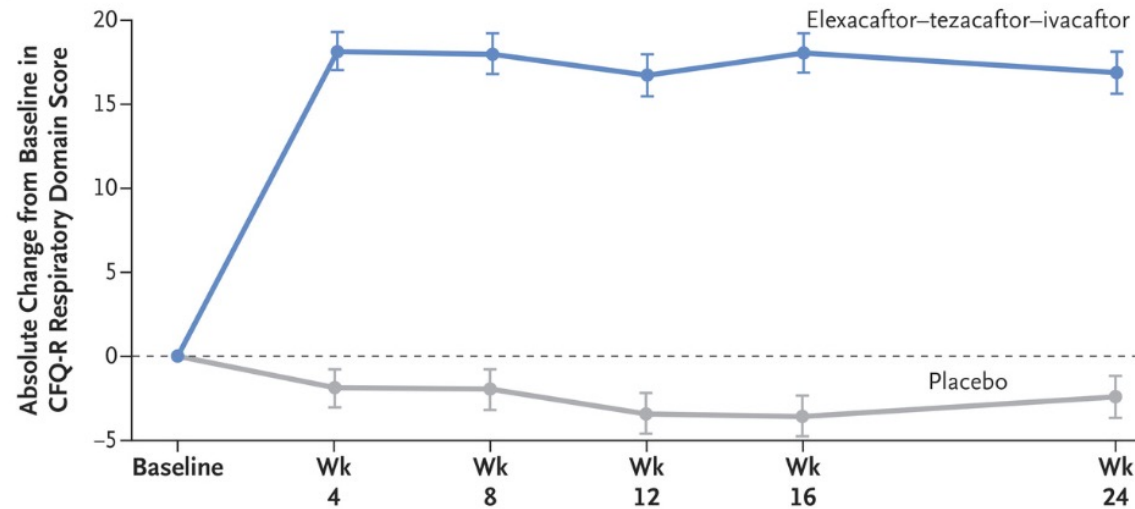
**B** Individual Responses with Respect to Sweat Chloride Concentration



# Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a single Phe508del Allele

Middleton et al, NEJM, Nov, 2019

**C** CFQ-R Respiratory Domain Score



## Resultat 24 veckor

Svettklorider ner 42,2 mmol  
(102,3 vid start)

CFQ-R Resp ökar 17,5  
(min.clin.import.diff 4p)



# Kaftrio i CUP program 2020, kan förskrivas 1/12 2022

---

Jag **kan andas**, jag behöver inte sträcka mig efter inhalatorn det första jag gör på morgonen

Jag har nästan **inget slem, ingen hosta** och kan ta djupa andetag

Jag sover på nätterna och har sådan **energi** på dagarna

Jag vågar planera för en **framtid** med skola, arbete och familj

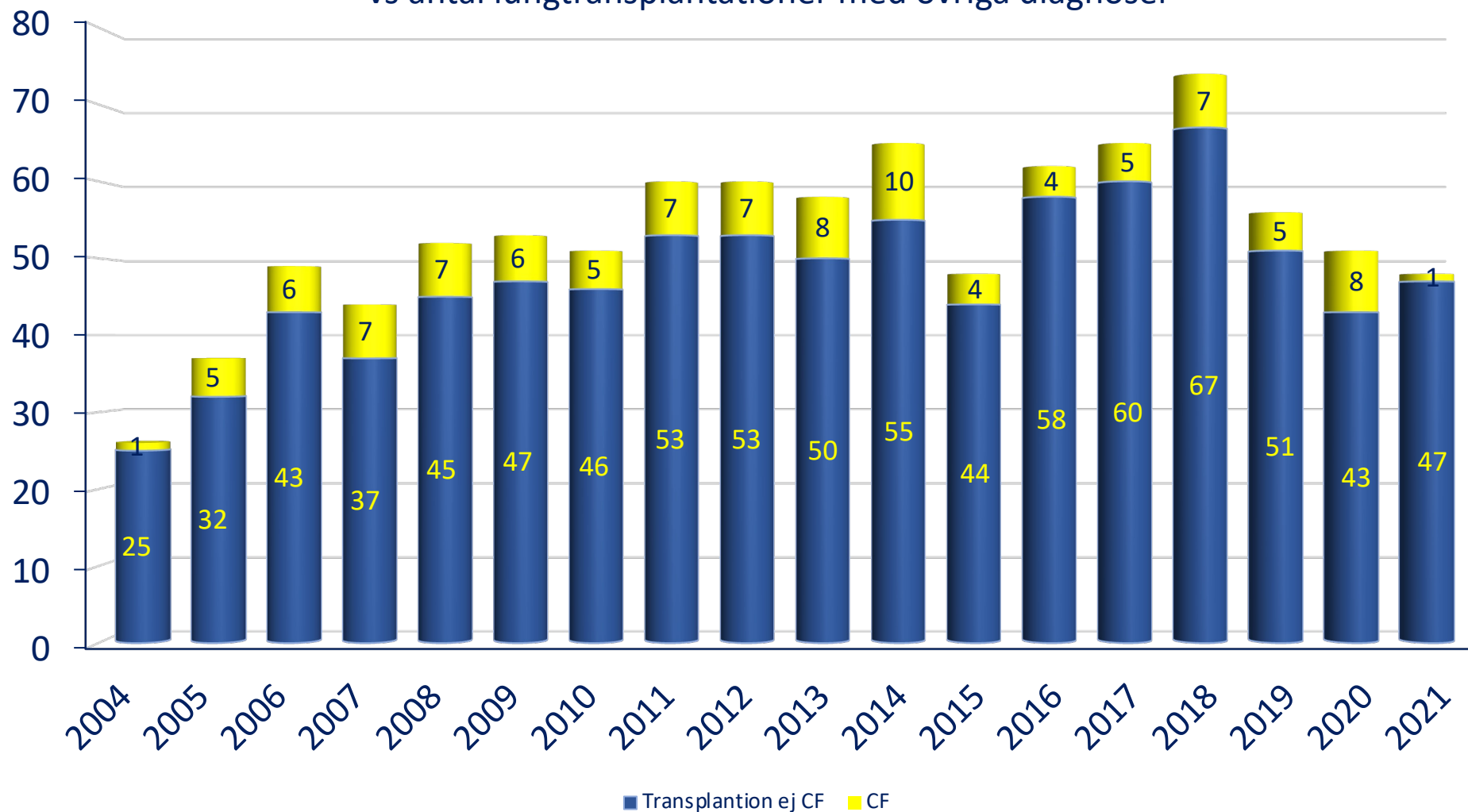
Måste kanske börja tänka på pensionen

Jag **går upp i vikt**, nästan för mycket

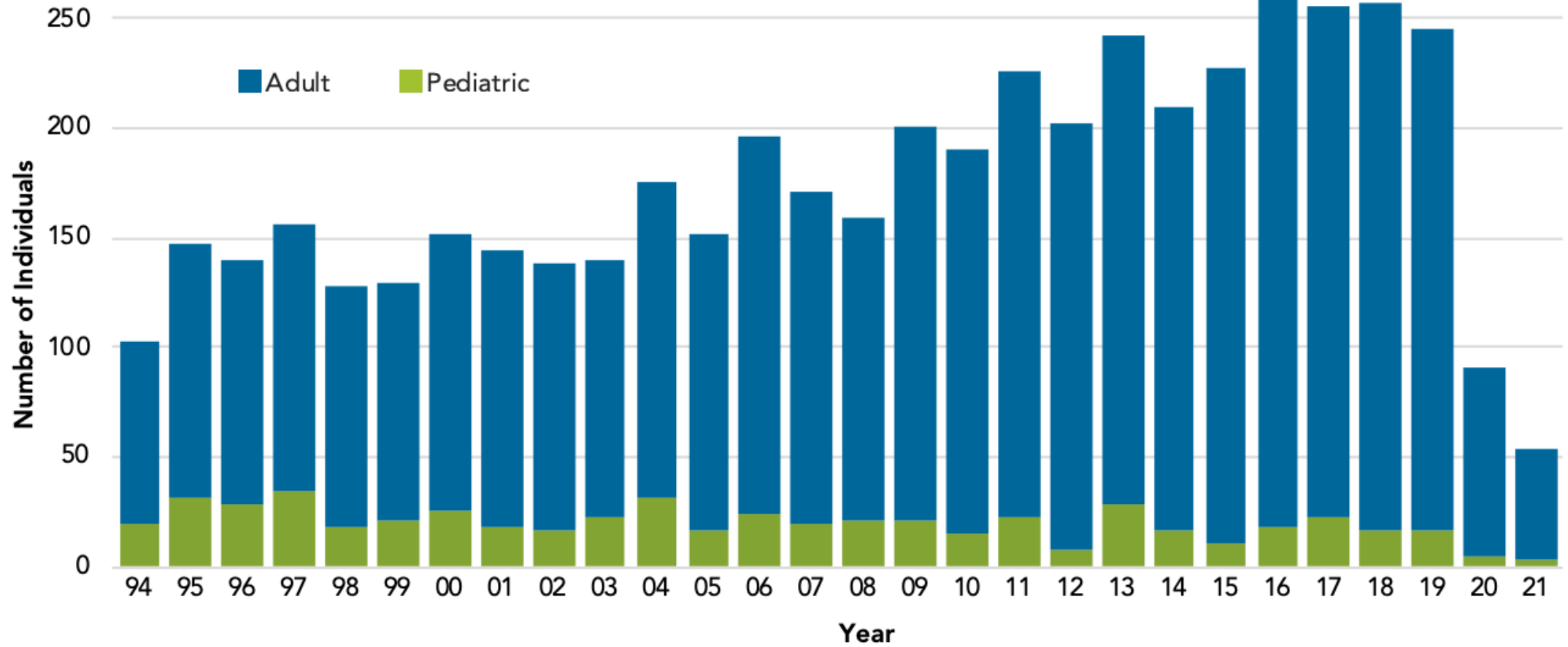
Jag kan läsa sagor för barnen utan att stoppas av hostattacker



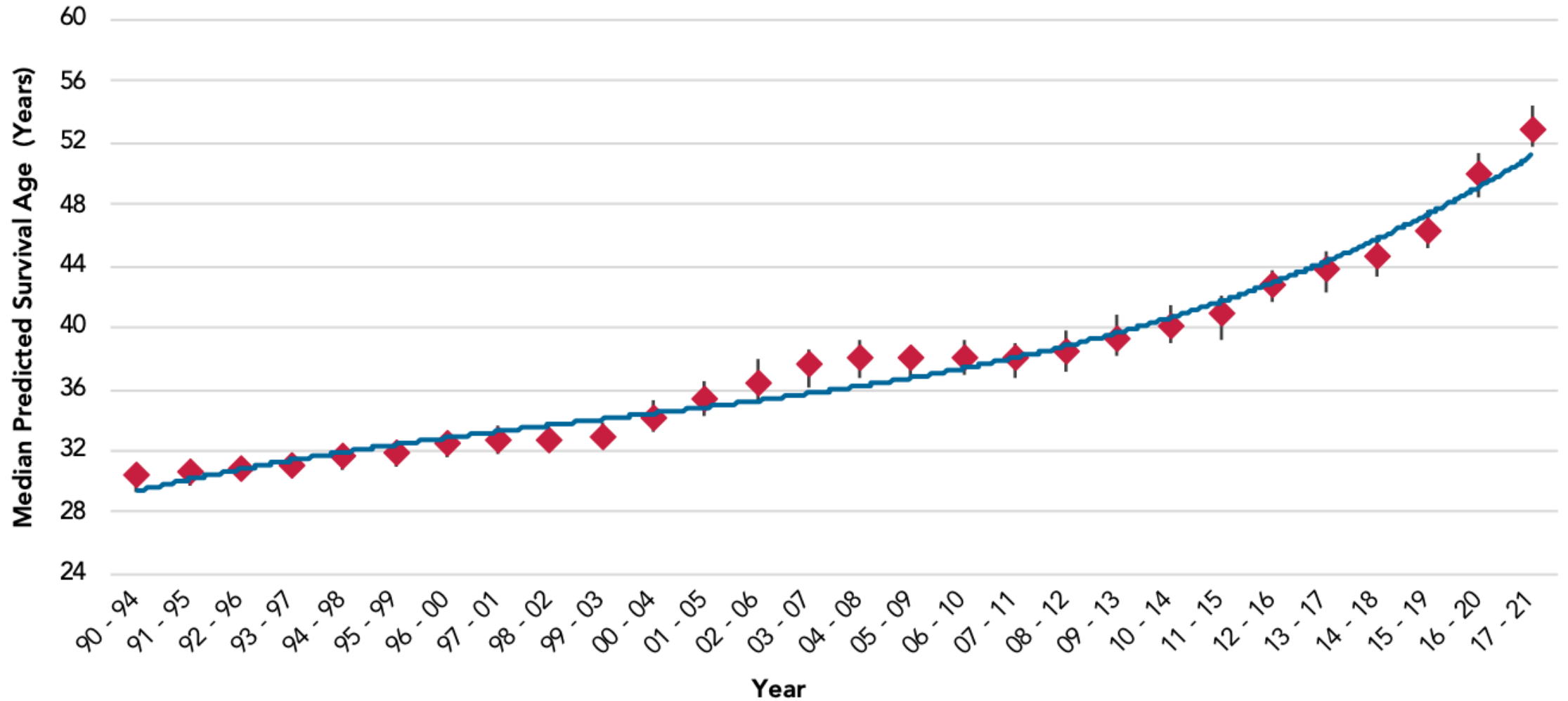
Antal lungtransplantationer i Sverige per år med diagnos Cystisk fibros (CF)  
vs antal lungtransplantationer med övriga diagnoser



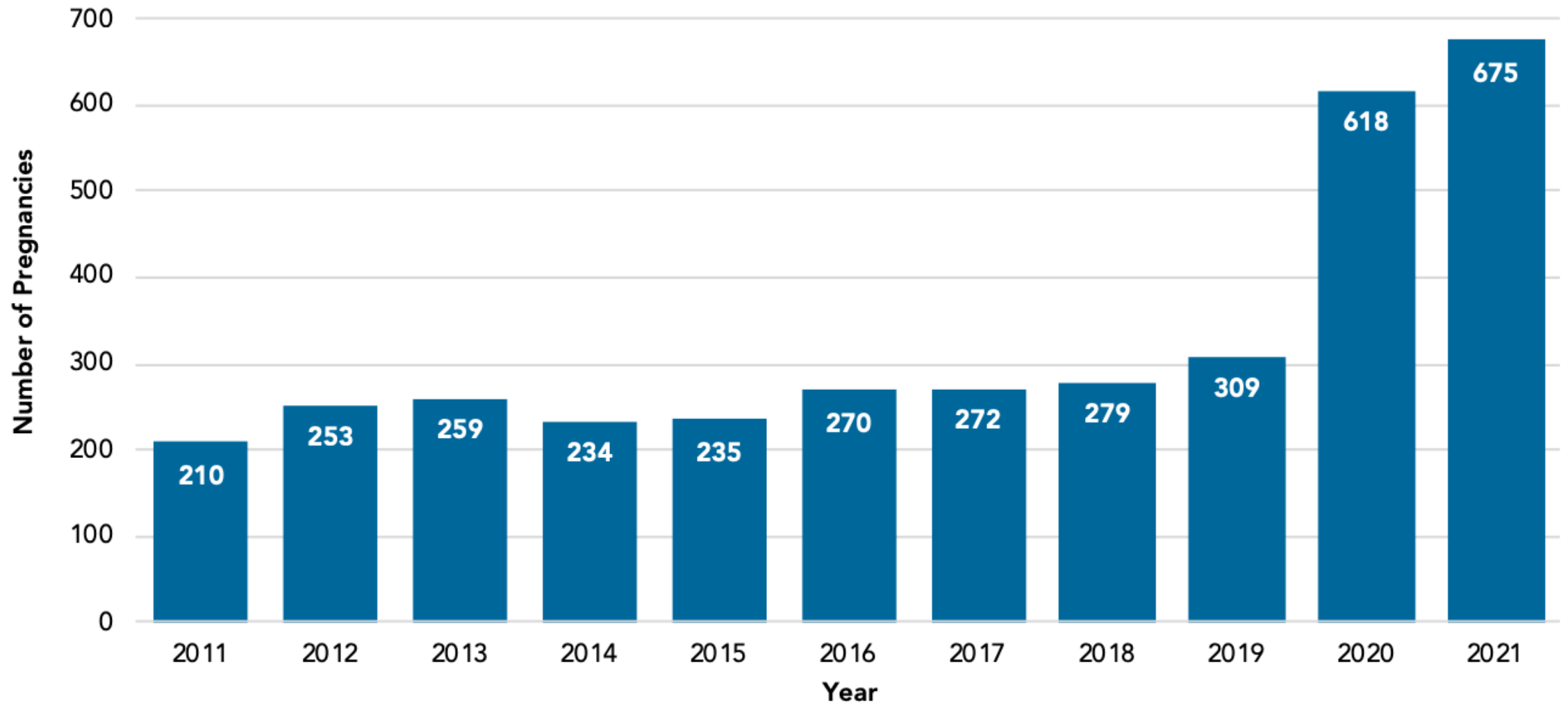
## Number of Individuals Receiving a Lung Transplant, 1994-2021



## Median Predicted Survival Age, 1990–2021 In Five Year Increments



## Number of Pregnancies in Women 14 to 45 Years with CF, 2011–2021



# Biverkningar och problem

Initialt ökade slemmängder

Huvudvärk

Leverpåverkan

Utslag

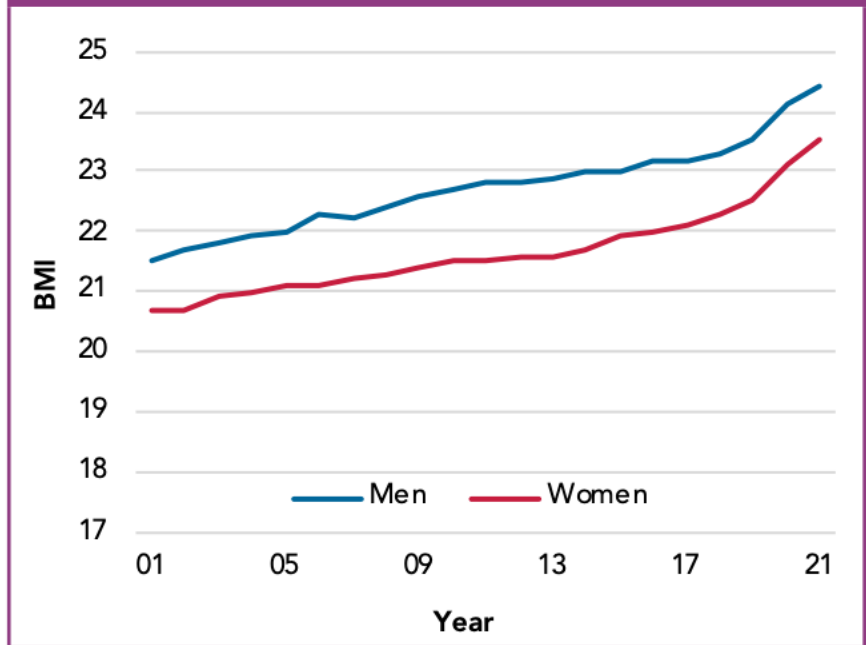
Humörförändring

Buksmärtor/diarré/DIOS

Viktuppgång

Läkemedelsinteraktioner, ex svamp-LM

Median BMI Values for Adults 20 Years and Older, 2001-2021



*CFF Patient Registry, Annual Report 2021*

# Om ej indikation för Kaftrio

**FDA har godkänt ytterligare 177 mutationer på in vitro data.**

Kliniska studier pågår

CUP Frankrike: Burgel *Eur Respir J* 2023; in press

84 pmCF, effekt hos 54%, varav hälften med ej FDA-godkända varianter

Ingen effekt vid två nonsens mutationer.

**Nonsens mutationer ("read through agents"):**

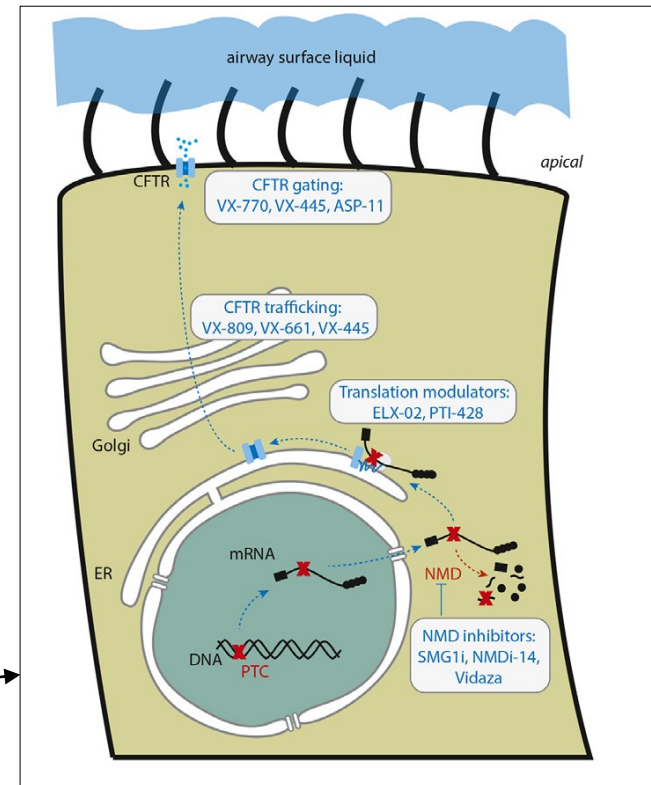
PTC, Ataluren, Translarna -> endast strikt indikation Duchenne

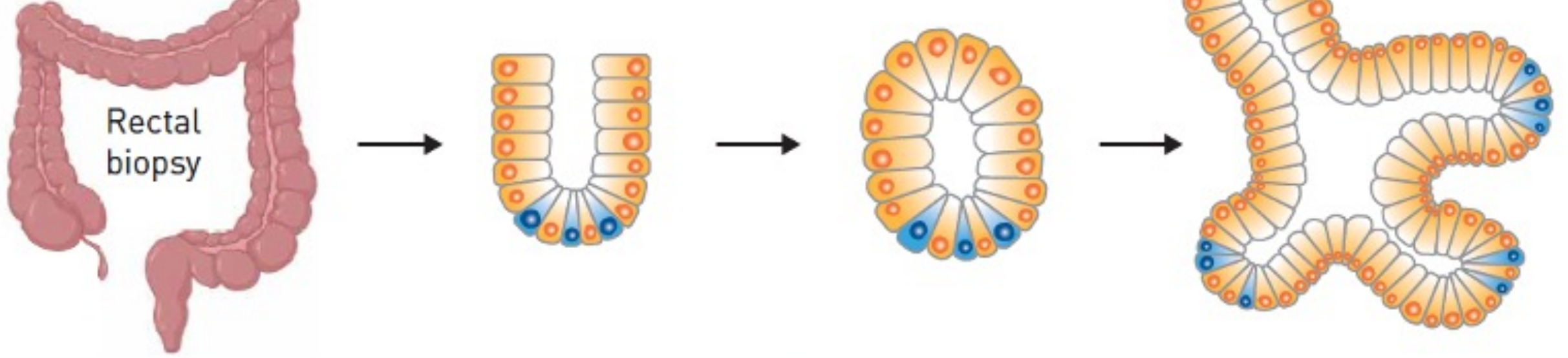
ELX-02 fas 2. Sc inj, med/utan ivakaftor.

**Kombinationsbehandling:**

Functional Restoration of CFTR Nonsense Mutations in Intestinal Organoids

*DePoel, J Cyst Fibros, online 2021*



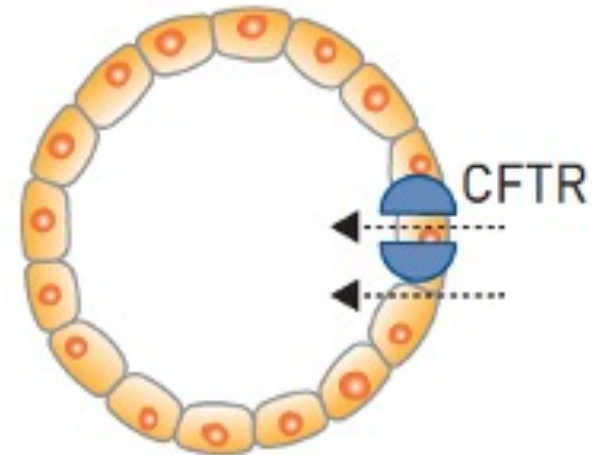
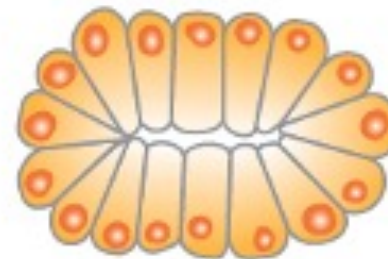
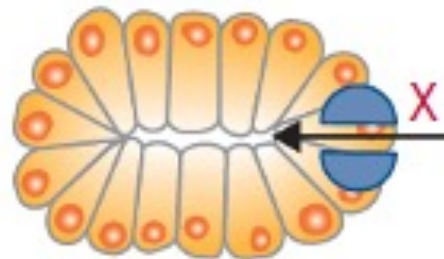
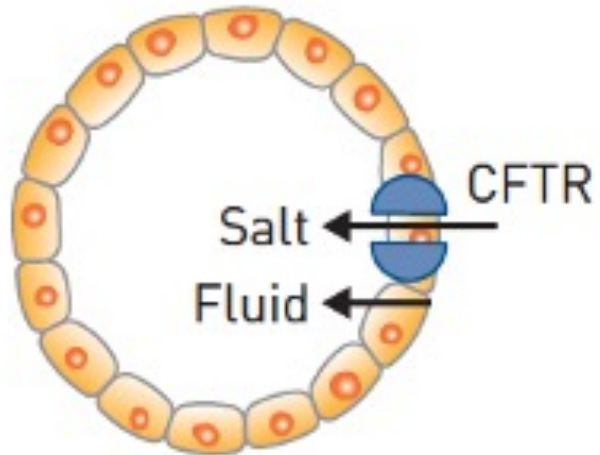


CFTR function testing in organoids

Healthy control

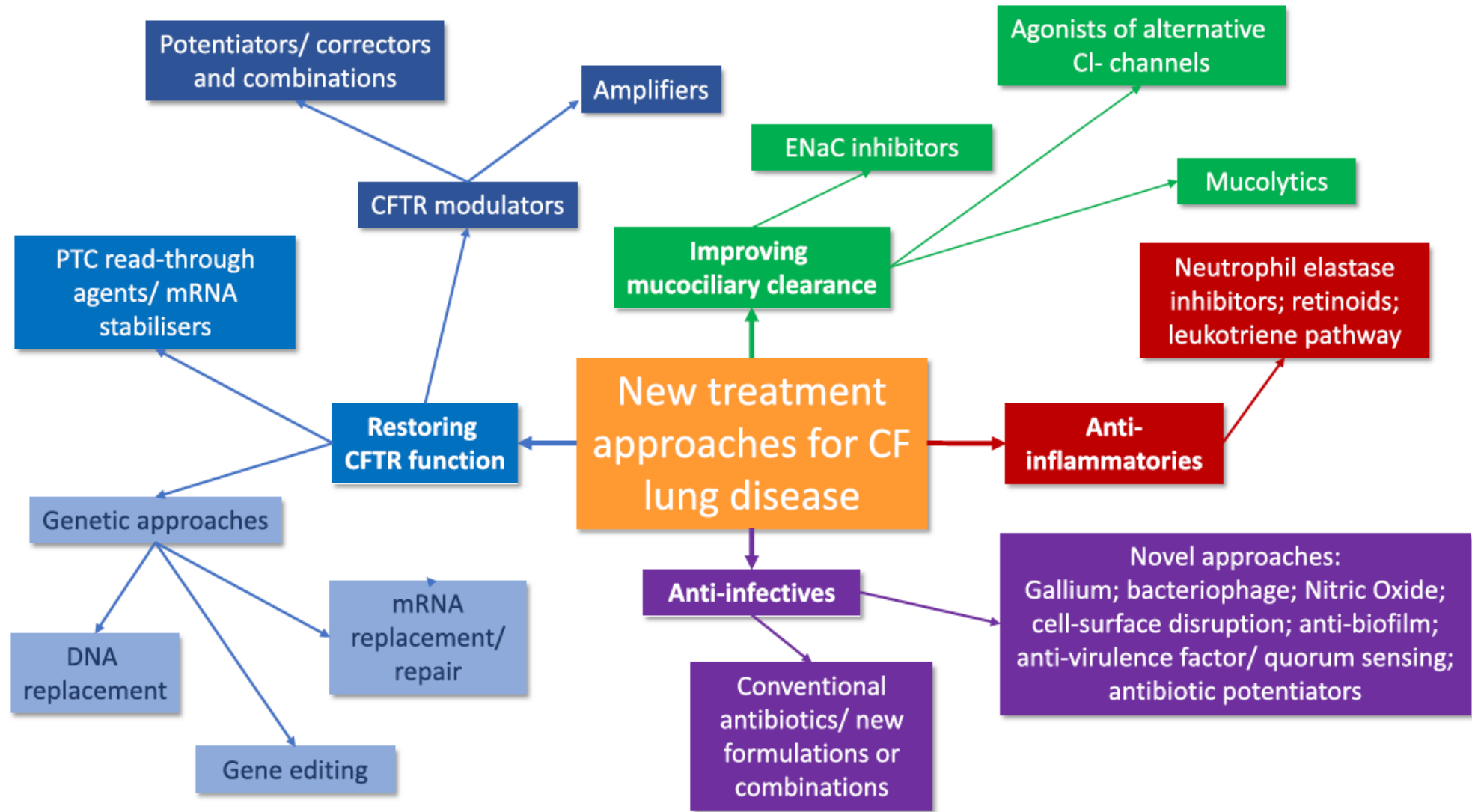
Cystic fibrosis

CFTR activation/repair



*Mourik et.al. ERJ 2019*

HIT-CF, [hitcf.gov](http://hitcf.gov)





# Nya utmaningar och omställning av vården

---

Åldrande friskare population  
Komplikationer till CF / CF-behandling  
Vanliga ålders sjukdomar

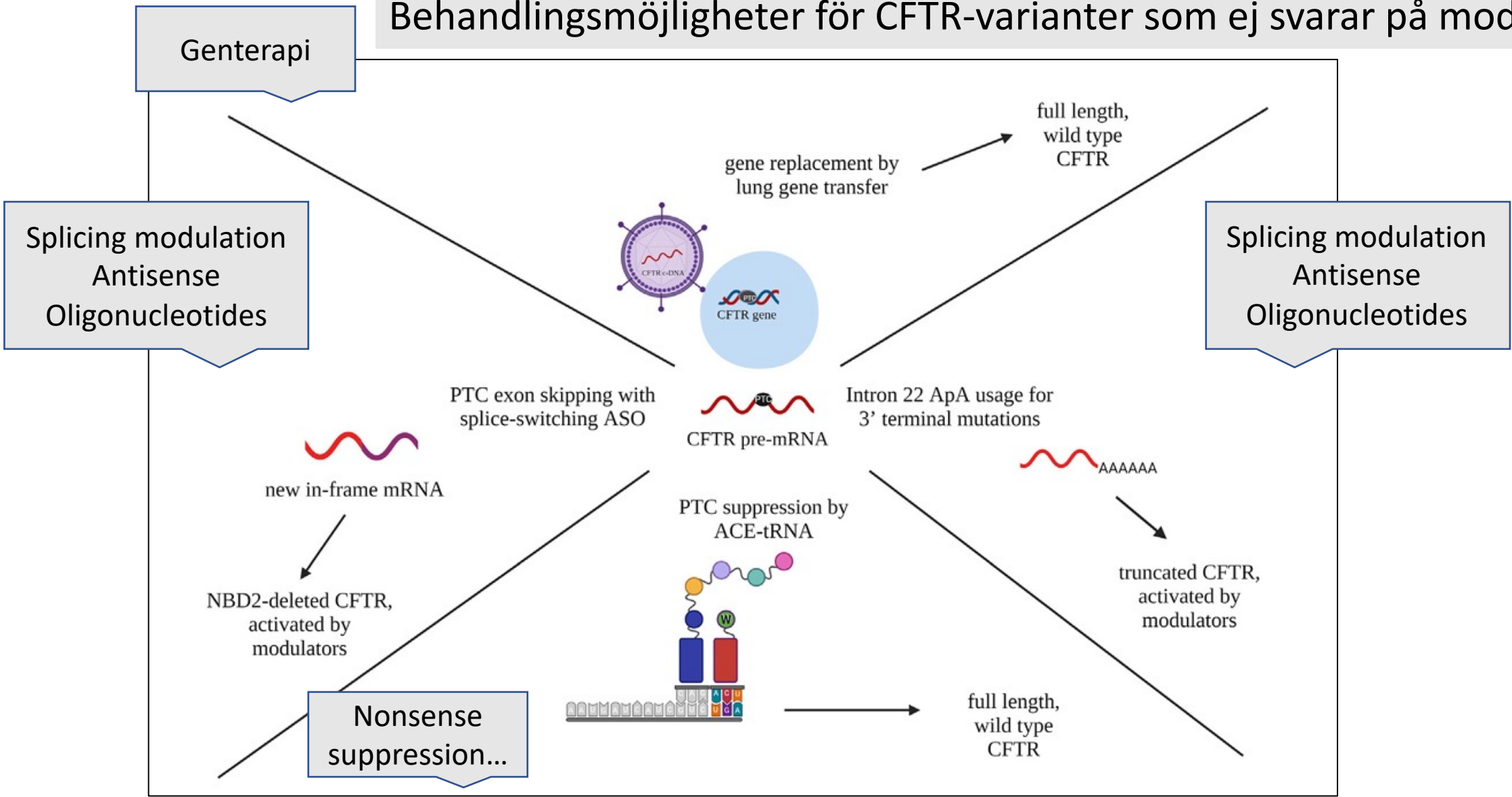
Privatekonomi  
Utbildning och arbete

Fortsatt digitalisering av vården  
Nyföddhetscreening!

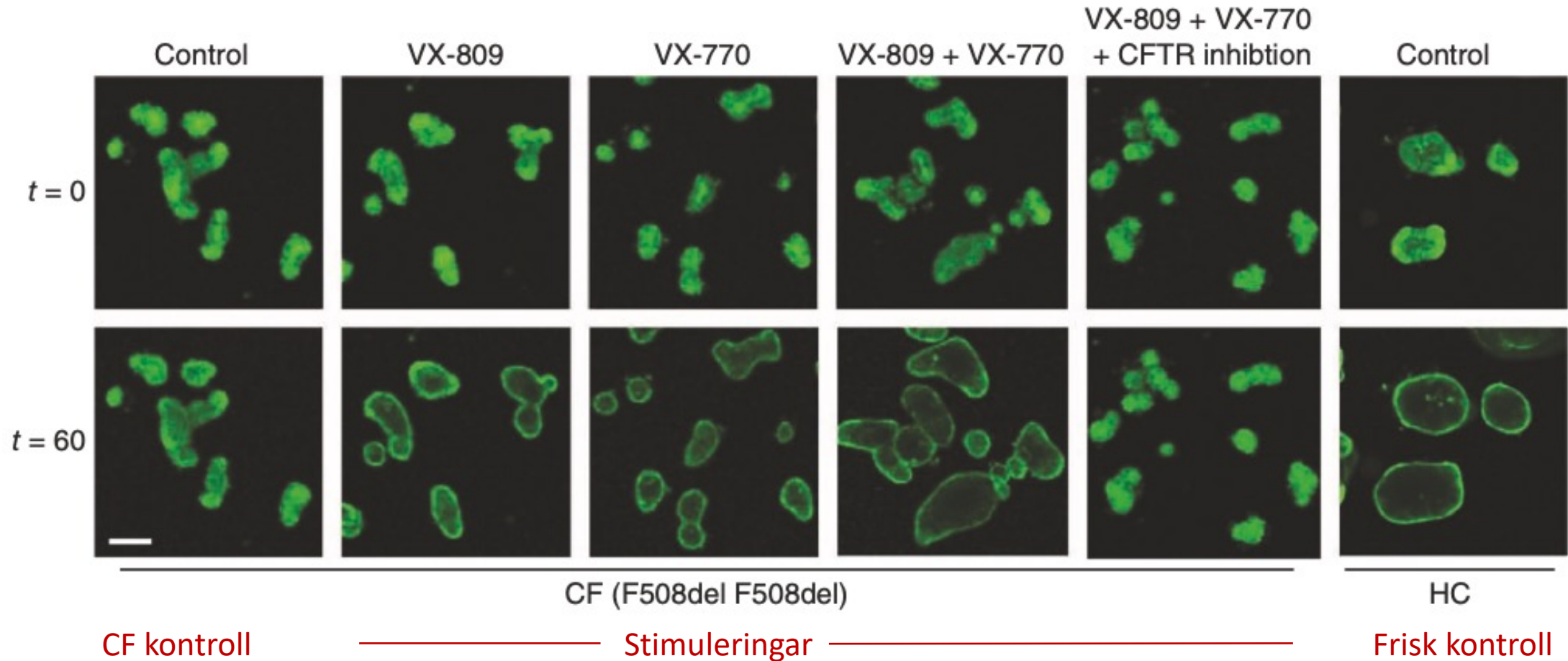




# Behandlingsmöjligheter för CFTR-varianter som ej svarar på modulatorer



**Organoider från friska kontroller och CF testas med olika substanser i laboratoriet**



*Dekkers et.al. 2013. Nature Medicine*

"Forskolin-induced swelling"

# HIT-CF (The Human Individualized Treatment for CF)

---

EU (Horizon-2020) ekonomiskt stöd  
CF-Europe och ECFS  
CTN centra



1. CF och ovanliga *CFTR* mutationer (500 individer)

Biopsier från ändtarmen

Odling av organoider (Utrecht, Lissabon, Leuven)

Potentiella läkemedel testas på organoider

2. Om effekt i lab-> läkemedelsstudier->effekt i verkligheten?

Biobank för framtida studier

# Hur har det gått?

---

- Sverige: 21/502 patienter
- 50% svarade på stimulering av substanser
- Läkemedels studie med inklusion utifrån respons i lab planeras
- Organoider: precisionsmedicin
  - >Läkemedelsstudier: in vivo->in vitro
- European Medical Agency stöttar modellen (validerad)

*hitcf.org*



**Newsletter HIT-CF Europe**  
June 2022

The HIT-CF Europe project aims to provide new treatment options to people with cystic fibrosis (CF) and ultra-rare genetic profiles. The project will evaluate the efficacy and safety of drug candidates provided by collaborating pharmaceutical companies in patients selected through preliminary tests in the laboratory on their mini-intestines – also called organoids.

The HIT-CF consortium wishes everyone a very nice summer. But before we send you off, we want to make sure you receive the latest updates from the project. During summer, keep an eye on CF Europe's [Facebook](#) and the [HIT-CF website](#). We will be dropping a new compilation video in which several people who play a major role in the further course of HIT-CF and CHOICES will introduce themselves and answer some questions. Stay tuned!

Ultra-rare mutations → Rectal biopsy → Intestinal organoids → Drug testing/ selecting responders →  Clinical trial(s)

