

Schlussbericht

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Standort: Translational Lung Research Center Heidelberg

Partner: Universitätsklinikum Heidelberg & Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Förderkennzeichen: 82DZLE14A1

Förderperiode: 01.07.2016 – 31.12.2019

Autoren: Simon Gräber, Marcus Mall, Olaf Sommerburg

Gefördert durch



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Schlussbericht zum Verwendungsnachweis für das Vorhaben FKZ 82DZLE14A1

Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Heidelberg / Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Vorhabenbezeichnung: Clinical Trial OrkambiFacts

Intestinal current measurements (ICM) to evaluate the activation of mutant CFTR in subjects with cystic fibrosis aged 12 years and older, homozygous for the p.Phe508del *CFTR* mutation, treated with lumacaftor in combination with ivacaftor

Messung des intestinalen Ionenstroms zur Beurteilung der Aktivierung von mutantem CFTR bei p.Phe508del CFTR homozygoten Patienten mit Mukoviszidose im Alter von 12 und mehr Jahren unter der Kombinationsbehandlung von Lumacaftor zusammen mit Ivacaftor

Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2016 bis 31.12.2019

I. Kurze Darstellung des Vorhabens

Mutationen im *CFTR* Gen lösen die Mukoviszidose aus, die an allen exokrinen Drüsen zu Störungen des Salz- und Wasserhaushalts führt. CFTR ist ein Ionenkanal für Chlorid- und Bikarbonat-Ionen. Bei der häufigsten Mutation p.Phe508del kommt es durch eine inkorrekte Faltung des CFTR Proteins zu vorzeitigem Abbau des Proteins und damit zum Funktions-ausfall des CFTR Ionenkanals.

Zur medikamentösen Behandlung des Basisdefekts von p.Phe508del homozygoten Patienten mit Mukoviszidose wurde die Kombinationstherapie mit den CFTR Modulatoren Ivacaftor und Lumacaftor entwickelt. In präklinischen Studien an Zelllinien ließ sich nachweisen, dass das Medikament Lumacaftor (ein CFTR Korrektor) den vorzeitigen Abbau von p.Phe508del CFTR verhindert und den Transport des defekten CFTR Proteins an die Zelloberfläche erleichtert. Das Medikament Ivacaftor verbessert die Leitfähigkeit des defekten p.Phe508del CFTR-Chloridkanals, so dass die Zellen vermehrt Chlorid und Bikarbonat sezernieren können.

Vorangegangene klinische Phase II und Phase III Studien an über 1000 Mukoviszidosepatienten hatten bereits indirekt gezeigt, dass eine Ivacaftor / Lumacaftor Kombinations-therapie den Verlauf der CF-Erkrankung langfristig abmildern kann. Allerdings wurde der Einfluss dieser CFTR Modulatoren auf den Basisdefekt nicht untersucht.

Die DZL Verbundstudie OrkambiFacts setzte sich zum Ziel, diese zentrale und für den klinischen Alltag wichtige Frage zu beantworten, ob, und wenn ja, in welchem Umfang der

CFTR Potentiator Ivacaftor zusammen mit dem CFTR Korrektor Lumacaftor in der ausgewählten Dosierung im zugelassenen Präparat Orkambi in der Lage ist, bei p.Phe508del homozygoten Mukoviszidosepatienten den krankheitsspezifischen Basisdefekt des gestörten epithelialen Chlorid- und Bikarbonattransports zu vermindern.

Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie OrkambiFacts an den DZL-Standorten Hannover, Gießen und Heidelberg wurden nun erstmals gezielte Untersuchungen an 97 p.Phe508del homozygoten Patienten im Alter von 6 und mehr Jahren zum direkten Einfluss von Lumacaftor/Ivacaftor auf die in vivo Korrektur der CFTR Funktion durchgeführt. Hierzu wurden die CFTR Biomarker Schweiß-Chlorid-Konzentration, Nasal-Potential-Differenzmessung und intestinaler Kurzschlussstrom an Rektumschleimhautbiopsien bei den Patienten erhoben. In Vorarbeiten hatten wir bei p.Phe508del homozygoten Patienten eine Funktion von p.Phe508del CFTR von im Mittel 3% der CFTR Wildtypfunktion ermittelt. Unter Kombinationstherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor verbesserte sich die p.Phe508del CFTR Funktion im Mittel auf 10,2 % der Wildtypfunktion im respiratorischen Epithel (mittlere Quartilen 0 – 26%) und auf 17,7% der Wildtypfunktion im intestinalen Epithel (mittlere Quartilen 11 -29%). Die erreichte CFTR Proteinfunktion entspricht in etwa dem Wert von Patienten mit CFTR-Restfunktionsmutation.

Die individuelle Verbesserung der CFTR Funktion war nicht mit der individuellen klinischen Besserung in Gewicht und Lungenfunktion korreliert, die wie in den Phase II und Phase III Studien anhand von Body Mass Index BMI und Einsekundenkapazität FEV1 erfasst wurde.

Die fehlende Korrelation zwischen der Verbesserung der CFTR Funktion und den standardmäßig gemessenen klinischen Endpunkten beruht auf der höheren Variabilität der klinischen Messwerte. Die in dieser Studie eingesetzten CFTR Biomarker sind damit gegenüber den klinischen Messwerten besser dazu geeignet, in Studien von kurzer Dauer den Effekt von CFTR Modulatoren auf die in vivo CFTR Funktion aufzuzeigen.

Die im Rahmen von OrkambiFacts etablierten Protokolle werden mittlerweile dazu genutzt, um in Absprache mit den Kostenträgern bei Patienten mit seltenen *CFTR* Genotypen die Wirksamkeit der Gabe von CFTR Modulatoren zu prüfen.

II. Eingehende Darstellung des Vorhabens

Hintergrund und Stand der Forschung zu Beginn der Studie

Die Behandlung der Mukoviszidose (syn. zystische Fibrose, CF) orientiert sich an den Symptomen, die sich in erster Linie in den Atemwegen und im Magen-Darm-Trakt zeigen. Dank dieser symptomatischen Therapie haben sich Lebensqualität und Lebenserwartung bei Mukoviszidose in den letzten 50 Jahren dramatisch verbessert.

1989 wurde das Mukoviszidose-Gen *CFTR* identifiziert. Mittlerweile kennen wir mehr als 2000 CF auslösende Mutation, aber die häufigste Mutation p.Phe508del findet sich bei knapp 90% der in Deutschland behandelten CF Patienten. Jeder zweite Patient ist homozygot für p.Phe508del.

Der Basisdefekt bei CF äußert sich in einem gestörten Transport von Salz und Wasser in vielen Organen des Körpers. Seit 20 Jahren wird daran geforscht, Mutationstyp-spezifische Medikamente zur Behandlung des Basisdefekts bei der Mukoviszidose zu entwickeln. Der *CFTR* Potentiator Ivacaftor, das erste zugelassene Medikament, erleichtert die Öffnung des *CFTR* Ionenkanals. Wenig später stand mit Lumacaftor der erste *CFTR* Korrektur zur Verfügung, der das posttranslationale Processing und Trafficking von mutantern *CFTR* verbessert.

Das Kombinationspräparat von Lumacaftor und Ivacaftor mit dem Namen Orkambi wurde 2015 in Deutschland zur Behandlung von p.Phe508del homozygoten Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren zugelassen. Im Januar 2018 folgte die Zulassung für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren.

In den Zulassungsstudien war darauf verzichtet worden, zu prüfen, ob Lumacaftor und Ivacaftor bei den p.Phe508del homozygoten Mukoviszidosepatienten den Basisdefekt beeinflusst. Die Studie OrkambiFacts setzte sich daher zum Ziel, zu prüfen, ob, und wenn ja, in welchem Umfang die Kombinationstherapie mit Lumacaftor und Ivacaftor die Funktion von mutantern p.Phe508del *CFTR* moduliert. Der Basisdefekt wurde durch Messungen der Chloridkonzentration im Schweißtest, Messungen der *CFTR*-vermittelten Chloridleitfähigkeit anhand der nasalen transepithelialen Potentialdifferenz (NPD) und Messungen der *CFTR*-vermittelten Chloridsekretion an Rektumschleimhautbiopsien in der Mini-Ussingkammer (ICM) erfasst.

Rekrutierung von Studienteilnehmern

Die Fixkombination Lumacaftor / Ivacaftor (Handelsname Orkambi) ist seit November 2015 für p.Phe508del homozygote Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose ab 12 Jahren zugelassen. Unsere Beobachtungsstudie wurde 2016 begonnen, und entsprechend der Zulassung wurden zunächst nur Patienten mit einem Alter von 12 Jahren und mehr in die Beobachtungsstudie eingeschlossen. In Heidelberg wurden Patienten und ihre Erziehungsberechtigten im Fall von Minderjährigen persönlich bei ihren Ambulanzbesuchen zur Studienteilnahme eingeladen.

Seit Anfang 2018 gilt die Zulassung auch für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte daraufhin in seiner Sitzung am 02.08.2018 beschlossen, das Anwendungsgebiet für Orkambi auf p.Phe508del homozygote Patienten ab 6 Jahren zu erweitern. Am 04.12.2018 erteilte die zentrale Ethik-Kommission der MHH entsprechend den

veränderten Zulassungsbedingungen auch Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren in die Studie aufzunehmen.

Das Studienzentrum Heidelberg rekrutierte 49 Teilnehmer für die Studie OrkambiFacts. 40 Studienteilnehmer absolvierten die Untersuchungen an beiden Studienterminen. Am Studienzentrum Gießen wurden 15 p.Phe508del homozygote CF Patienten in die Studie eingeschlossen. An der Medizinischen Hochschule Hannover wurden 42 p.Phe508del homozygote Probanden rekrutiert, wobei 41 Personen beide Studientermine wahrnehmen.

Alle rekrutierten Patienten waren homozygot für p.Phe508del *CFTR* und waren exokrin pankreasinsuffizient. Die Studienpopulation war zu Beginn der Studie im Mittel leicht untergewichtig (BMI 20 kg/m², Wertebereich 15 – 29) und zeigte eine eingeschränkte Lungenfunktion in der Spirometrie (mittlere Einsekundenkapazität FEV1 68% des Solls; Wertebereich 27 – 107% des Solls).

Studienprotokoll

Zielgrößen

Primäre Zielgröße: Absolute Änderung des sekretorischen kumulativen Chlorid-Ionen-Stroms aus Stimulation mit Forskolin/IBMX und Carbachol unter Therapie mit Orkambi im Vergleich zum Untersuchungstermin vor Behandlung mit Orkambi

Sekundäre Endpunkte:

- Änderung von FEV1 in Prozent des Erwartungswerts in absoluten Prozentwerten
- Absolute Änderung des Sermet-Scores der nasalen transepithelialen Potentialdifferenz unter Therapie mit Orkambi
- Absolute Änderung der Schweiß-Chlorid-Konzentration im Gibson-Cooke Pilocarpin Iontophorese Schweißtest unter Therapie mit Orkambi

Sicherheitsaspekte:

- Kontrolle der Blutspiegel, der Creatininphosphokinase, Kontrolle der Serumspiegel von Bilirubin, ALT, AST als Surrogatparameter für die Leberfunktion und Dokumentation des Auftretens von Nebenwirkungen an den Atemwegen (Bronchusobstruktion, Dyspnoe).

Ergebnisse

Klinische Endpunkte

In Übereinstimmung mit den internationalen Phase II und Phase III Zulassungsstudien verbesserte sich unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor innerhalb von 8 – 16 Wochen der BMI um 0,3 kg/m² (95% CI 0,11-0,44; P = 0.001) und die FEV1 % des Solls um 2,3% (95% CI 0,5 – 4,0; P

= 0.011). Allerdings schwankte das individuelle Ansprechen in der Lungen-funktion stark von -15,3% bis zu +22,2% FEV1.

Basisdefekt

Gibson-Cooke Pilocarpin Iontophorese Schweißtest: Ausgehend von für p.Phe508del Homozygote typisch pathologisch erhöhte Chloridkonzentrationen im Endschweiß von 92,0 mmol/L (IQR 84-103) bewirkte Lumacaftor/Ivacaftor einen Rückgang der Chloridkonzentration um 17,8 mmol/L (IQR; -25,9 - -6,1; $P < 0,001$) in den Bereich, der typischerweise bei PS CF Patienten gemessen wird.

Nasale transepitheliale Potentialdifferenz (NPD): Das auf Gabe von chloridfreier Lösung induzierte Depolarisationspotential als Maß für die CFTR-vermittelte Chloridleitfähigkeit betrug zu Beginn der Studie -0,9 mV (IQR -2,5 - +0,3). Unter Gabe von Orkambi wurde eine leichte Erhöhung der initial sehr niedrigen p.Phe508del CFTR Aktivität beobachtet. Das Depolarisationspotential erhöhte sich im Median um -1,3 mV (IQR, -3,6 - +1,0; $P=0,011$) und lag damit weiterhin im CF Bereich. Der NPD Sermet Score verbesserte sich von -0,6 (IQR, -1,1 - -0,3) im Mittel um 0,2 Punkte (IQR; -0,1 - +0,9; $P = 0,005$) (zum Vergleich: CF Bereich des Sermet Scores: -3 - + 0,27; non-CF Bereich: +0,27 - +3,0).

Messung des intestinalen Kurzschlußstroms auf Gabe von Sekretagoga in der Mini-Ussingkammer (ICM): Die p.Phe508del homozygote CF Studienpopulation zeigte vor Beginn der Behandlung mit den CFTR Modulatoren ein ICM Profil, wie es für das Vollbild der PI CF typisch ist: β -adrenerge Stimulation löste keine oder eine sehr schwache Chloridsekretion aus. Auf cholinerge Stimulation mit Carbachol dominierte am intestinalen Epithel die basolaterale Sekretion von Kaliumionen. Unter mehrwöchiger Therapie mit Lumacaftor / Ivacaftor wurde bei über 90% der Studienteilnehmer eine robuste Antwort auf β -adrenerge Agonisten (Forskolin-IBMX) beobachtet. Der mediane Kurzschlußstrom von $17,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (IQR; 4,5 – 27,4; $P<0,001$) liegt in der unteren Quartile einer gesunden non-CF Kontrollpopulation und entspricht 17,7% (IQR; 10,8 – 29,0; $P<0,001$) der mittleren CFTR Wildtypfunktion. Die Antwort auf Carbachol fiel schwächer aus. Die kumulative Chloridsekretionsantwort betrug im Mittel 13,4% der mittleren Antwort einer non-CF Kontrollpopulation. Behandlung der stimulierten CF Biopsien mit dem CFTR Inhibitor 172 oder Bumetanid, einem Blocker des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Kotransporters, reduzierte den Chloridsekretionsstrom um im Mittel $-6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Damit wurde nachgewiesen, dass die verbesserte Chloridsekretion in der ICM auf der Orkambi-vermittelten Aktivierung des endogenen p.Phe508del CFTR beruhte.

Korrelation der Orkambi Effekte zwischen Basisdefekt und klinischen Endpunkten

Die individuellen Verbesserungen unter Orkambi Therapie schwankten stärker für die klinischen Endpunkte BMI (Variationskoeffizient 2,09) und FEV1 (2,74) als die Antworten in Schweißtest (0,88), NPD (2,38) und ICM (0,90). Die stärkeren Schwankungen in den NPD Befunden beruhten allerdings nicht auf einem verminderten Ansprechen des respiratorischen

Epithels auf die Gabe von CFTR Modulatoren, sondern in erster Linie auf der stark streuenden technischen Qualität der NPD Messungen.

Die unter Lumacaftor/Ivacaftor Therapie beobachteten Änderungen in der Chloridkonzentration im Schweißtest, im Depolarisationspotential in der NPD und in den Antworten auf die Sekretagoga in der ICM korrelierten nicht den Änderungen in BMI und FEV1. Auch die individuellen Verbesserungen an Schweißdrüse, respiratorischem und intestinale Epithel waren im paarweisen Vergleich nicht miteinander korreliert. Die höchste Konkordanz zwischen CFTR Biomarker und klinischem Endpunkt wurde für die ICM beobachtet. 65% der Studienpopulation verbesserte sich in ICM und FEV1 und 61% in ICM, FEV1 und BMI. Unter den paarweisen Vergleichen der CFTR Biomarker wurde die höchste Konkordanz von 82% zwischen der Abnahme des Schweißchlorids und des Forskolin/IBMX induzierten Chloridstroms beobachtet.

Fazit der Beobachtungsstudie

Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie OrkambiFacts an den DZL-Standorten Hannover, Gießen und Heidelberg wurden erstmals gezielte Untersuchungen an p.Phe508del homozygoten Patienten zum direkten Einfluss von Lumacaftor/Ivacaftor auf die in vivo Korrektur der CFTR Funktion durchgeführt. Hierzu wurden die CFTR Biomarker Schweiß-Chlorid-Konzentration, Nasal-Potential-Differenzmessung und intestinaler Kurzschlussstrom an Rektumschleimhautbiopsien bei den Patienten erhoben. Anhand dieser klinischen CFTR Biomarker konnte eine partielle Wiederherstellung der Funktion des p.Phe508del CFTR Proteins auf durchschnittlich 15% der Wildtypfunktion gezeigt werden. Die erreichte CFTR Proteinfunktion entspricht in etwa dem Wert von Patienten mit CFTR-Restfunktionsmutation.

Die individuelle Verbesserung der CFTR Funktion war nicht mit der klinischen Besserung in Gewicht und Lungenfunktion korreliert, die wie in den Phase II und Phase III Studien anhand von Body Mass Index BMI und Einsekundenkapazität FEV1 erfasst wurde. Die fehlende Korrelation zwischen der Verbesserung der CFTR Funktion und den standardmäßig gemessenen klinischen Endpunkten beruht auf der höheren Variabilität der klinischen Messwerte. Die in dieser Studie eingesetzten CFTR Biomarker sind damit gegenüber den klinischen Messwerten besser dazu geeignet, in Studien von kurzer Dauer den Effekt von CFTR Modulatoren auf die in vivo CFTR Funktion aufzuzeigen.

Bestimmung der Serumspiegel von Lumacaftor und Ivacaftor

Im Rahmen der ORKAMBI Facts Studie wurden an den drei DZL-Standorten Heidelberg, Gießen und Hannover Serumproben der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der zweiten Vorstellung abgenommen. Die Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt die Kombinationstherapie aus Lumacaftor und Ivacaftor laut Protokoll über 8-16 Wochen eingenommen, ein steady-state

war zu diesem Zeitpunkt in jedem Fall zu erwarten gewesen. Dieser war in den Zulassungsstudien bereits nach sieben Tagen erreicht worden. Die Blutabnahme erfolgte an allen drei Standorten zwischen zwei und vier Stunden nach der letzten Einnahme des Medikaments.

Alle Serumproben wurden zur Analyse an das Labor von Herrn Prof. Dr. Martin Hug, Direktor der Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg, versandt.

Insgesamt 107 Serumproben wurden untersucht (Gießen 12, Hannover 41, Heidelberg 54). Die Nachweisgrenzen (LOD) lagen dabei für Ivacaftor bei 0,07 µg/ml und für Lumacaftor bei 0,7 µg/l, die Bestimmungsgrenzen (LOQ) bei 0,2 µg/ml für Ivacaftor bzw. 2,0µg/l für Lumacaftor.

Im Mittel ließ sich bei den Proben ein Ivacaftor-Spiegel von 0,8 µg/ml (SD 1,1; [0,2 – 9,0]) und ein Spiegel für Lumacaftor von 28,6µg/ml (SD 14,4; [4,5 – 83]) messen. Diese Werte liegen im Mittel etwas höher als die Werte aus den Zulassungsstudien des Medikaments (0,6 µg/ml (SD 0,3) bzw. 25µg/ml (SD 7,96) (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211358s000lbl.pdf).

Das Verhältnis der beiden Spiegel Lumacaftor/Ivacaftor = 40:1 aus den Zulassungsstudien, ließ sich in etwa bestätigen. Die hohe Streubreite der Werte ist sicherlich durch die etwas unterschiedlichen Entnahmezeiten zu erklären. Ein wesentlicher Faktor dürfte aber auch die Einnahmemodalität gespielt haben. Alle Probanden wurden zwar nach Packungsbeilage über die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit aufgeklärt, die Einnahme erfolgte jedoch nicht wie in den Zulassungsstudien unter direkter Aufsicht.

Verwendung der Zuwendung

Die Personalmittel wurden zur Finanzierung einer technischen Assistentin zur Durchführung der Funktionsmessungen und einer Studienärztin zur Rekrutierung und Supervision sowie Auswertung der Messergebnisse eingesetzt. Die Mittel für Verbrauchsmaterial wurden in erster Linie für die NPD und ICM Messungen eingesetzt. Neben den Feinchemikalien für die ICM Messungen waren Elektroden und Marquat Einmalmesskatheder die kostenträchtigsten Posten.

Angabe, welche Ziele nicht erreicht oder bearbeitet wurden

Die im Antrag und Studienprotokoll genannten Ziele wurden erreicht. Das Arbeitsprogramm wurde wie im Antrag beschrieben durchgeführt.

Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen und deren Effekt auf das Vorhaben

Die Methodik zur Messung der CFTR Biomarker ICM und NPD wird außerhalb Deutschlands zurzeit an sieben Standorten vorgehalten, wobei nur die Teams in Utrecht und Paris über jahrelange Erfahrungen mit beiden Verfahren verfügen. Klinische Forschung an CFTR Modulatoren wird im großen Maßstab mit klinischen Endpunkten oder patientennahen in vitro Modellen (Organoide, Primärzellkulturen) durchgeführt, aber mangels Infrastruktur und Expertise nicht simultan mit den CFTR Biomarkern NPD und ICM.

Nachstehend die beiden Beispiele, die im Berichtszeitraum die höchste methodische Affinität zur Vorgehensweise der DZL Teams zeigten, CFTR Biomarker von CF Patienten zu untersuchen: Die Arbeitsgruppe um Isabelle Sermet-Gaudelus in Paris hat die Effekte von CFTR Modulatoren auf die NPD und Primärkulturen von Nasalepithelzellen derselben Personen miteinander verglichen (Pranke et al.; Sci Rep. 2017;7:7375) , und die Arbeitsgruppe um Jeffrey Beekman in Utrecht verglich ICM Daten mit der CFTR-vermittelten Schwellung von Organoiden, die aus denselben Schleimhautbiopsien gezüchtet worden waren (de Winter-de Groot et al. Eur Respir J. 2018;52:1702529).

Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Originalpublikation

Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, Wege S, Mairbäurl H, Dorda M, Hyde R, Bagheri-Hanson A, Rueckes-Nilges C, Fischer S, Mall MA, Tümmler B. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:1433-1442.

Poster

S.Y. Graeber, C. Dopfer, L. Naehrlich, L. Gyulumyan, H. Scheuermann, S. Hirtz, S. Wege, H. Mairbäurl, M. Dorda, R. Hyde, A. Bagheri-Hanson, C. Rueckes-Nilge, S. Fischer, M.A. Mall, B. Tümmler. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on CFTR function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. Annual meeting, European Cystic Fibrosis Society, Belgrade, 07.06.2018.

S.Y. Graeber, C. Dopfer, L. Naehrlich, L. Gyulumyan, H. Scheuermann, S. Hirtz, S. Wege, H. Mairbäurl, M. Dorda, R. Hyde, A. Bagheri-Hanson, C. Rueckes-Nilge, S. Fischer, M.A. Mall, B. Tümmler. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on CFTR function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, 19.10.2018.

Christian Dopfer, Simon Y. Graeber, Lutz Naehrlich, Lena Gyulumyan, Heike Scheuermann, Stephanie Hirtz, Sabine Wege, Heimo Mairbäurl, Marie Dorda, Rebecca Hyde, Nadine Alfeis, Azadeh Bagheri-Hanson, Claudia Rueckes-Nilges, Sebastian Fischer, Marcus A. Mall, and

Burkhard Tümmler. Clinical Trial 'OrkambiFacts': Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. BREATH Retreat, 27.05.2019

Die Daten zur Assoziation der Serumspiegel mit CFTR Biomarkern und klinischen Endpunkten werden zurzeit für eine geplante Veröffentlichung ausgewertet.

Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Studie hat beim häufigsten Mutationsgenotyp bei Mukoviszidose die ersten in vivo Daten zur Reversion des Basisdefekts unter der Kombinationsbehandlung von Lumacaftor zusammen mit Ivacaftor generiert. Der Basisdefekt des gestörten Chlorid- und Bikarbonattransport wird abgeschwächt und in den Bereich verschoben, wie er für exokrin pankreassuffiziente CF Patienten mit klinisch relevanter CFTR Restfunktion charakteristisch ist. Die Studie konnte daher den erheblichen Zusatznutzen von Orkambi für die Behandlung p.Phe508del homozygoter CF Patienten belegen.

Die individuelle Verbesserung der CFTR Funktion war nicht mit der individuellen klinischen Besserung in Gewicht und Lungenfunktion korreliert, die wie in den Phase II und Phase III Studien anhand von Body Mass Index BMI und Einsekundenkapazität FEV1 erfasst wurde.

Die fehlende Korrelation zwischen der Verbesserung der CFTR Funktion und den standardmäßig gemessenen klinischen Endpunkten beruht auf der höheren Variabilität der klinischen Messwerte. Die in dieser Studie eingesetzten CFTR Biomarker sind damit gegenüber den klinischen Messwerten besser dazu geeignet, in Studien von kurzer Dauer den Effekt von CFTR Modulatoren auf die in vivo CFTR Funktion aufzuzeigen.

Die im Rahmen von OrkambiFacts etablierten Protokolle werden mittlerweile dazu genutzt, um in Absprache mit den Kostenträgern bei Patienten mit seltenen CFTR Genotypen die Wirksamkeit der Gabe von CFTR Modulatoren zu prüfen.

III. Erfolgskontrollbericht

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

Die Studie wurde im Rahmen des klinischen Studienprogramms des Deutschen Zentrums für Lungenforschung durchgeführt.

2. Kurzfassung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen

Die Mukoviszidose ist das erste Erbleiden des Menschen, für das Mutationstyp-spezifische Medikamente entwickelt wurden. Die CF wird durch Mutationen im *CFTR* Gen ausgelöst. Bei der häufigsten Mutation p.Phe508del *CFTR* ist wegen Fehlfaltung des naszierenden Proteins postrationales Processing und Trafficking gestört, so dass das mutante Protein unmittelbar nach Synthese am Proteasom abgebaut wird. CFTR Korrektoren wie Lumacaftor stabilisieren die dreidimensionale Struktur und erleichtern Processing und Trafficking. Apikales p.Phe508del CFTR ist in seinen Kanaleigenschaften defekt. CFTR Potentioren wie Ivacaftor sorgen dafür, dass das mutante Protein vermehrt Chlorid- und Bikarbonationen sezerniert.

In unserer Studie OrkambiFacts wurde weltweit zum ersten Mal der Einfluss der Kombinationstherapie mit dem CFTR Korrektor Lumacaftor und dem CFTR Potentiator Ivacaftor auf die Modulation des Basisdefekts von p.Phe508del homozygoten Patienten mit Mukoviszidose geprüft. In Vorarbeiten hatten wir bei p.Phe508del homozygoten Patienten eine Funktion von p.Phe508del CFTR von im Mittel 3% der CFTR Wildtypfunktion ermittelt. Unter Kombinationstherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor verbesserte sich die p.Phe508del CFTR Funktion im Mittel auf 10,2 % der Wildtypfunktion im respiratorischen Epithel (mittlere Quartilen 0 – 26%) und auf 17,7% der Wildtypfunktion im intestinalen Epithel (mittlere Quartilen 11 -29%). Unter Gabe der beiden CFTR Modulatoren erhöhte sich die Restfunktion von p.Phe508del CFTR in einen Bereich, wie er bei exokrin pankreassuffizienten Mukoviszidosepatienten (PS CF) beobachtet wird.

Die Besserung der CFTR Funktion war in der Studienpopulation mit einer Zunahme von Body Mass Index BMI und 1-Sekundenkapazität FEV1 assoziiert. Die individuelle Abschwächung des Basisdefekts korrelierte allerdings nicht mit der individuellen Verbesserung in Anthropometrie und Lungenfunktion. Die fehlende Korrelation zwischen der Verbesserung der CFTR Funktion und den standardmäßig gemessenen klinischen Endpunkten beruht auf der höheren Variabilität der klinischen Messwerte. Die in dieser Studie eingesetzten CFTR Biomarker sind damit gegenüber den klinischen Messwerten besser dazu geeignet, in Studien von kurzer Dauer den Effekt von CFTR Modulatoren auf die in vivo CFTR Funktion aufzuzeigen.

3. Fortschreibung des Verwertungsplans

Das Forschungsvorhaben war als klinische ‚post-approval‘ Beobachtungsstudie konzipiert. Dementsprechend wurden keine Schutzrechte angemeldet.

Wirtschaftliche Erfolgsaussichten ergeben sich nicht für das am Projekt beteiligte Team von Ärzten und Wissenschaftlern aus den drei DZL Zentren, sondern für die forschende pharmazeutische Industrie. Dank unserer Studie OrkambiFacts wurde zum ersten Mal belegt, dass die pharmakologische Modulation von p.Phe508del CFTR den krankheitsspezifischen Basisdefekt abschwächt. Die Wirksamkeit der Mutationstyp-spezifischen Therapie wurde damit nicht nur an Zelllinien in vitro oder indirekt über klinische Endpunkte am Patienten, sondern direkt am Patienten in vivo nachgewiesen.

Wissenschaftliche Erfolgsaussichten: Die CFTR Modulation ist zurzeit das beherrschende Thema in der CF Forschung. Die Studie OrkambiFacts hat daher eine große Resonanz bei Patienten, Ärzten, Wissenschaftlern und Industrie gefunden. Die wichtigsten Ergebnisse wurden bereits 2018 veröffentlicht. Die Publikation wurde in Editorials im *Journal of Cystic Fibrosis* und im *American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine* besprochen und hat Eingang in die Lancet Commission gefunden, die die globalen Perspektiven für die künftige CF Therapie erörtert (The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):65-124). Die Ergebnisse von OrkambiFacts wurden in Poster- und Vortragsform der Fachöffentlichkeit umfassend präsentiert (DZL Jahrestagung, Gemeinsame Jahrestagung 2019 der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Mukoviszidose Tagung, europäische (ECFS) und nordamerikanische (NACFC) CF Konferenzen).

Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit: Dank OrkambiFacts wurde an DZL Zentren eine Infrastruktur etabliert, um in multizentrischen Studien die Wirksamkeit der CFTR Modulation an Basisdefekt und klinischen Endpunkten zu prüfen. Nur in Deutschland ist an mehreren Standorten die Methodik etabliert, an Schweißdrüse, Respirations- und Intestinaltrakt die CFTR Funktion am Menschen mit validierten SOPs zu prüfen.

Die Kombinationstherapie mit Lumacaftor und Ivacaftor (Orkambi) wurde im November 2015 in Deutschland zur Behandlung von p.Phe508del homozygoten Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen. Zurzeit prüfen wir mit innovativen Endpunkten die klinische Wirksamkeit von Orkambi bei p.Phe508del CFTR homozygoten Kleinkindern im Alter von 2 – 5 Jahren. Es handelt sich um die weltweit erste randomisierte placebokontrollierte Medikamentenstudie in dieser Altersgruppe.

Nachfolgepräparat von Lumacaftor/Ivacaftor ist die Kombination von Tezacaftor und Ivacaftor. Mit den in OrkambiFacts etablierten CFTR Biomarkern untersuchen wir zurzeit die Wirkung von Tezacaftor/Ivacaftor am Basisdefekt von CF Patienten. Nach den bisherigen vorläufigen Ergebnissen besitzt Tezacaftor/Ivacaftor ein günstigeres Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil, aber ist ein schlechterer CFTR Modulator als Lumacaftor/Ivacaftor.

Noch in diesem Jahr erwarten wir die Zulassung der Tripeltherapie mit dem Potentiator Ivacaftor und den Korrekturen Elaxacaftor und Tezacaftor. Eine CFTR Biomarker Studie zur Wirksamkeit der Tripeltherapie ist in Vorbereitung.

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Die klinische Studie wurde entsprechend Studienprotokoll durchgeführt. Es gibt keine Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben.

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer

Die Ergebnisse der Studie wurden auf mehreren Patienteninformationstagen in ganz Deutschland vorgestellt sowie auf wissenschaftlichen Kongressen diskutiert. Die CF Community kann sich außerdem anhand der Publikationen über die Ergebnisse von OrkambiFacts informieren.

6. Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung mit entsprechenden Erläuterungen bei Abweichungen vom ursprünglichen Plan und wesentlichen Umwidmungen.

Ursprünglich sollte das Forschungsvorhaben am 30.06.2019 beendet werden. Während der Laufzeit der Studie wurde das Mindestalter für die Therapie mit Orkambi von der Zulassungsbehörde von 12 Jahren auf 6 Jahre erniedrigt. Am 04.12.2018 billigte die zentrale Ethik-Kommission der MHH den Antrag, entsprechend den veränderten Zulassungsbedingungen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren in die Studie aufzunehmen. Die Laufzeit des Vorhabens wurde daher kostenneutral um ein halbes Jahr bis zum 31.12.2019 verlängert.

IV. Diesem Schlussbericht ist die "Kurzfassung" (Berichtsblatt) beigelegt.

Heidelberg, den 30.04.2020

PD. Dr. med. Olaf Sommerburg
Leiter der klinischen Prüfung

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht	
3. Titel Intestinal current measurements (ICM) to evaluate the activation of mutant CFTR in subjects with cystic fibrosis aged 12 years and older, homozygous for the p.Phe508del-CFTR mutation, treated with lumacaftor in combination with ivacaftor		
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Herr PD. Dr. med. Olaf Sommerburg Herr Prof. Dr. med. Marcus Mall Herr Dr. med. Simon Gräber	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2019	
	6. Veröffentlichungsdatum	
	7. Form der Publikation	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universitätsklinikum Heidelberg & Karl-Rupprechts-Universität Heidelberg Im Neuenheimer Feld 672 69120 Heidelberg	9. Ber. Nr. Durchführende Institution	
	10. Förderkennzeichen 82DZLE14A1	
	11. Seitenzahl 12	
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 0	
	14. Tabellen 0	
	15. Abbildungen 0	
16. Zusätzliche Angaben		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
18. Kurzfassung Zur medikamentösen Behandlung des Basisdefekts von p.Phe508del homozygoten Mukoviszidosepatienten wurde die Kombinationstherapie mit den CFTR Modulatoren Ivacaftor und Lumacaftor entwickelt. Im Rahmen der prospektiven Beobachtungsstudie OrkambiFacts an den DZL-Standorten Hannover, Gießen und Heidelberg wurden nun erstmals gezielte Untersuchungen an 97 p.Phe508del homozygoten Patienten im Alter von 6 und mehr Jahren zum direkten Einfluss von Lumacaftor/Ivacaftor auf die in vivo Korrektur der CFTR Funktion durchgeführt. Hierzu wurden die CFTR Biomarker Schweiß-Chlorid-Konzentration, Nasal-Potential-Differenz-Messung und intestinaler Kurzschlussstrom an Rektumschleimhautbiopsien bei den Patienten erhoben. In Vorarbeiten hatten wir bei p.Phe508del homozygoten Patienten eine Funktion von p.Phe508del CFTR von im Mittel 3% der CFTR Wildtypfunktion ermittelt. Unter Kombinationstherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor verbesserte sich die p.Phe508del CFTR Funktion im Mittel auf 10,2 % der Wildtypfunktion im respiratorischen Epithel (mittlere Quartilen 0 – 26%) und auf 17,7% der Wildtypfunktion im intestinalen Epithel (mittlere Quartilen 11 -29%). Die erreichte CFTR Proteinfunktion entspricht in etwa dem Wert von Patienten mit CFTR-Restfunktionsmutation. Die individuelle Verbesserung der CFTR Funktion war nicht mit der individuellen klinischen Besserung in Gewicht und Lungenfunktion korreliert. Die fehlende Korrelation zwischen der Verbesserung der CFTR Funktion und den standardmäßig gemessenen klinischen Endpunkten beruht auf der höheren Variabilität der klinischen Messwerte. Die in dieser Studie eingesetzten CFTR Biomarker sind damit gegenüber den klinischen Messwerten besser dazu geeignet, in Studien von kurzer Dauer den Effekt von CFTR Modulatoren auf die in vivo CFTR Funktion aufzuzeigen.		
19. Schlagwörter Mukoviszidose, CFTR, Basisdefekt, Mutationstypspezifische Therapie		
20. Verlag	21. Preis	