Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

I MODULATORI DI OGGI E DI DOMANI, LE NUOVE TERAPIE

XXI SEMINARIO DI PRIMAVERA

13 MAGGIO 2023

VILLAGGIO MARZOTTO JESOLO (VE)

INSIEME NELLA RICERCA VERSO UNA CURA PER TUTTI

Con il contributo di
Fondazione Marzotto

I farmaci modulatori di CFTR alla prova nella vita reale

Cesare Braggion

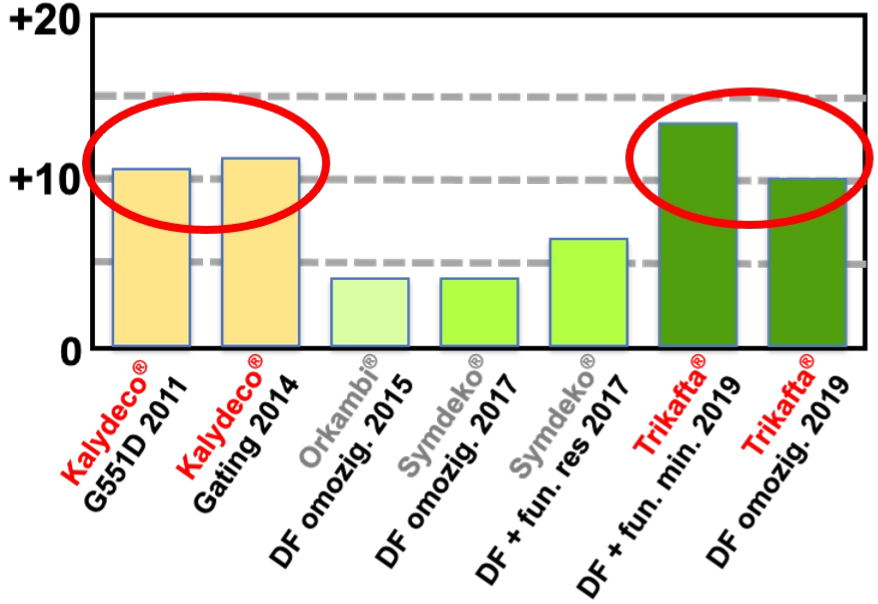
Direzione Scientifica FFC Ricerca

RICERCA CLINICA DI FASE 3

I farmaci modulatori di CFTR

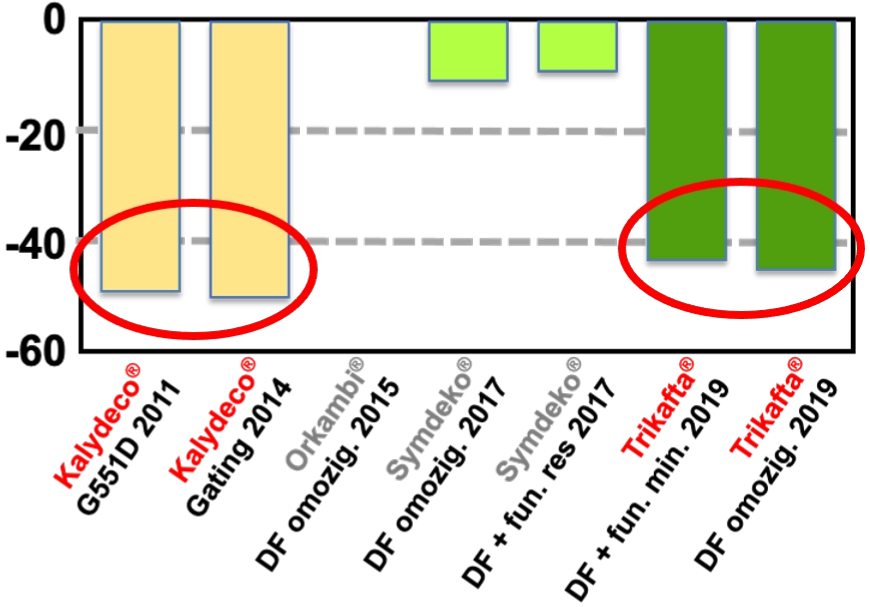
FEV_1

(aumento in punti % predetto)*



Cloro sudore

(riduzione in mmol/L)*



*: Le variazioni includono l'effetto ottenuto con placebo (effetto del trattamento)

AIFA: Iter autorizzativo di Kalydeco e Kaftrio

Ricerca clinica

Pubblicazione risultati (≧ 12 anni)

AIFA

	≧ 12 anni	6 – 11 anni	2 – 5 anni	12 – 24 mesi	4 – 12 mesi
Kalydeco					
Mutazioni di «gating»	03.11.2011 26.09.2014	GU n. 101 **04.05.2015**	GU n. 73 **30.03.2017**	GU n. 159 **05.07.2021**	GU n. 1 **03.01.2022**
Kaftrio					
F/F	31.10.2019	GU n. 159 **05.07.2021**			
F/MF	31.10.2019				
F/…	26.08.2021	GU n. 74 **29.03.2022**	GU n. 227 **28.09.2022**		

F: F508del; MF: mutazione a funzione minima; …:qualsiasi mutazione diversa da F508del o non identificata

Kalydeco nella malattia avanzata

FEV_1 < 40 %pred. – Inserimento lista trapianti

Autore e anno	Disegno studio	Persone con FC (N°)	Durata studio (mesi)	Aumento $ppFEV_1$*	Altri risultati
Hebestreit 2013	Retrospettivo	18	8	**+ 5.2**	Aumento delle secrezioni Cefalea
Barry 2014	Retrospettivo	21	8	**+ 4.2**	Riduzione gg terapia antibiotica ev
Taylor-Crousar 2016	Retrospettivo	44	6	**+ 5.5**	Aumento delle secrezioni Cefalea, rash cutaneo Aumento del peso
Salvatore 2019	Retrospettivo	13	11	**+ 11.5**	Riduzione n. esacerbazioni polmonari Aumento peso e BMI

*: variazione di FEV_1 in punti di percentuale predetta ($ppFEV_1$)

Kalydeco: studi prolungati nella vita reale

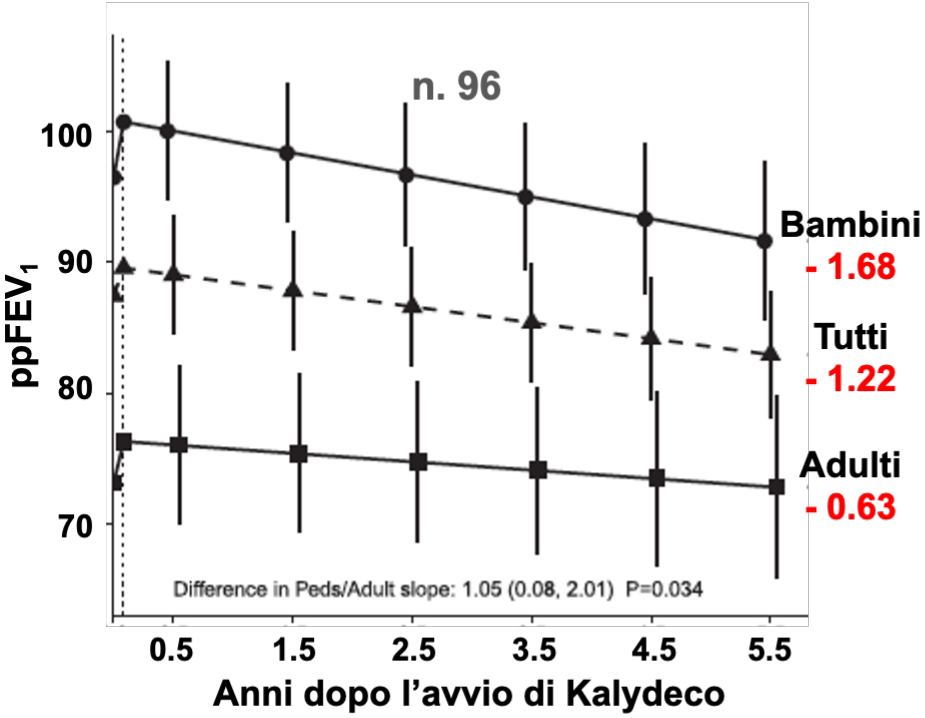
Età ≧ 6 anni – G551D e altre mutazioni di classe III

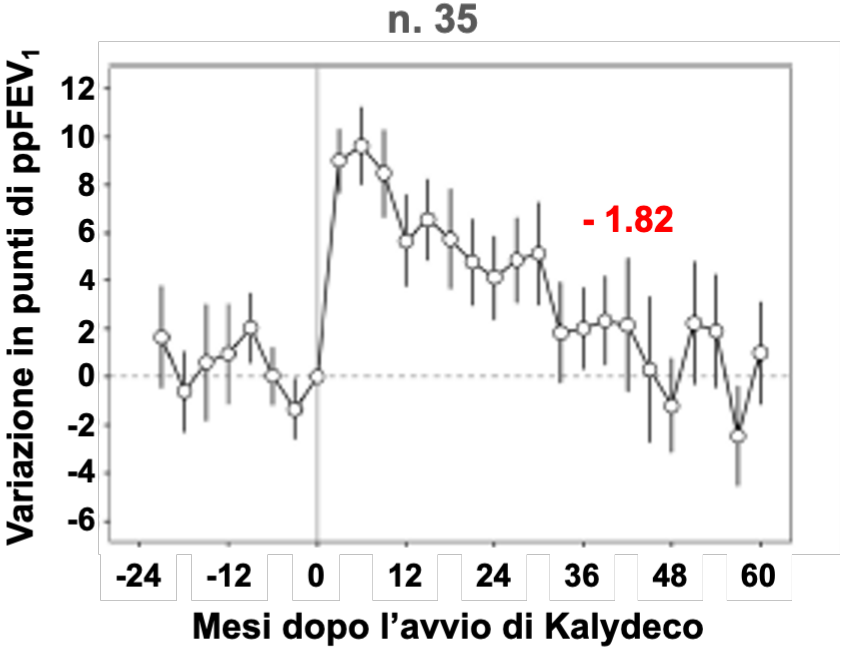
Autore e anno	Disegno studio	Persone con FC (N°)	Durata studio (anni)	Aumento iniziale $ppFEV_1$*	Declino/anno $ppFEV_1$*	Altri risultati
Simmonds 2023	Prospettico	73	4	+ 10.8	- 0.12	Migliora stato nutrizionale, si riducono n. esacerbazioni, ricoveri e la % di colture + per Pa
Granger 2022	Retrospettivo (Registro UK)	416	6	+ 1.8	- 0.80	Riduzione % di persone in terapia con aerosol di antibiotici, rhDNase e salina 7%
Guimbellot 2021	Prospettico (studio Goal)	96	5.5	+ 4.8	- 1.22	Migliorano stato nutrizionale, sintomi, cloro sudorale, n. di esacerbazioni
Kawala 2021	Retrospettivo (Registro Canada)	144	4	+ 5.7	- 0.30	Migliora lo stato nutrizionale, si riduce la % di colture + per Pa
Mitchell 2021	Retrospettivo (Manchester)	35	4	+ 9.6	- 1.82	Migliorano stato nutrizionale, n. di esacerbazioni, l'aderenza alla somministrazione di Kalydeco si riduce lievemente
Volkova 2020	Retrospettivo (Registro USA[1] e UK[2])	635[1] 247[2]	5[1] 4[2]	+ 3.6[1] + 7.2[2]	- 0.7[1] + 4.9[2]	Migliorano lo stato nutrizionale, n. di esacerbazioni, si riduce la % di colture + per Pa

*: variazione di FEV_1 in punti di percentuale predetta ($ppFEV_1$); Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

Kalydeco: studi prolungati nella vita reale

Perdita annuale di FEV_1 ($ppFEV_1$) in punti di percentuale predetta





Guimbellot JS, et al. J Cyst Fibros 2021; 20:213

Mitchell RM, et al. Thorax 2021; 76:874

Kalydeco: effetti avversi attribuibili al farmaco

(210 casi)

Meno comuni

Depressione

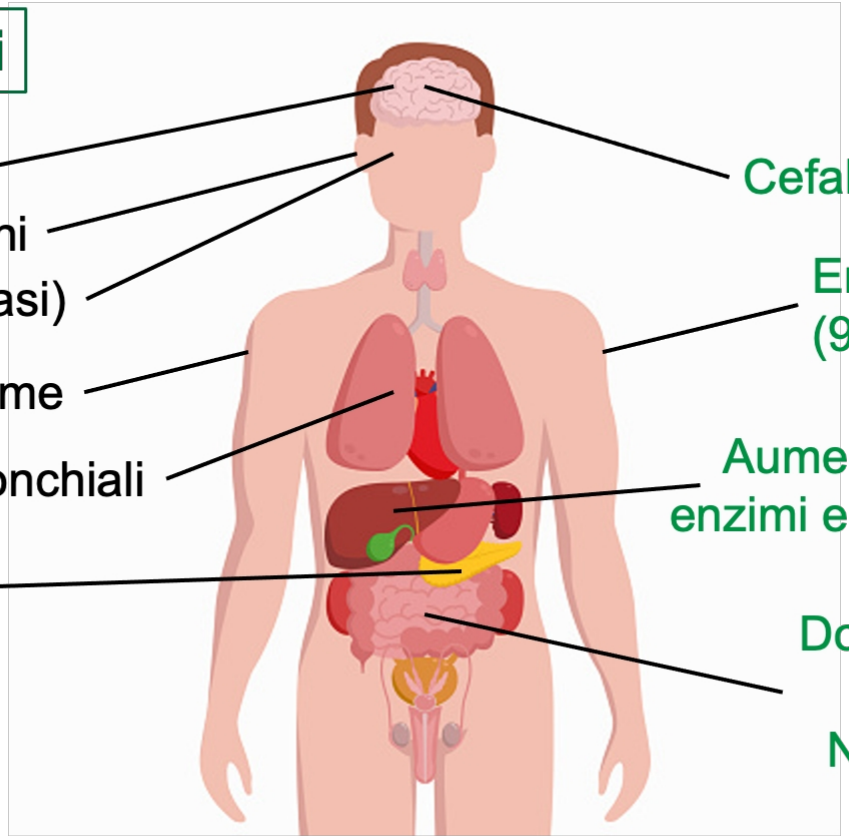
Vertigini ed acufeni

Cataratta (2 su 12 casi)

Eruzione morbilliforme

Aumento secrezioni bronchiali

Pancreatite



Comuni

Cefalea (4-11% dei casi)

Eruzione cutanea (9-20% dei casi)

Aumento nel sangue degli enzimi epatici (5– 25% dei casi)

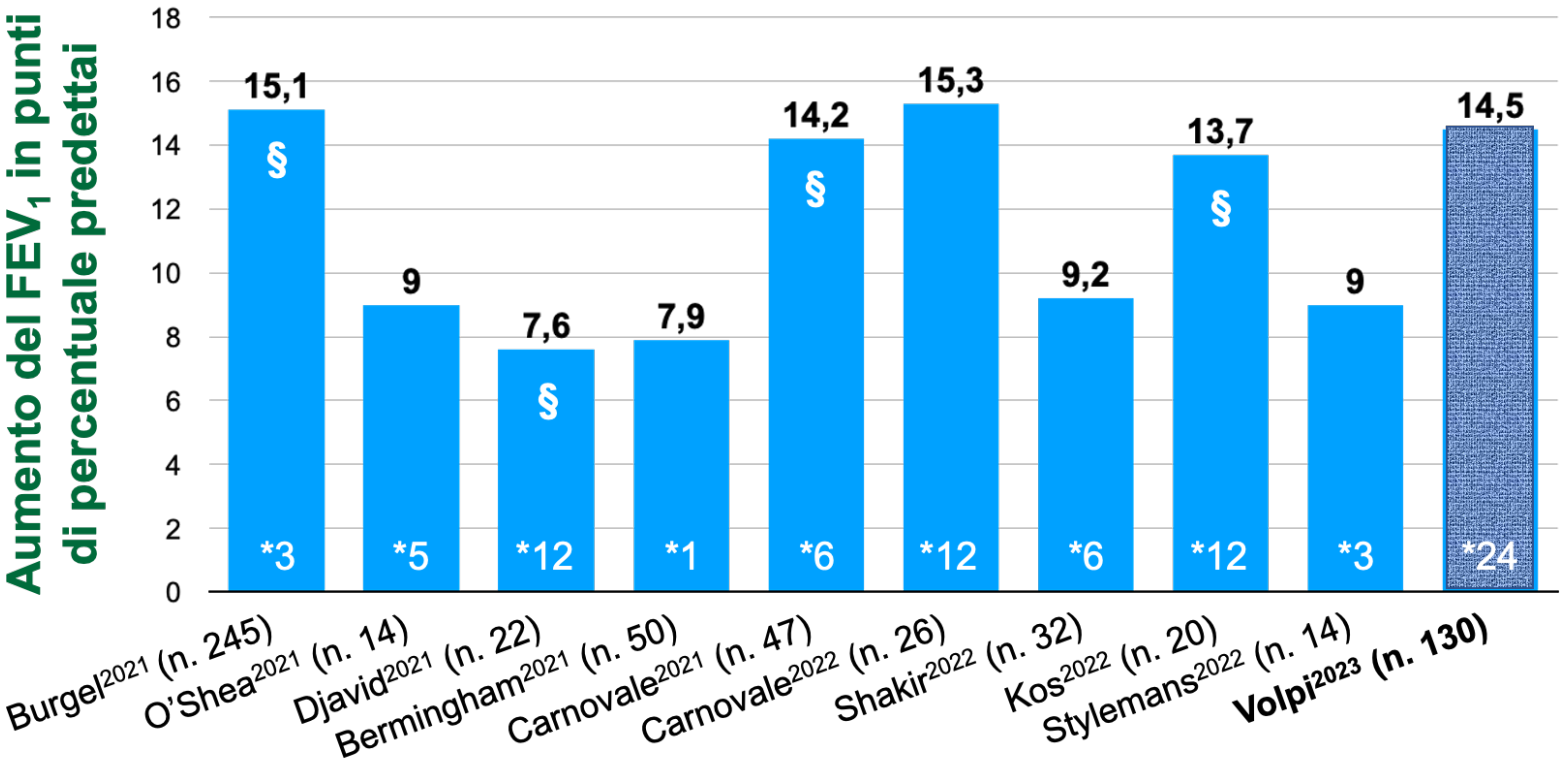
Dolore addominale (7% dei casi)

Nausea e vomito

J Clin Med 2021; 10:23

Kaftrio nella malattia polmonare avanzata

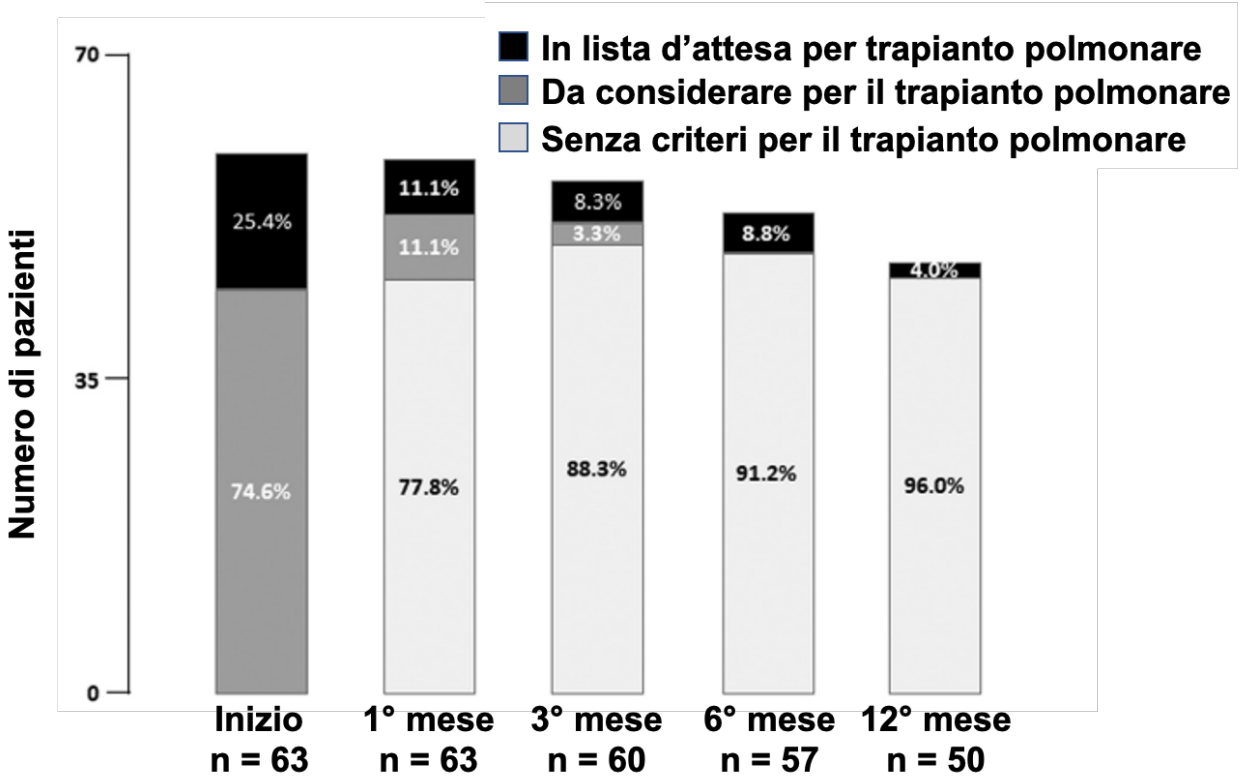
FEV_1 < 40 %pred. – Inserimento lista trapianti



*: durata dello studio in mesi; §: esclusione di soggetti dalla lista d'attesa

Kaftrio nella malattia avanzata

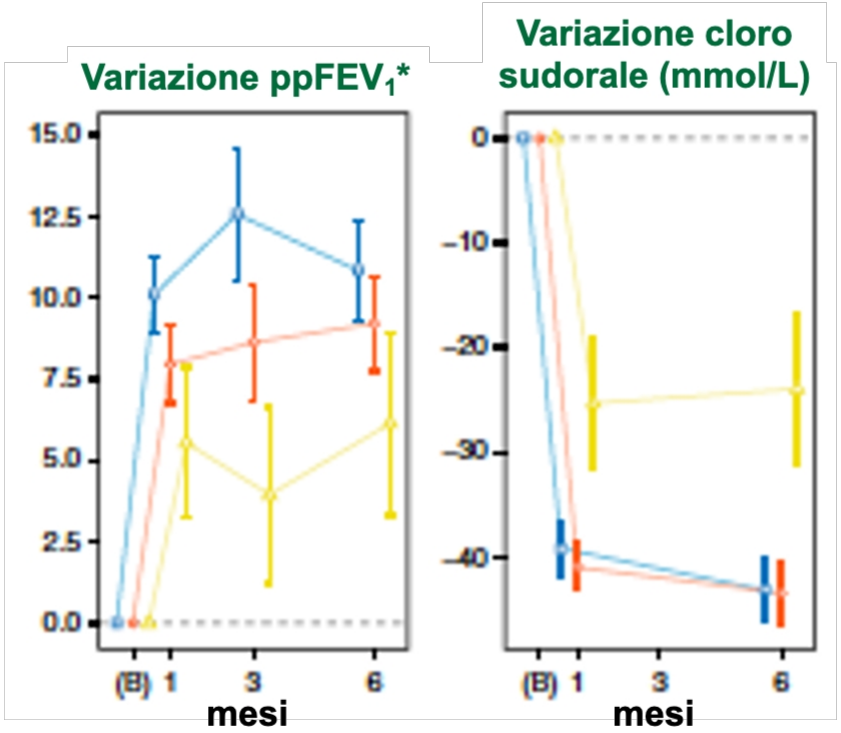
Francia: 65 candidati al trapianto polm. (2 trapianti)



J Cyst Fibros 2022; 21:489

Kaftrio: studi prolungati nella vita reale

Studio osservazionale prospettico (PROMISE): 487 persone con FC (età 25 aa, FEV_1 81 %pred. – USA – Una mutazione F508del (F/F: 49%) – 6 mesi



*: variazione di FEV_1 in punti di percentuale predetta ($ppFEV_1$)

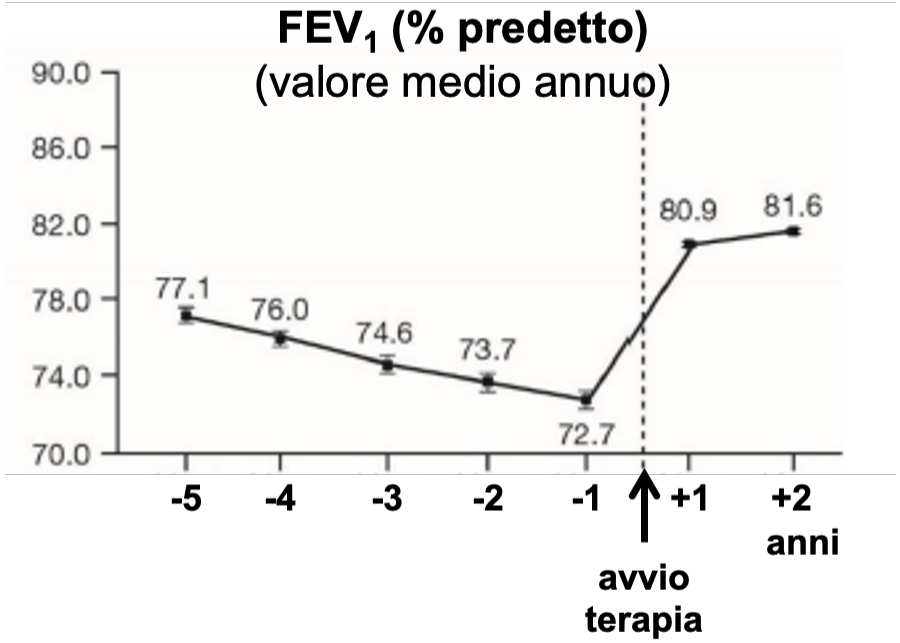
Precedente assunzione di un modulatore:

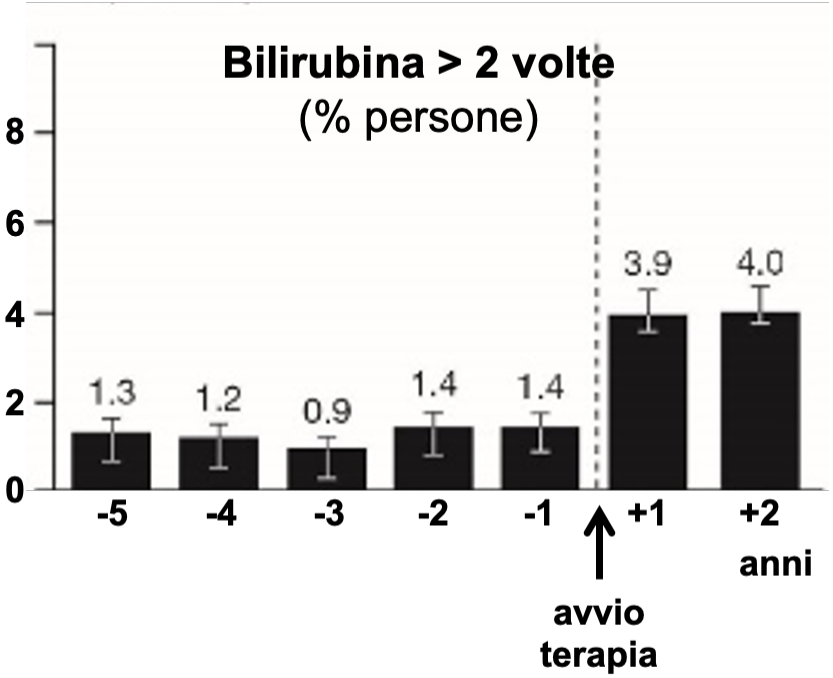
- **No**
- **Orkambi o Symdeko**
- **Kalydeco**

Am J Respir Crit Care Med 2022; 205:529

Kaftrio: studi prolungati nella vita reale

Registro USA – Avvio in 16.116 persone con FC (X/2019-XX/2020): 74% ha almeno 1 controllo/anno; F/F 55%, F/MF 25% - Durata media terapia 20 m

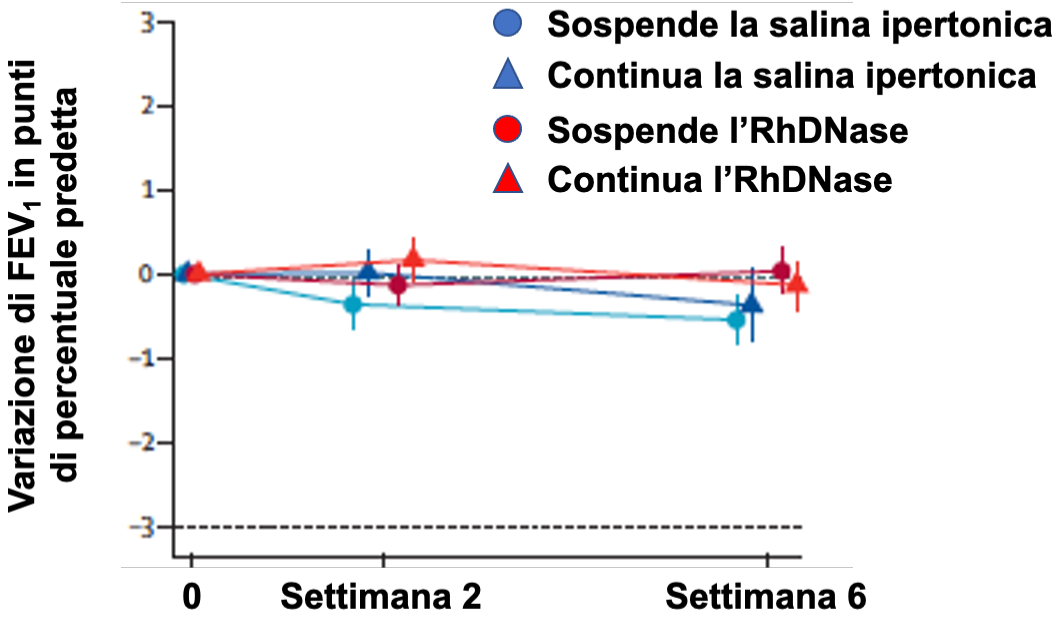




J Cyst Fibros 2023; March 22 (doi: 10.1016/j.jcf.2023.03.002)

Kaftrio: sospensione terapia mucolitica

Studio randomizzato, in aperto, di non inferiorità: due studi (uno per RhDnase, uno per la salina ipertonica) – Malattia polmonare lieve (FEV_1 > 60-70% pred.) – 847 persone con FC



Lancet Respir Med 2023; 11:329-340

Kaftrio: effetti avversi attribuibili al farmaco

Meno comuni

Ansia/depressione o suo peggioramento in 4 casi[17,18,19]

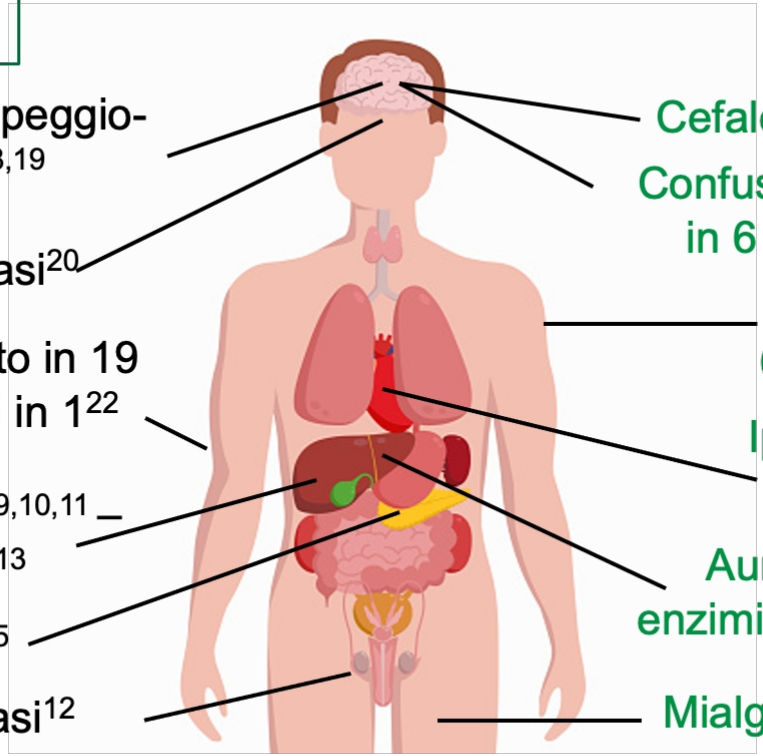
Cataratta neonatale in 3 casi[20]

Acne o suo peggioramento in 19 adulti[21] e nevi melanociti in 1[22]

Epatotossicità in 7 casi[6,9,10,11] – Colecistite in 7 casi[13]

Pancreatite in 1 caso[5]

Dolorabilità testicoli in 7 casi[12]



Comuni

Cefalea (4 – 6% dei casi)[2,3]

Confusione, «nebbia» mentale in 6 casi[15] e 7% dei casi[16]

Eruzione cutanea (11-15% dei casi)[2,3,4]

Ipertensione arteriosa (5% dei casi)[14]

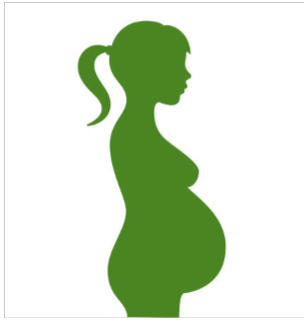
Aumento nel sangue degli enzimi epatici (2 – 3% dei casi)[1,3]

Mialgia (5 – 8% dei casi)[2,3]

1: JCF 2023, January 19; **2**: JCF 2022; 21:489; **3**: AJRCCM 2021; 204:64; **4**: Pharmaacol Res Perspect 2022; 10:e01015; **5**: JCF 2021; 20:768; **6**: JCF 2021; 20:712; **7**: JCF 2022; 21:160; **8**: JCF 2022; 21:e99; **9**: JCF 2022; 21:881; **10**: JCF 2022; 21: 227; **11**: JCF 2022; 21:e8; **12**: JCF 2020; 19:e39; **13**: JCF 2021; 20:506; **14**: JCF 2022; 21:885; **15**: JCF 2022; 21:339; **16**: JCF 2022; 21:1061; **17**: Psychosomatics 2020; 61:735; **18**: Lancet Respir Med 2022; 10:267; **19**: JCF 2023, February 7; **20**: JCF 2022; 21:1074; **21**:JCF 2021; 21:1066; **22**: JCF 2022; 21:1070

Modulatori di CFTR e gravidanza

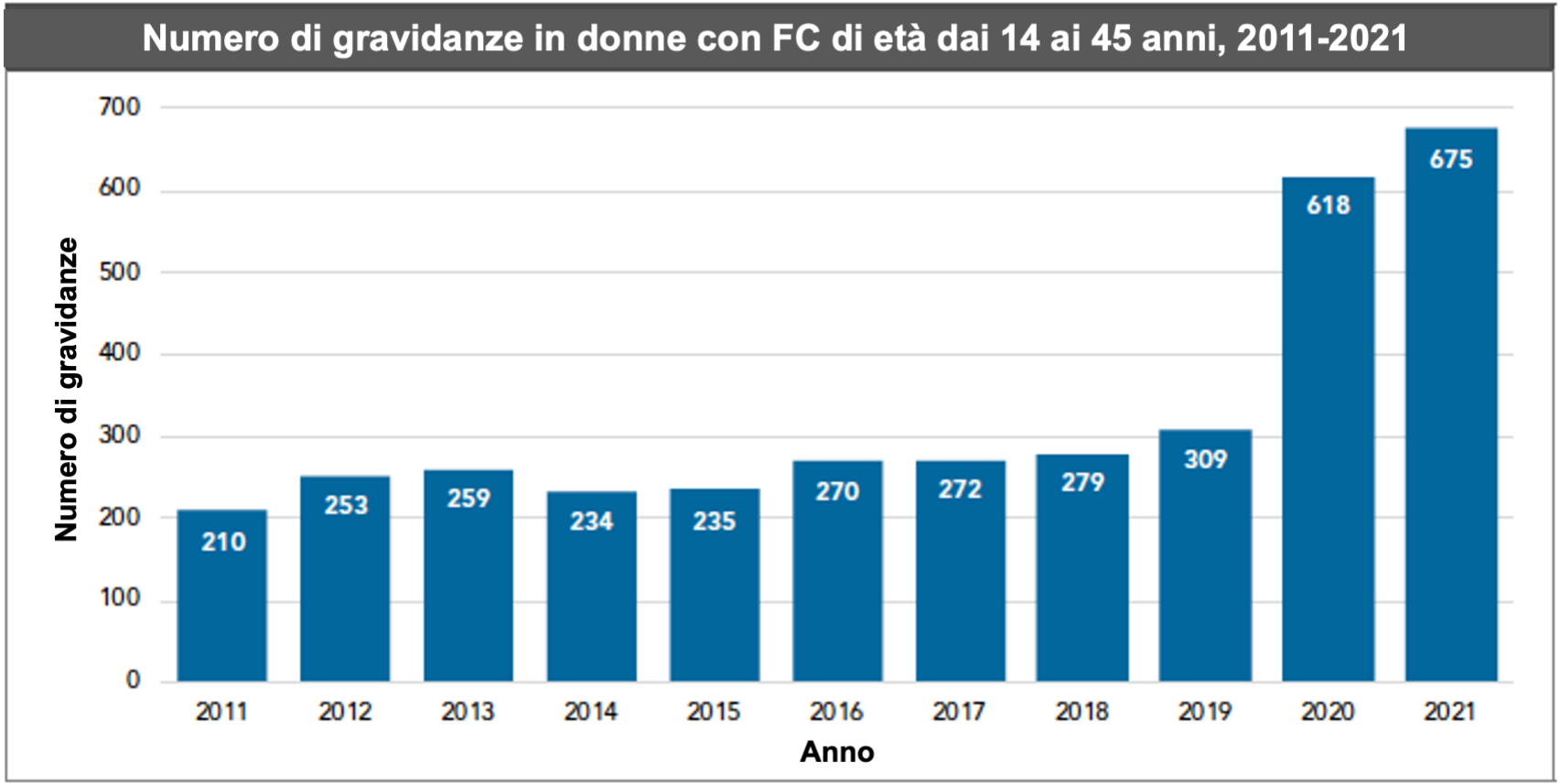
Segnalazioni attraverso questionari inviati ai Centri



	Modulatore nei 3 trimestri		Aborti		Prematurità		
	N.	N.	N.	Complicanze*	N.	N.	Complicanze*
Kalydeco[1]	31	16	2	-	28	-	-
Kaftrio[2]	47	34	4°	1 episodio di colecistite + colecistectomia	29	5°°	Aumento enzimi epatici Cataratta in 3 neonati[3]

1: JCF 2020; 19:521; 2: JCF 2021; 20:402; 3:JCF 2022; 21:1074; °: 1 trisomia 16; °°: 1 neonato deceduto per complicanze della prematurità; *: attribuibili al modulatore.

Modulatori di CFTR e gravidanza



Registro dei Pazienti della Fondazione Fibrosi Cistica del Nord America – Report Annuale, 2021

Conclusioni

Kalydeco

Si confermano i benefici clinici anche nel medio-lungo periodo. La possibilità di insorgenza di cataratta oculare richiede un monitoraggio.
Il declino della funzione polmonare, seppur variabile ed emerso negli studi prolungati, suggerisce cautela nella sospensione della terapia cronica e la necessità di nuovi potenziatori.

Kaftrio

Gli studi nel breve termine confermano l'efficacia clinica, anche nella malattia avanzata. Il farmaco ha contribuito a ridurre il ricorso al trapianto polmonare.
Gli effetti negativi sul sistema nervoso centrale vanno meglio definiti nell'entità e nei meccanismi. Studi prospettici devono valutare gli effetti sul feto e neonato di madre con FC che assume modulatori in gravidanza.

Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

I MODULATORI DI OGGI E DI DOMANI, LE NUOVE TERAPIE

XXI SEMINARIO DI PRIMAVERA

fibrosicisticaricerca.it