



LA TERAPIA CON ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR: DATI PRELIMINARI DI UN CENTRO FC (FIBROSI CISTICA) ITALIANO



FRANCESCA LUCCA

Centro Regionale Fibrosi Cistica Verona



POTENZIALE CONFLITTO D'INTERESSI DA DICHIARARE

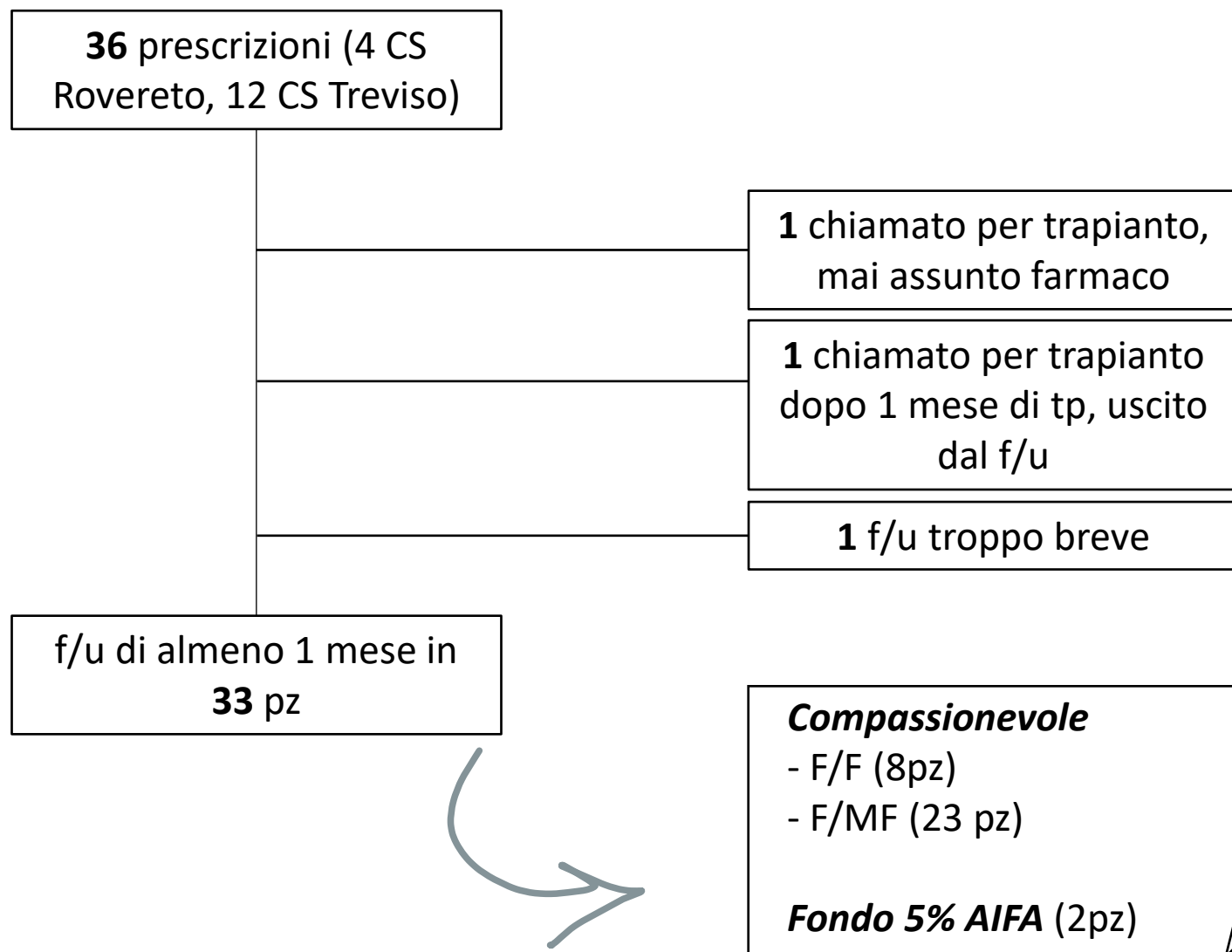
<i>Tipo di affiliazione o supporto finanziario</i>	<i>Sponsor</i>
Nessun conflitto d'interessi da dichiarare	



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

Terapia con ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

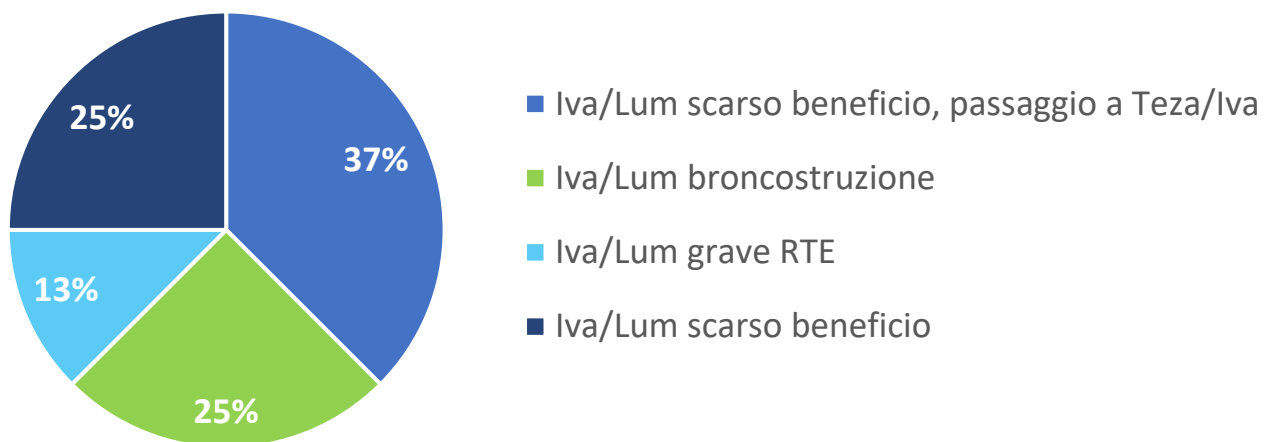
Da OTTOBRE 2019 a OTTOBRE 2020



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

Terapia con ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Pazienti F/F: prescrizione tp triplice



Compassionevole

- F/F (8pz)

- F/MF (23 pz)

Fondo 5% AIFA (2pz)



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

Terapia con ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

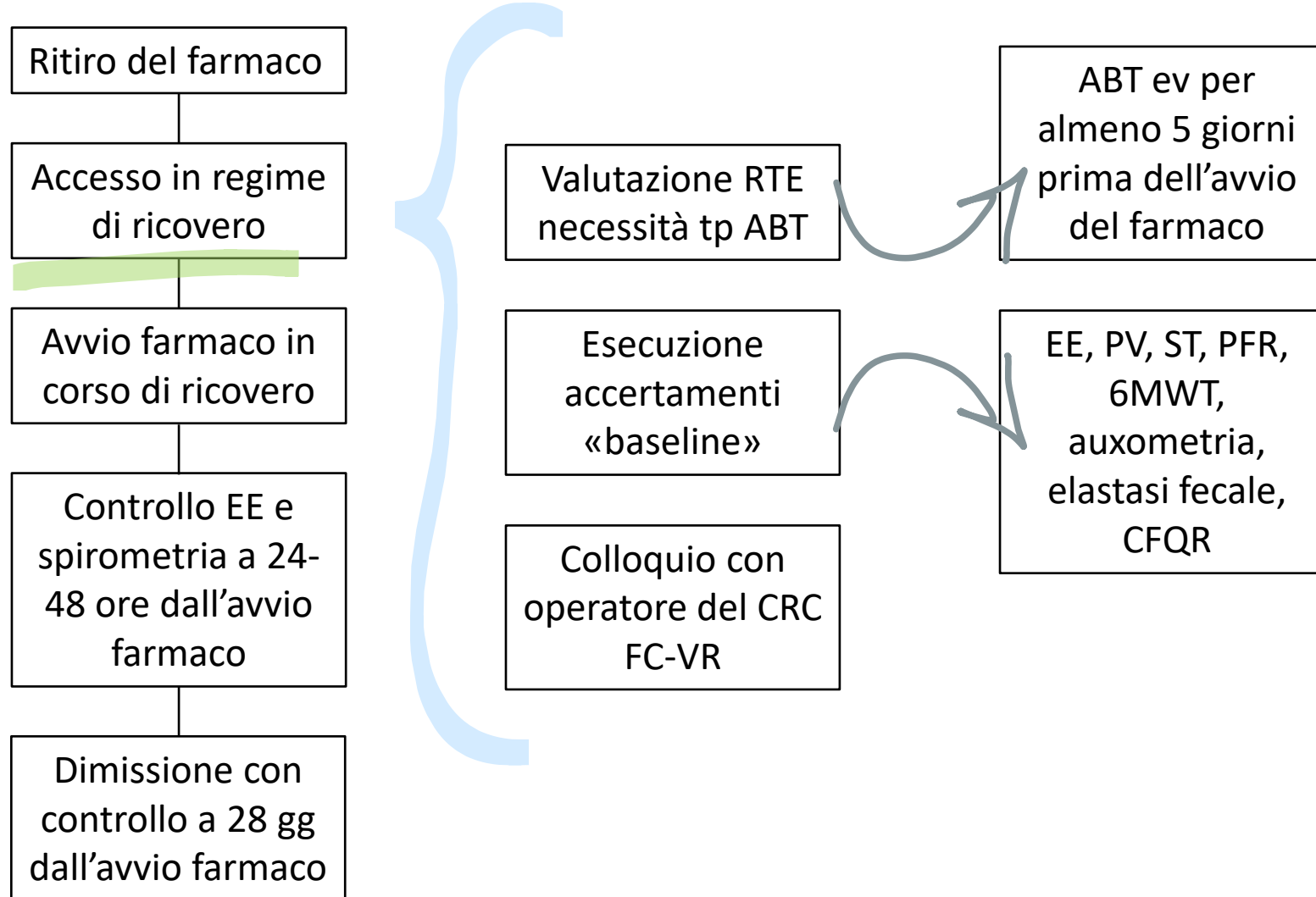
Caratteristiche dei pazienti (n=33)	
Età media (DS)	35.6 (10.2)
Sesso	F 57.58 %
Genotipo	F/F: 24.24 % F/MF: 75.76 %
Colonizzazione delle vie aeree	PA 22 pz (1 con Scedosporium) BC 2 pz A.Xilosoxidans 2 pz MRSA/PA 4 pz NTM 2 pz SA 1 pz
ppFEV ₁ medio 12 m prec (DS)	40.57 (10.01)
BMI mediana 12 m prec [IQR]	19.75 [18.14-22.01]
Insuff. Pancr. Esocrina	96.97 %
CFRD	54.54%
Media mensile n° ABT (DS)	0.48 (0.24)



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Avvio della terapia



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Monitoraggio della terapia

+ 28 giorni

+ 3 mesi

+ 6 mesi

+ 9 mesi

+ 12 mesi

Controlli in
regime di DH

Raccordo anamnestico / verifica EA

Visita / PV / valutazione per RTE/ auxometria

EE: citolisi epatica / indici di colestasi

PFR: spirometria

Altre PFR

Altre PFR

ST / FE

ST / FE

ST / FE

6MWT

6MWT

CFQR

CFQR

CFQR

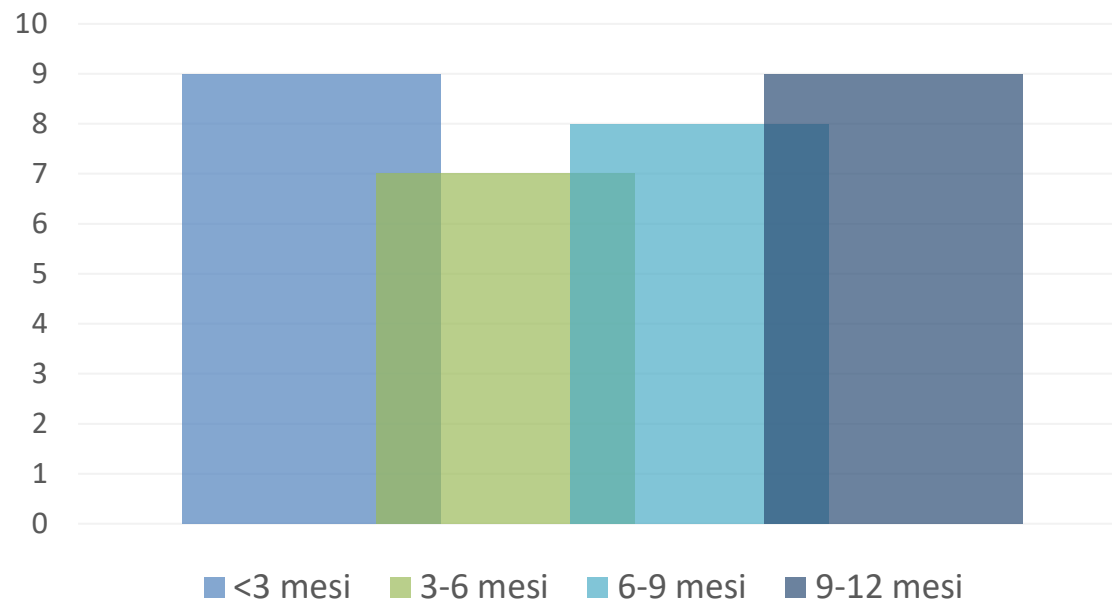
Mantenuti controlli più
serrati con pz che lo
necessitavano,
mantenuto restante
regolare f/u



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Terapia con ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Durata del trattamento nei pazienti considerati



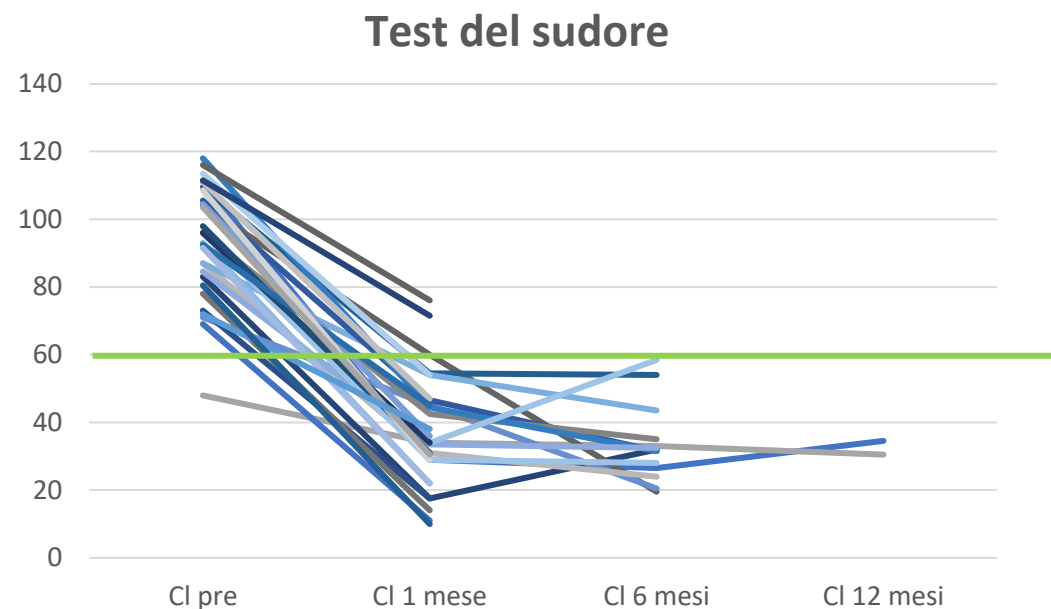
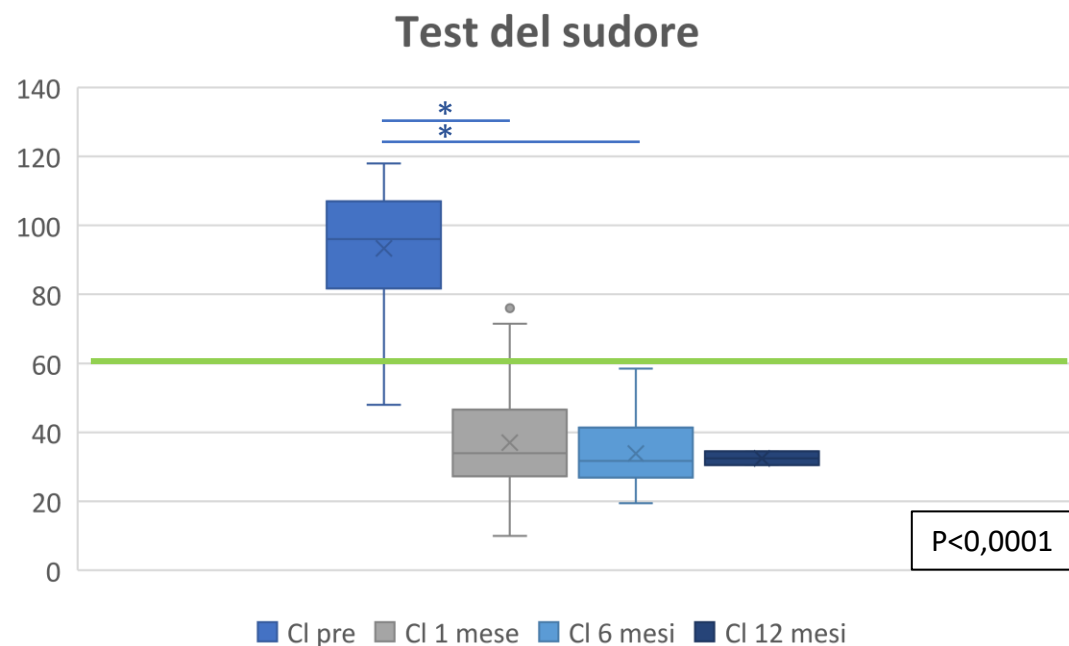
Periodo medio di trattamento 181 giorni



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Test del sudore



	CI pre	1 mese	6 mesi	12 mesi
Mediana	96	34	31,7	32,5
[IQR]	[83-104,5]	[29-46,12]	[27,6-37,12]	[31,5-32]

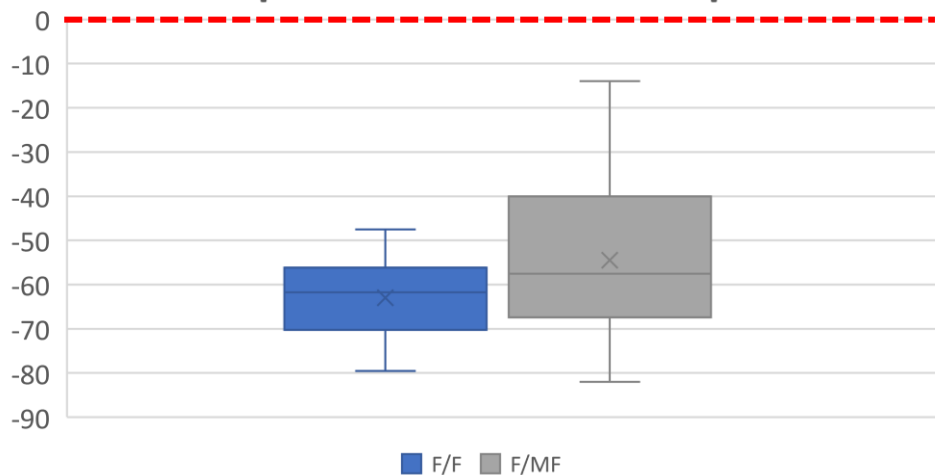


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

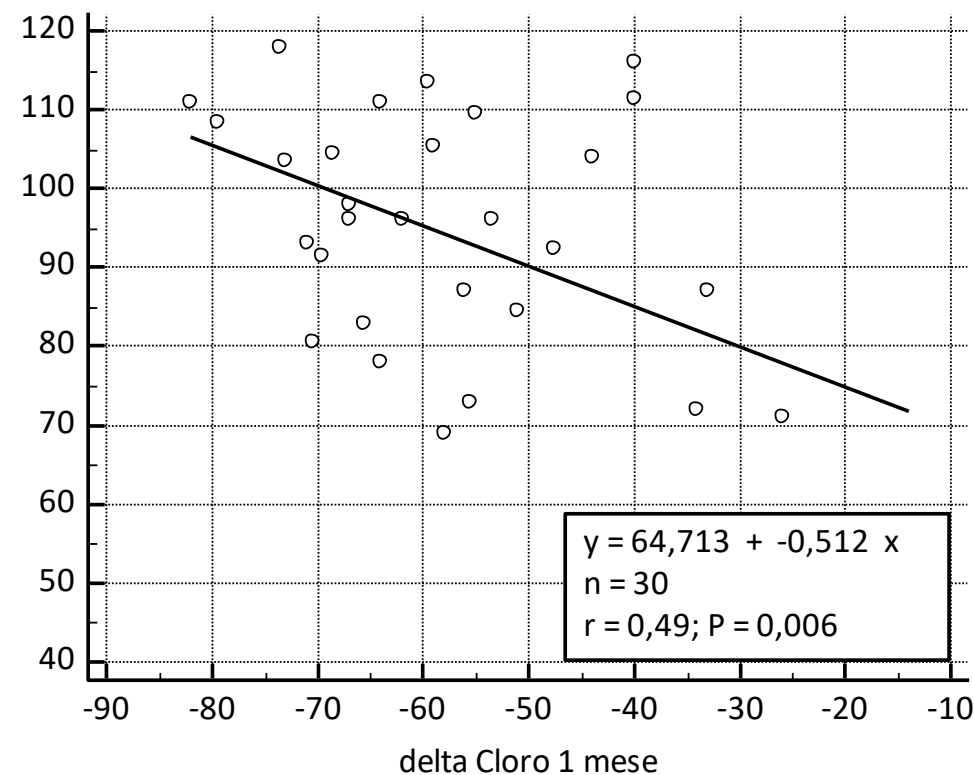
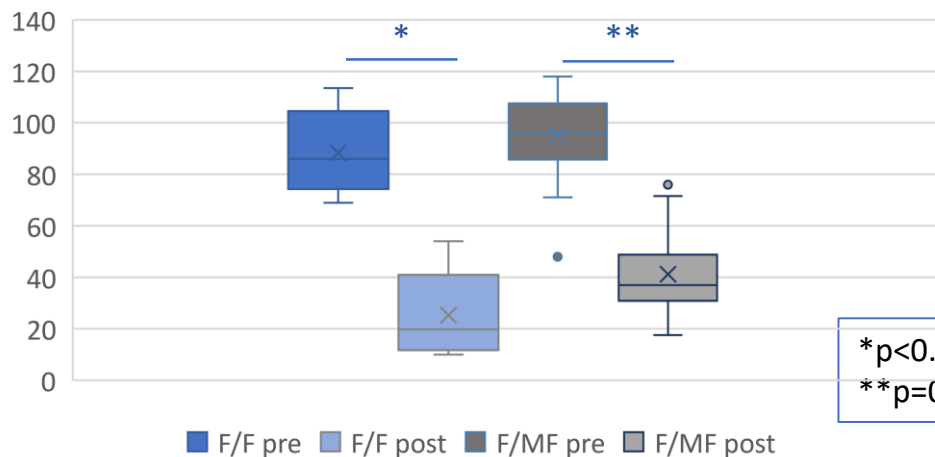
ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Test del sudore

Drop in Cl a 1 mese di terapia



Valori di Cl pre tp / 1 mese tp

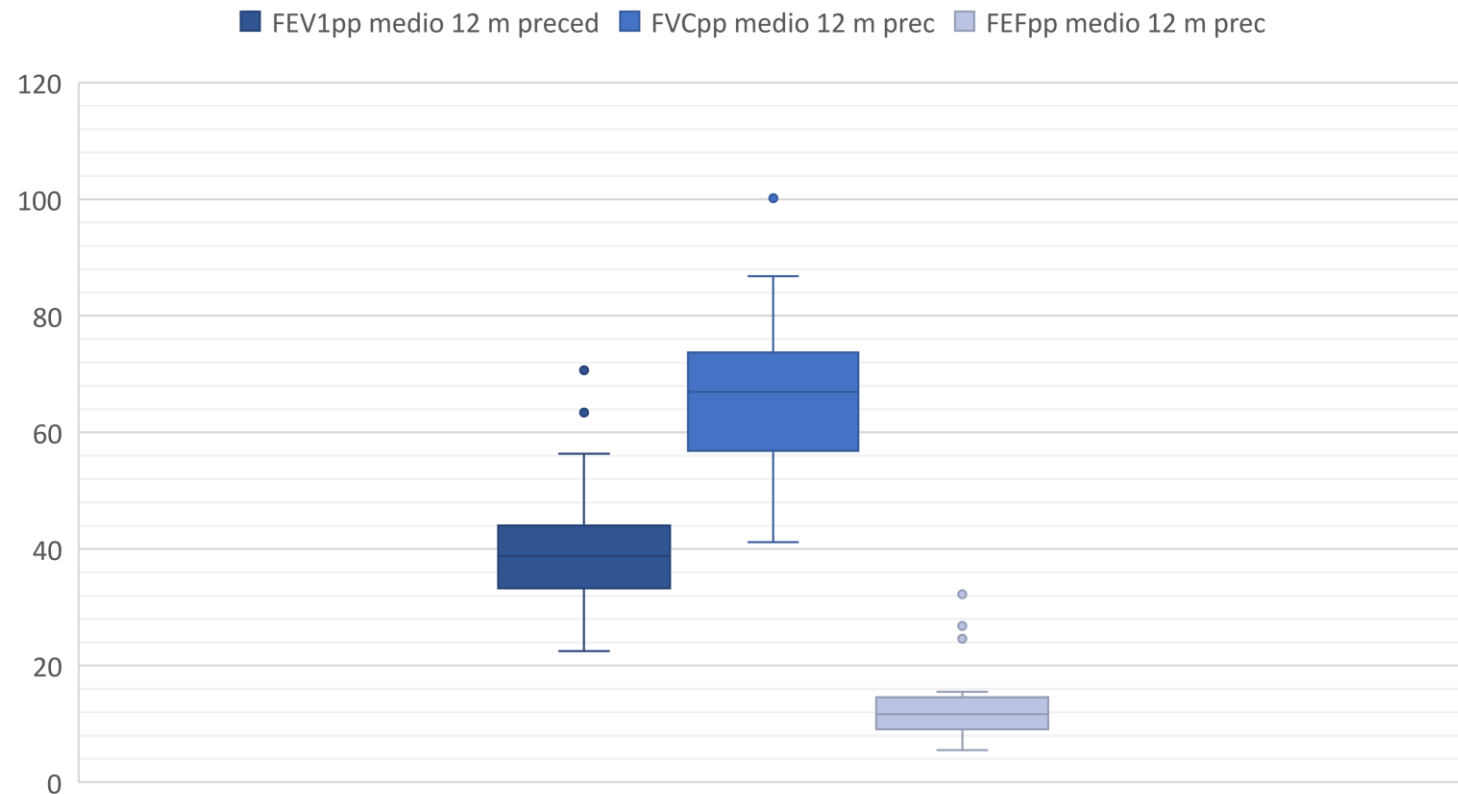


Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Funzione respiratoria

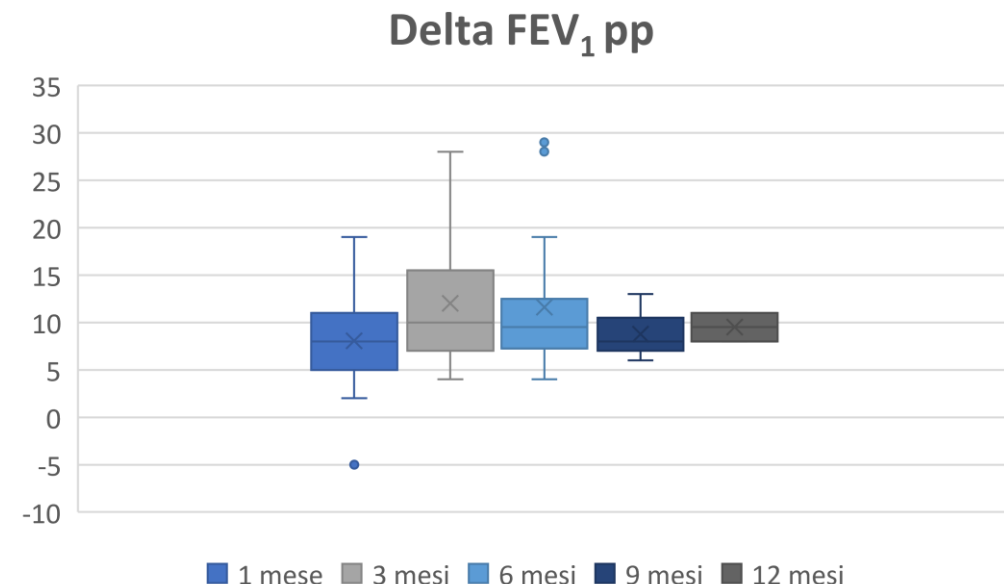
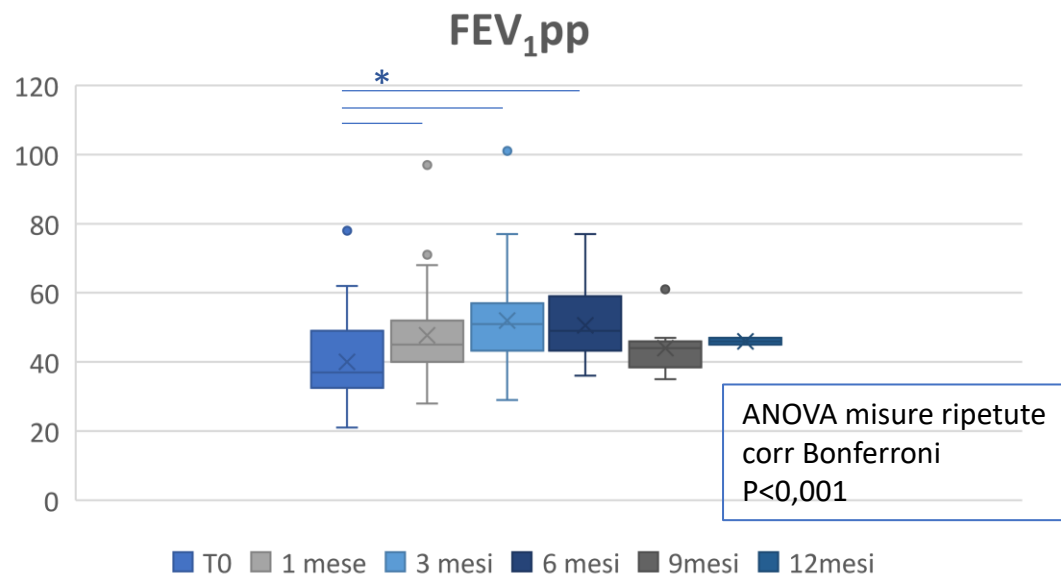
Spirometria: valori medi 12 mesi precedenti la prescrizione della terapia triplice



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

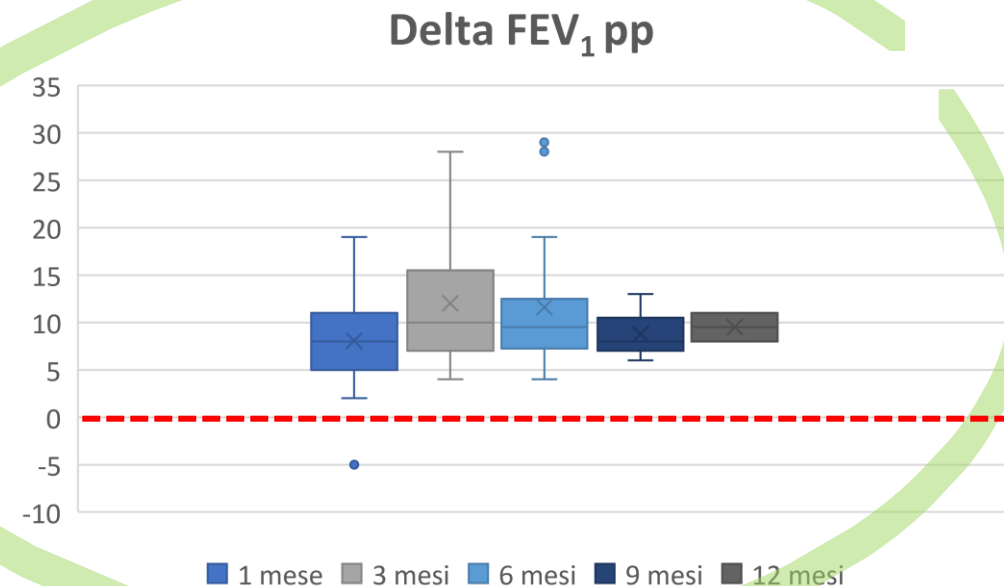
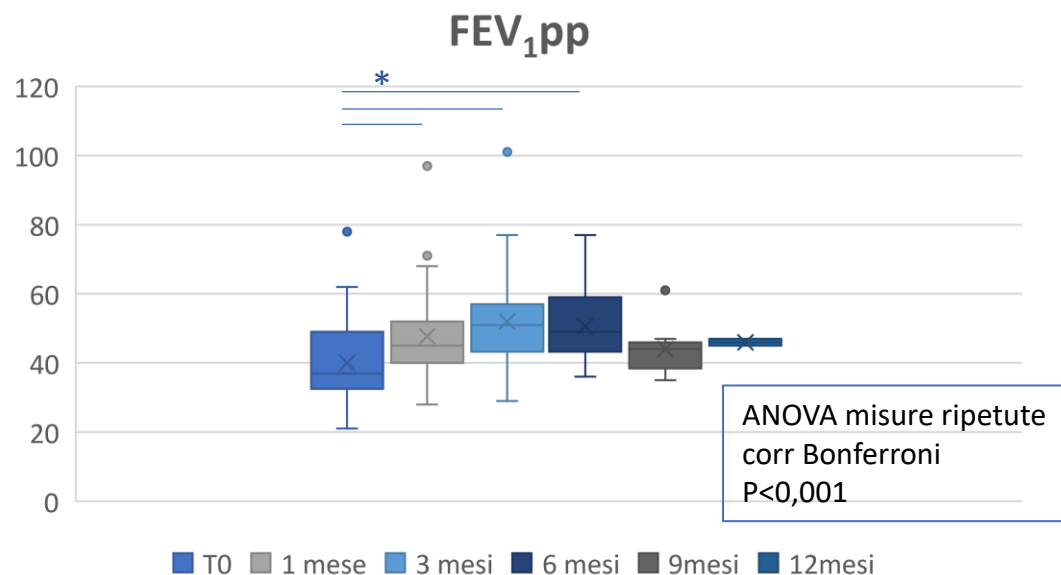
Funzione respiratoria



	pre	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
N pz	33	31	26	17	9	2
Media FEV1 pp (DS)	40,03 (11,74)	47,71 (13,5)	51,96 (15,46)	50,62 (10,84)	44 (7,66)	46 (1,41)
Media FVC pp (DS)	65,12 (17,12)	70,71 (15,35)	76,43 (17,34)	77,5 (17,55)	67,78 (17,98)	65,5 (4,95)
Media FEF25-75 pp (DS)	13,58 (7,36)	17,13 (19,5)	18,42 (10,48)	19,311 (8,71)	15,33 (4,09)	18,5 (4,95)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Funzione respiratoria

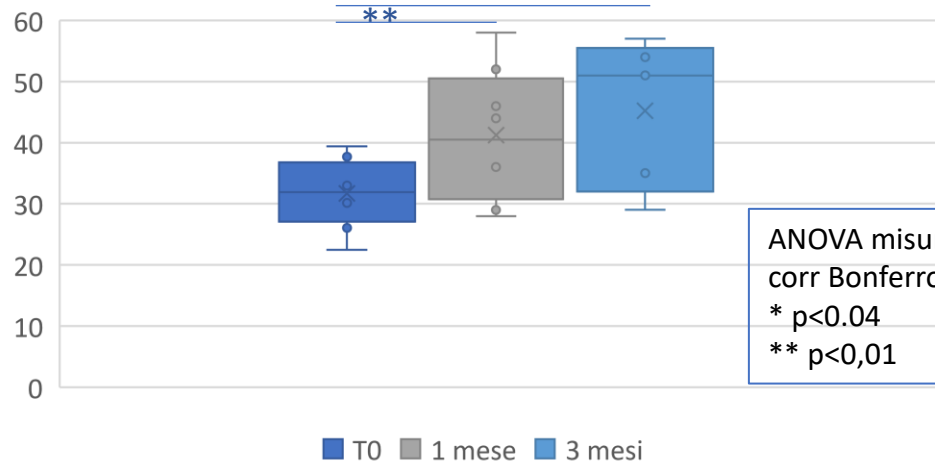


	pre	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
N pz	33	31	26	17	9	2
Media FEV1 pp (DS)	40,03 (11,74)	47,71 (13,5)	51,96 (15,46)	50,62 (10,84)	44 (7,66)	46 (1,41)
Media FVC pp (DS)	65,12 (17,12)	70,71 (15,35)	76,43 (17,34)	77,5 (17,55)	67,78 (17,98)	65,5 (4,95)
Media FEF25-75 pp (DS)	13,58 (7,36)	17,13 (19,5)	18,42 (10,48)	19,311 (8,71)	15,33 (4,09)	18,5 (4,95)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

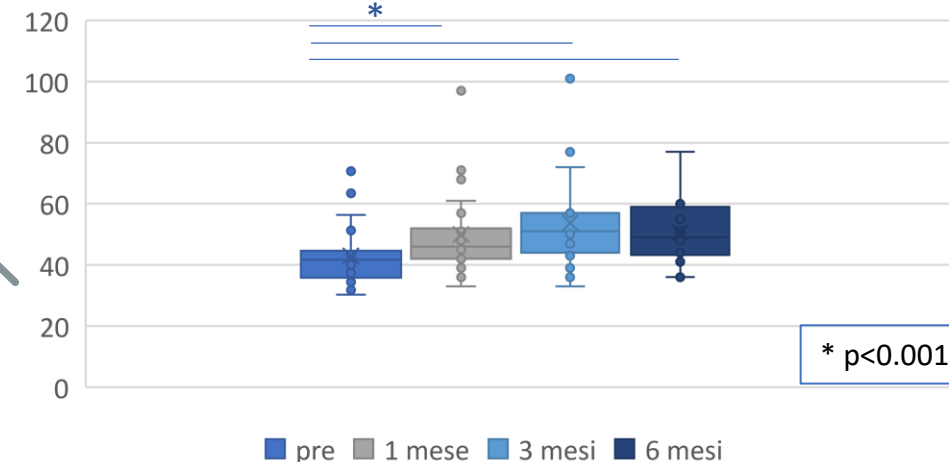
Funzione respiratoria

FEV₁ sottogruppo F/F



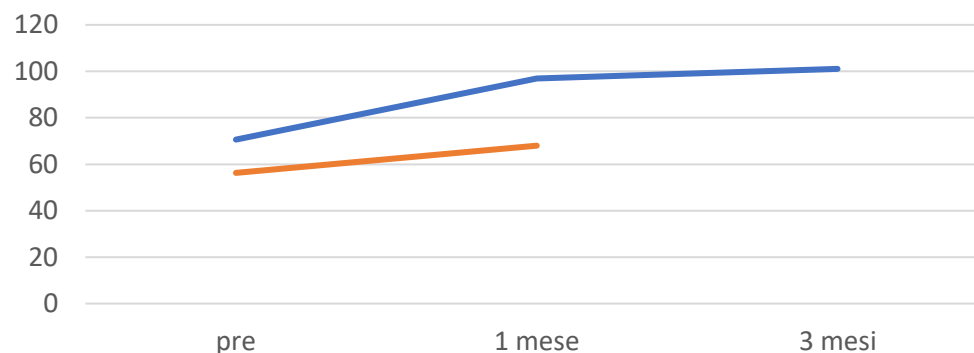
ANOVA misure ripetute
corr Bonferroni
* p<0.04
** p<0,01

FEV₁ sottogruppo F/MF



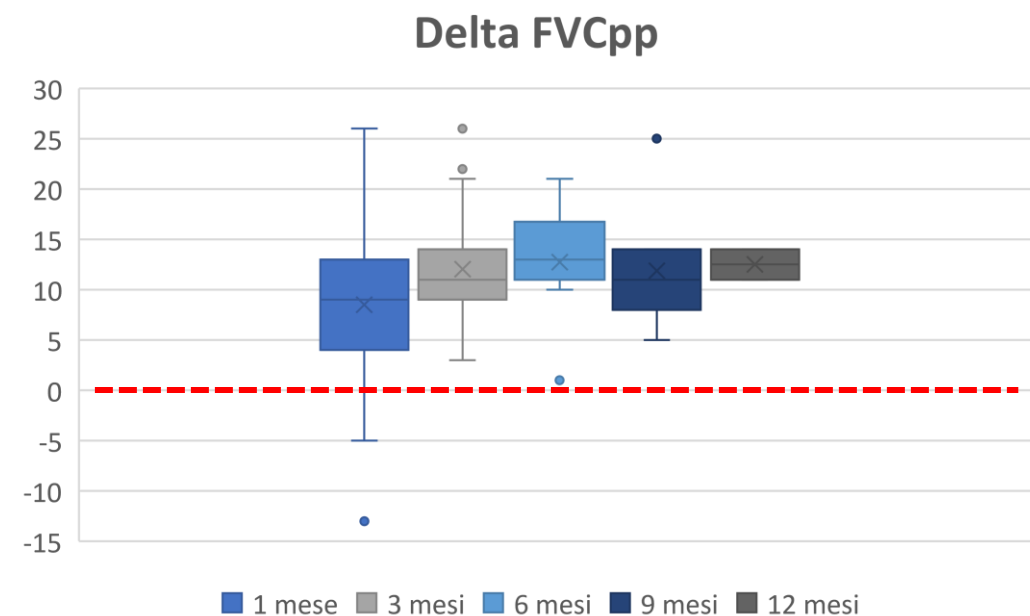
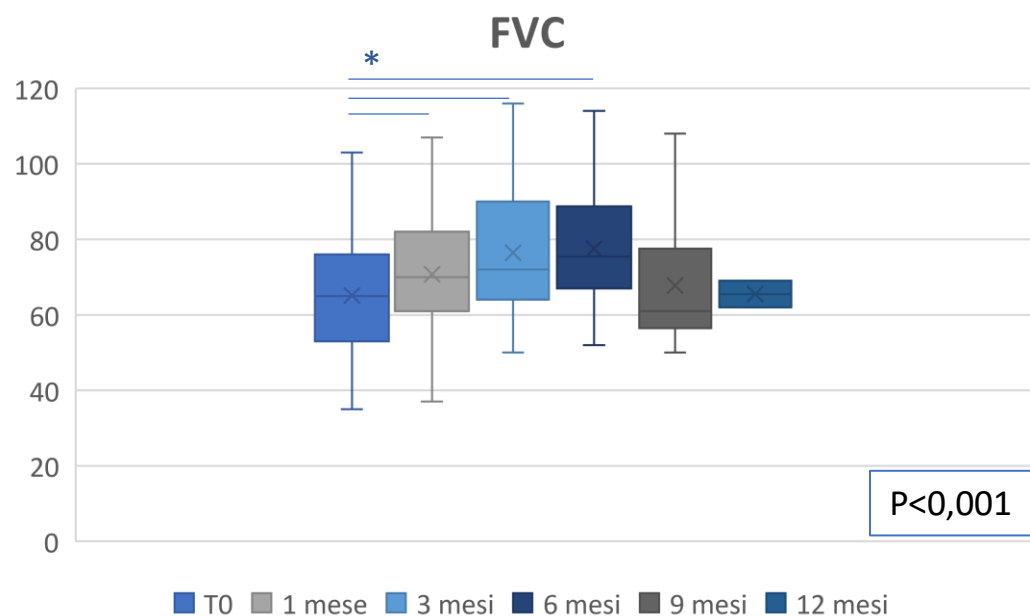
* p<0.001

FEV₁ pazienti F/MF
fondo 5% AIFA



ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

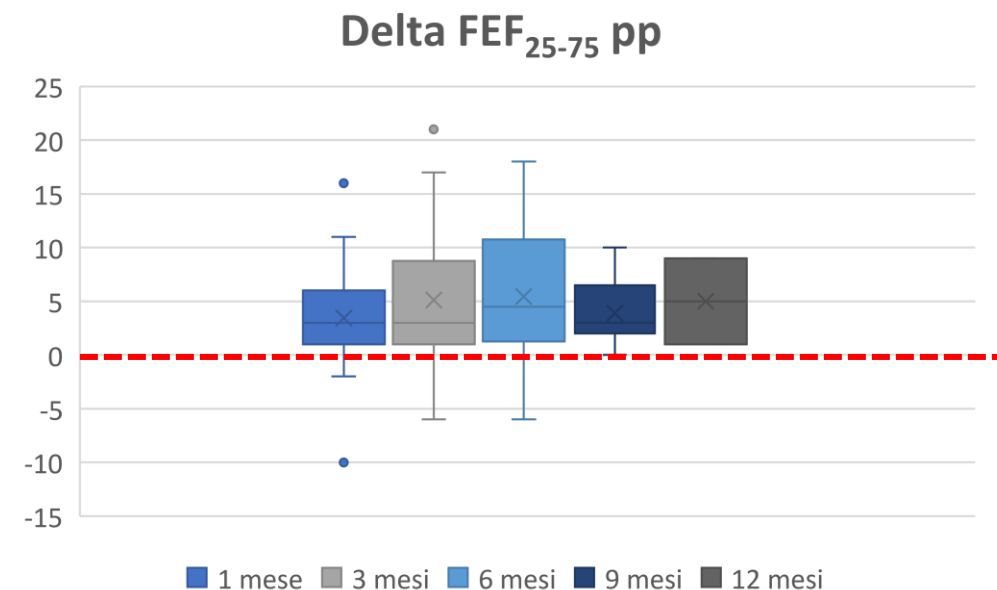
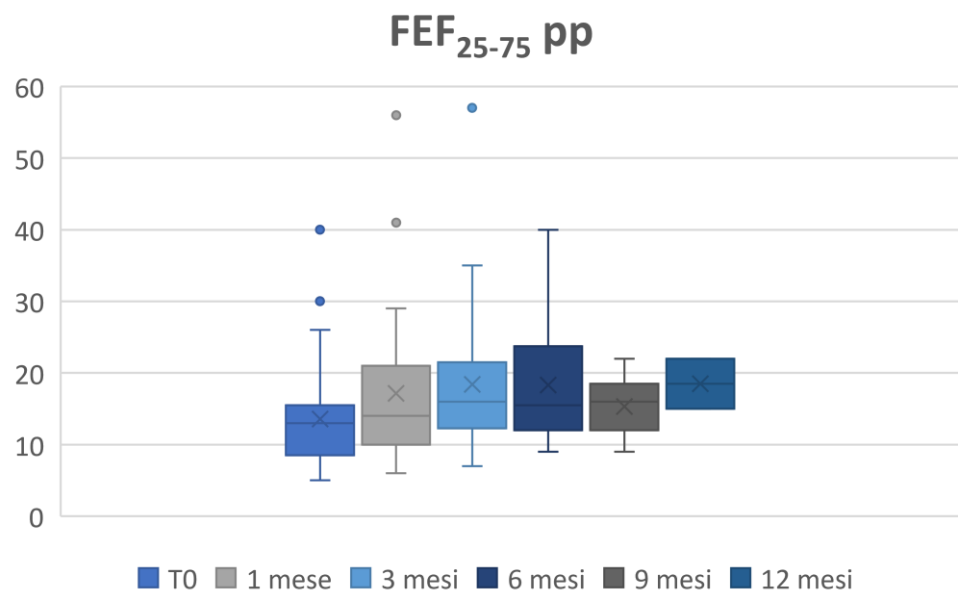
Funzione respiratoria



	pre	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
N pz	33	31	26	17	9	2
Media FEV1 pp (DS)	40,03 (11,74)	47,71 (13,5)	51,96 (15,46)	50,62 (10,84)	44 (7,66)	46 (1,41)
Media FVC pp (DS)	65,12 (17,12)	70,71 (15,35)	76,43 (17,34)	77,5 (17,55)	67,78 (17,98)	65,5 (4,95)
Media FEF25-75 pp (DS)	13,58 (7,36)	17,13 (19,5)	18,42 (10,48)	19,311 (8,71)	15,33 (4,09)	18,5 (4,95)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Funzione respiratoria



	pre	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
N pz	33	31	26	17	9	2
Media FEV1 pp (DS)	40,03 (11,74)	47,71 (13,5)	51,96 (15,46)	50,62 (10,84)	44 (7,66)	46 (1,41)
Media FVC pp (DS)	65,12 (17,12)	70,71 (15,35)	76,43 (17,34)	77,5 (17,55)	67,78 (17,98)	65,5 (4,95)
Media FEF25-75 pp (DS)	13,58 (7,36)	17,13 (19,5)	18,42 (10,48)	19,311 (8,71)	15,33 (4,09)	18,5 (4,95)

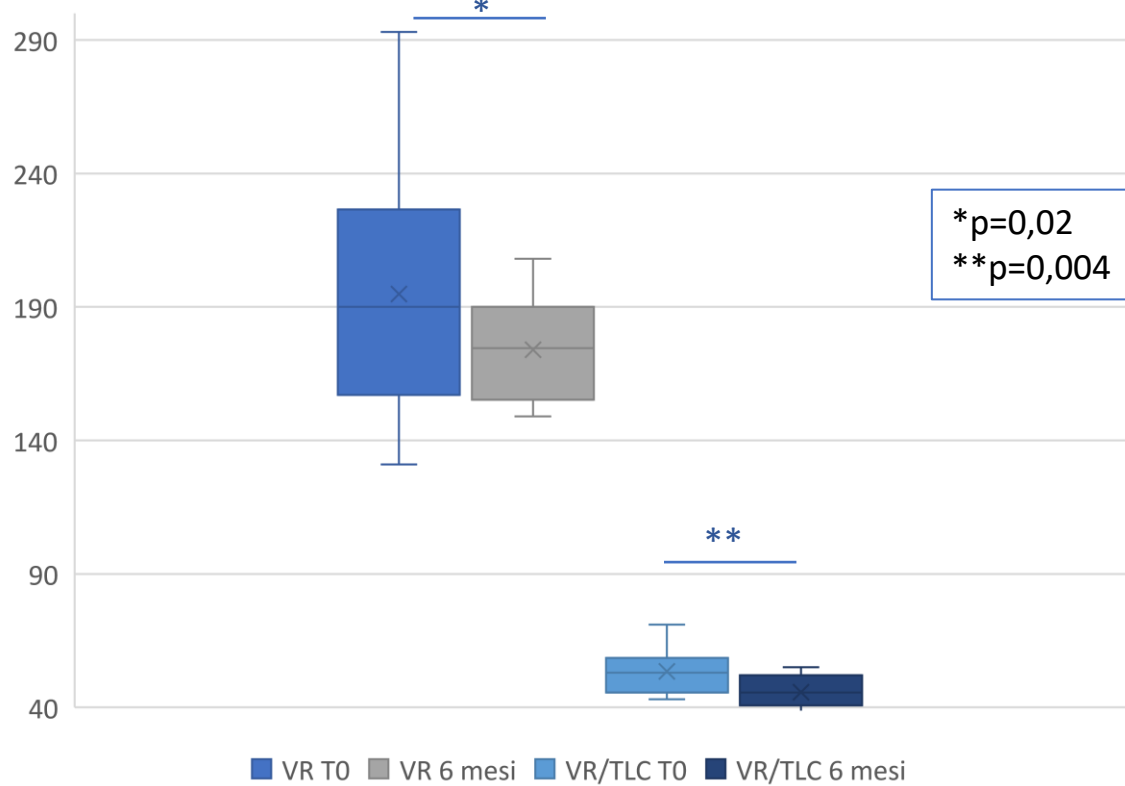


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

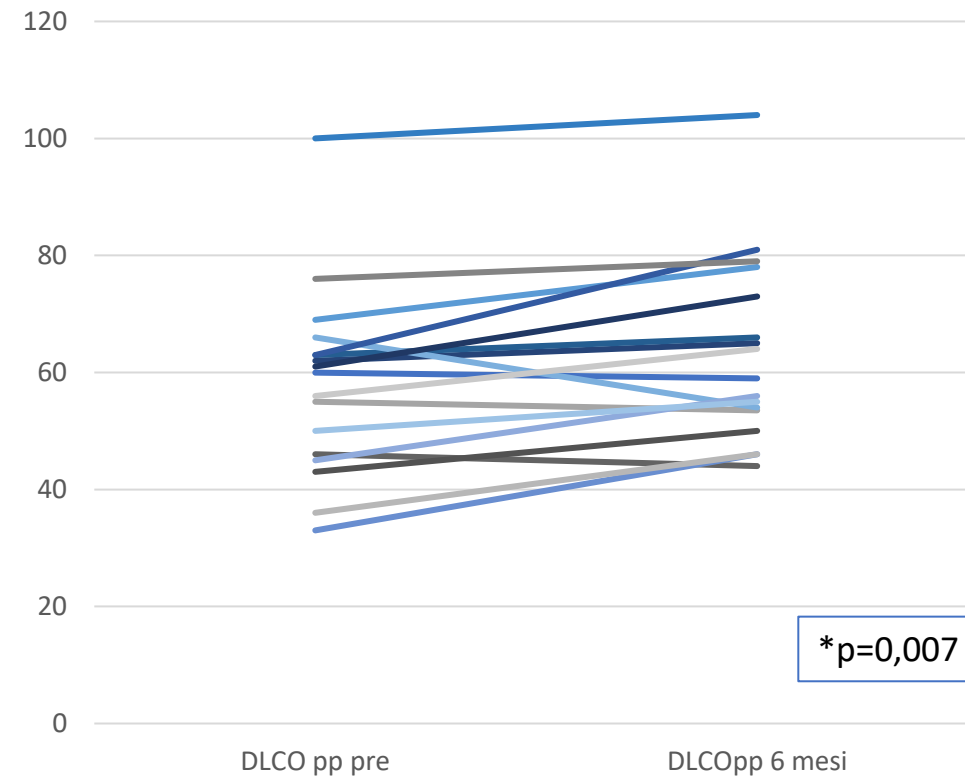
ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Funzione respiratoria

Pletismografia

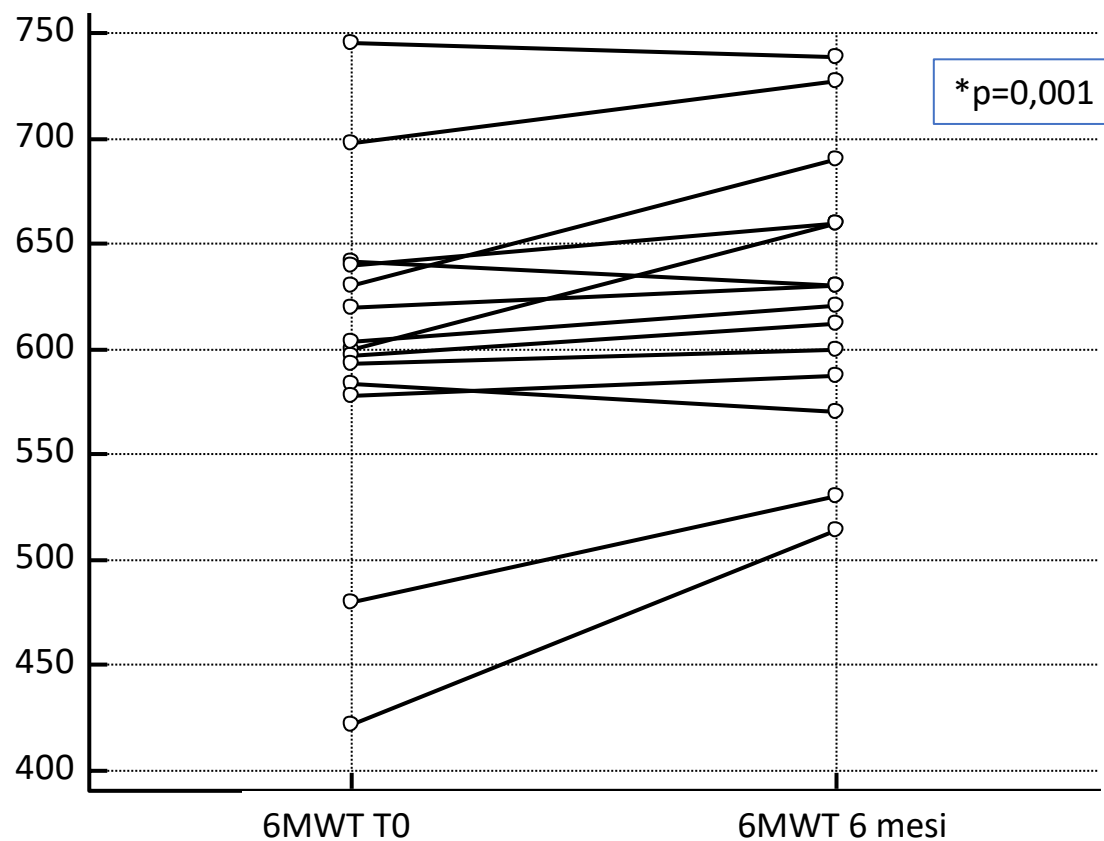


DLCO



Terapia con ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Performance fisica



	pre	6 mesi
6MWT media metri percorsi (DS)	603,4 (76,7)	628,9 (64,3)

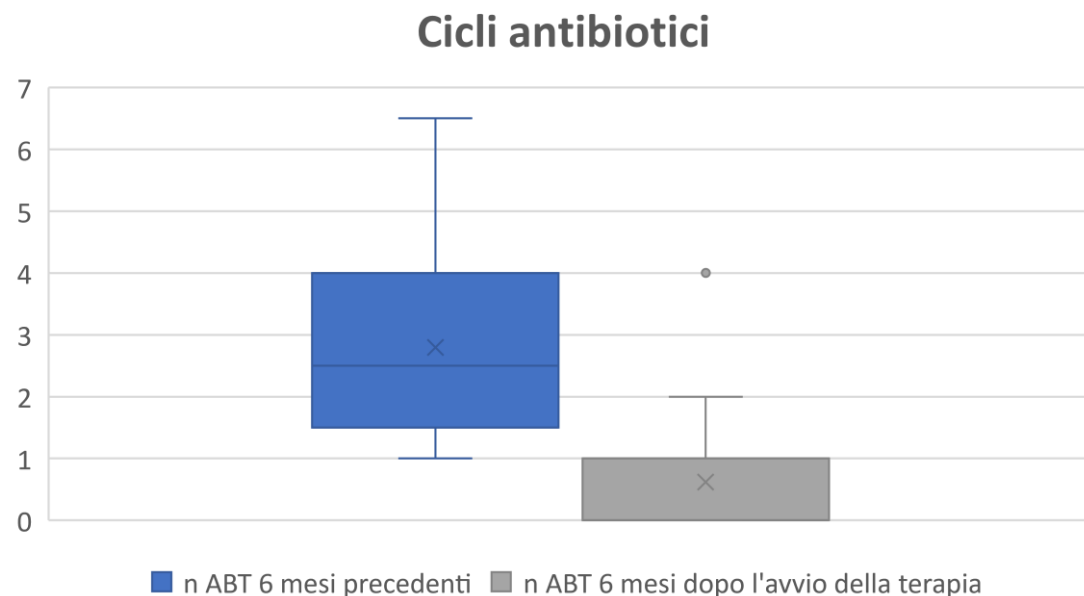
Terapia con ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Trattamenti antibiotici

**N°cicli ABT / mese
nei 12 mesi
precedenti**

	pre
Media	0,48
DS	0,24
Min	0
Max	1,08

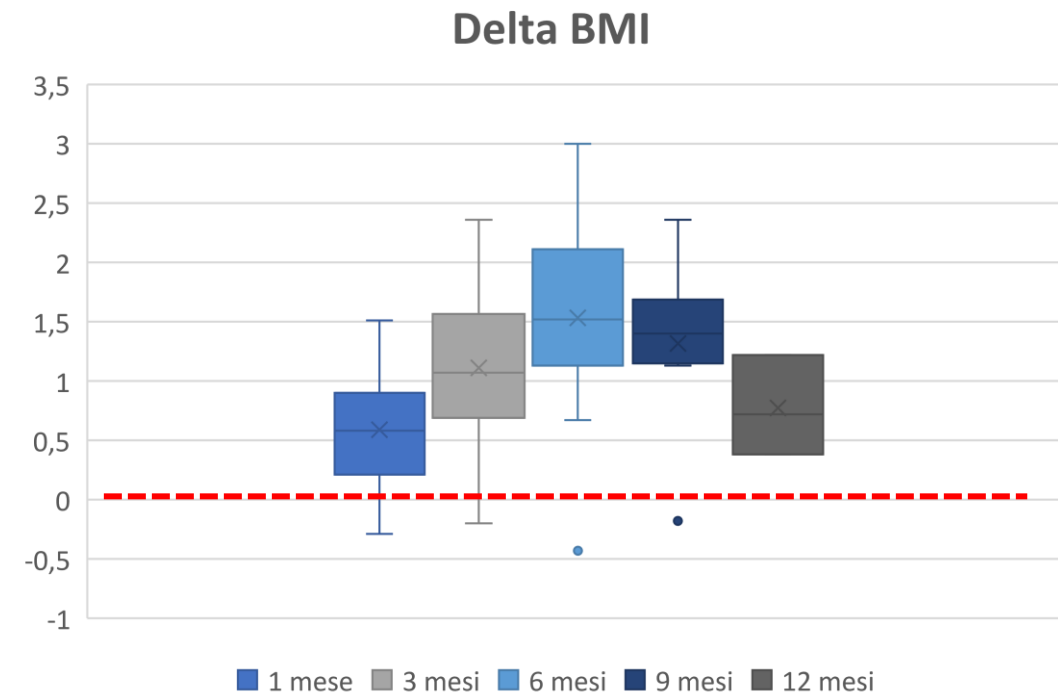
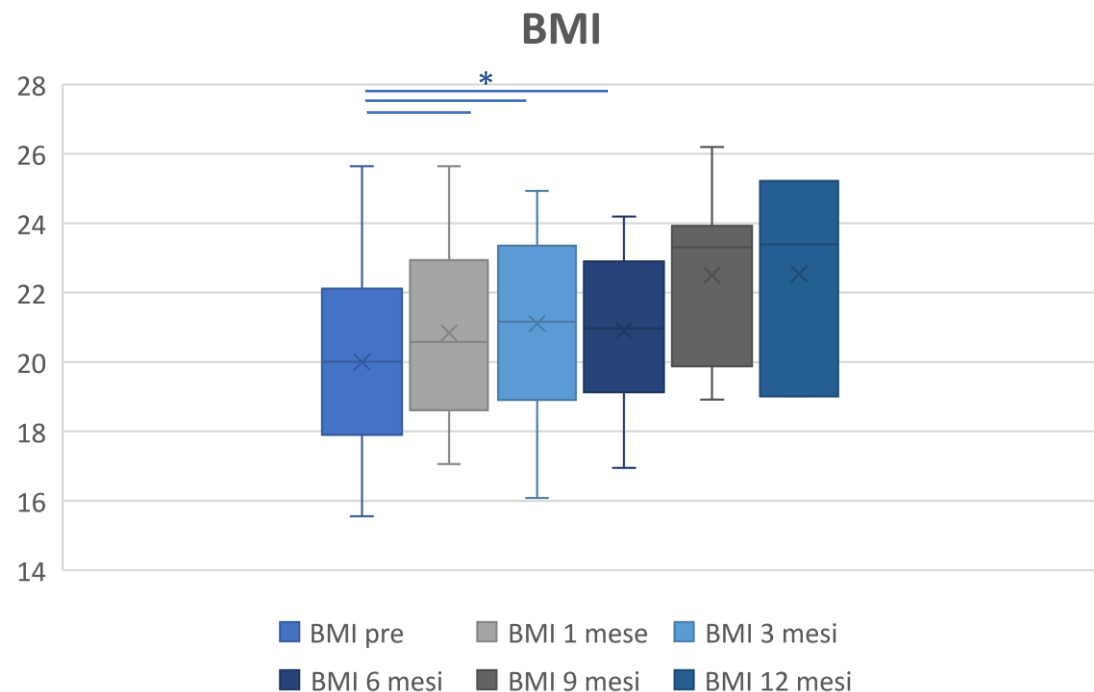
Per non sovrastimare l'effetto data la diversa durata di terapia, essendo la media mensile nei 12 mesi precedenti l'avvio del farmaco 0,48 ABT/ mese (1 ABT ogni 3 mesi), presentiamo i dati dei 17 pazienti con almeno 6 mesi di f/u



Wilcoxon $p < 0,0001$

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

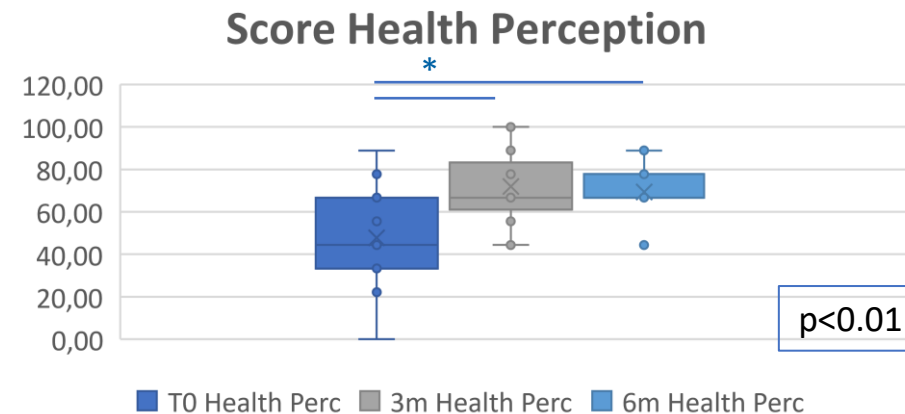
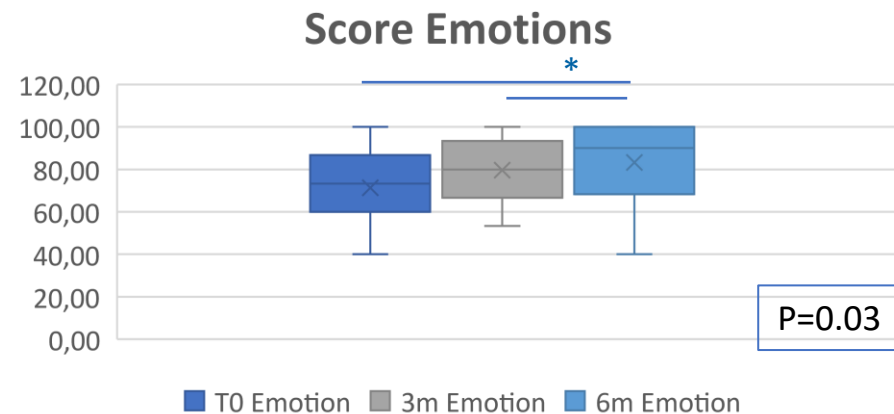
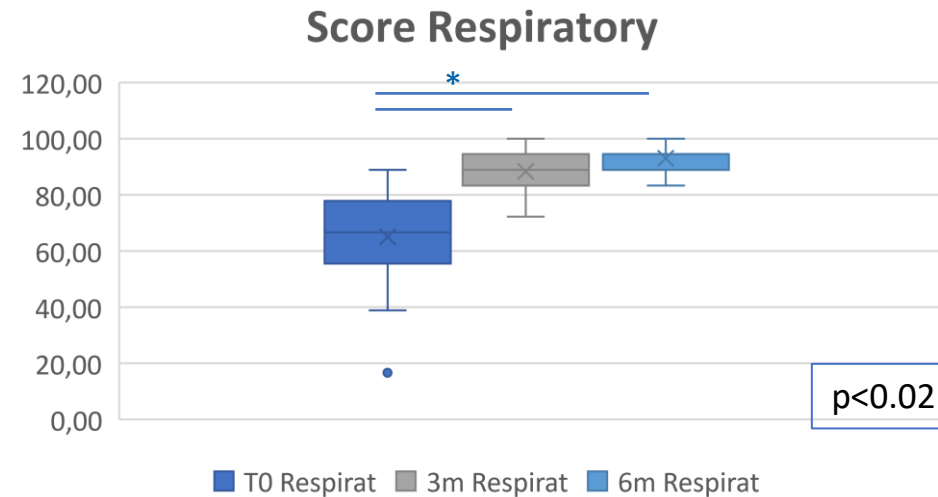
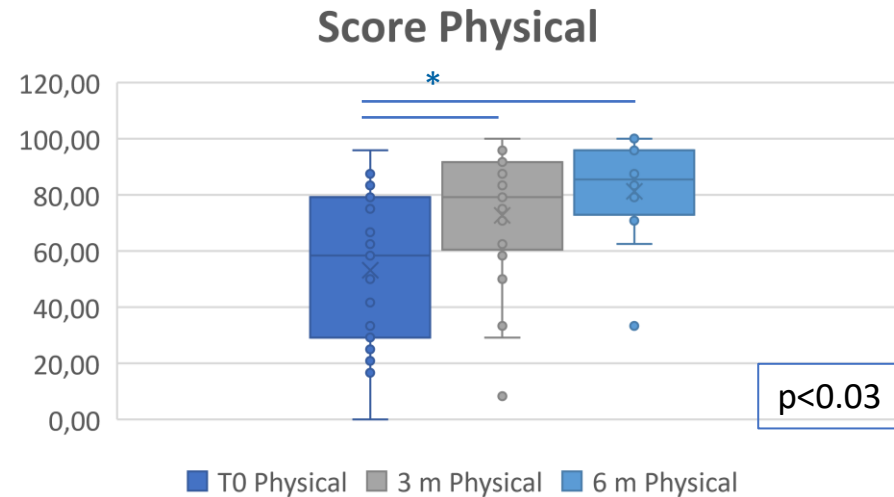
Stato nutrizionale



	BMI pre	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
Media	20	20,83	21,10	20,91	22,50	22,59
(DS)	(2,49)	(2,44)	(2,3)	(2,1)	(2,48)	(3,19)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Quality of life – CFQ-R



ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Quality of life – CFQ-R

Durata terapia	<i>n° pz</i>	Delta Physical Mediana [IQR]	Delta Respiratory Mediana [IQR]	Delta Emotion Mediana [IQR]	Delta Health Perc Mediana [IQR]
3 m	21	16,7 [8,3-29,2]	22,2 [11,1-33,3]	6,7 [0-13,3]	22,2 [22,2-33,3]
6 m	12	20,8 [4,2-34,4]	25 [15,3-38,9]	6,7 [5-21,7]	22,2 [11,1-25]
12 m	3	12,5 [12,5-18,7]	22,2 [19,4-30,5]	6,7 [3,3-13,3]	22,2 [16,7-27,8]

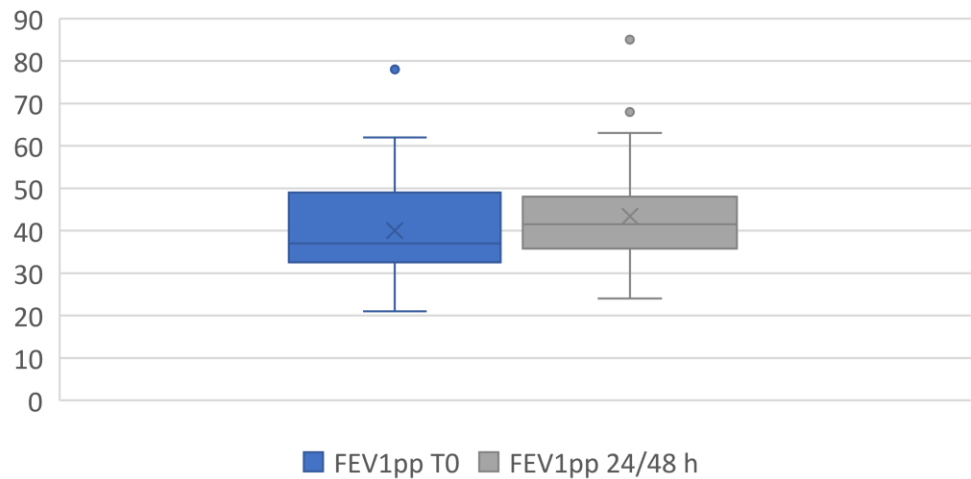


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Eventi avversi: reattività bronchiale

Valutazione broncostruzione dopo le prime somministrazioni



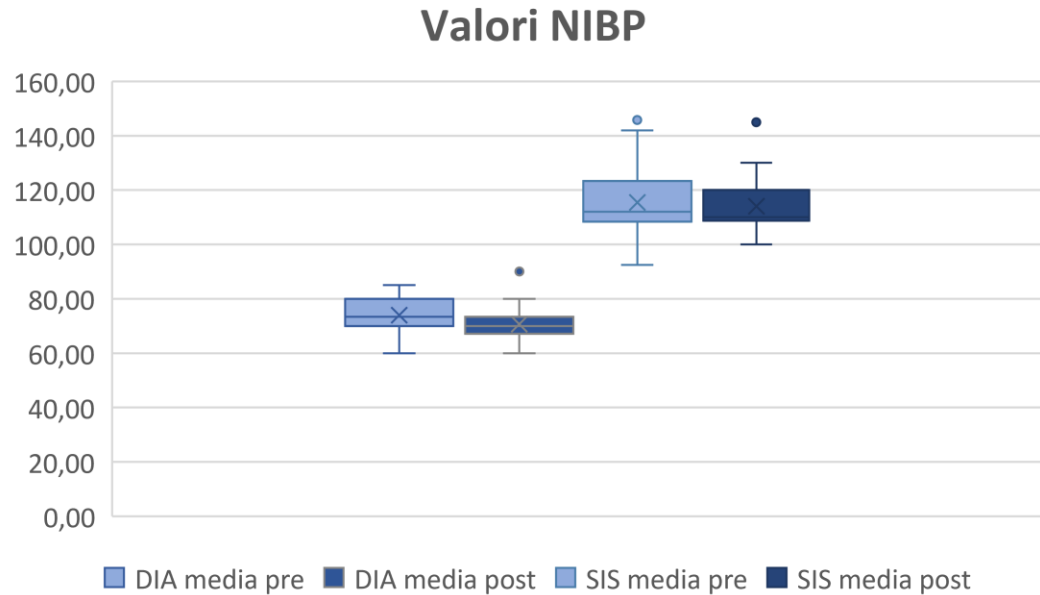
- Nessun paziente ha presentato sintomo di chiusura o tosse irritativa durante i primi giorni di osservazione in reparto
- Alla spirometria a 24/48 ore dall'avvio della terapia non si è verificato in nessun paziente un calo funzionale



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Eventi avversi: valori pressori



- 3/33 pazienti in trattamento antipertensivo: mantengono discreto controllo pressorio, tp invariata
- Medie dei valori pre / post non differiscono

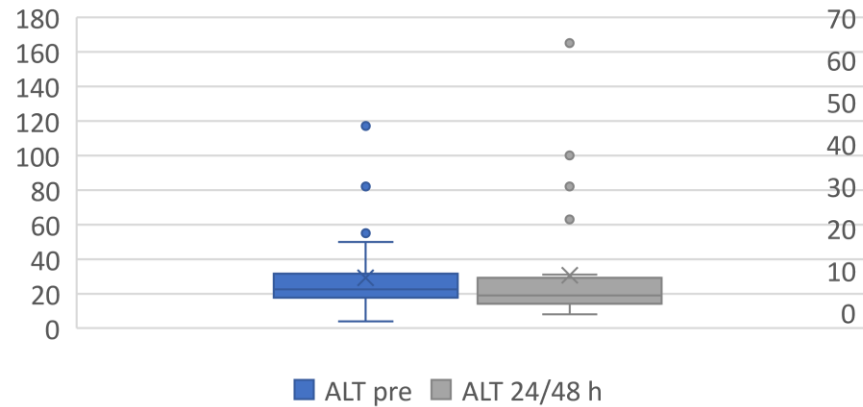


Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

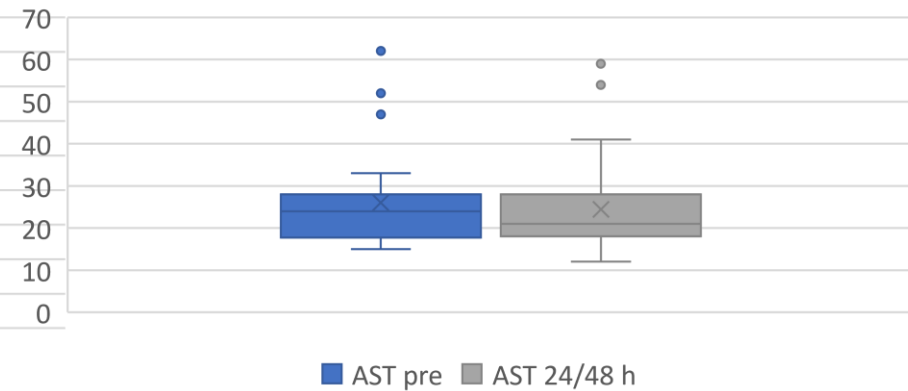
ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Eventi avversi: enzimi epatici

ALT

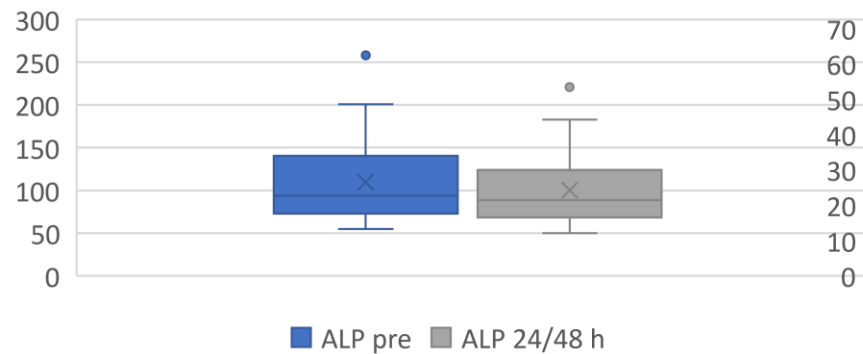


AST

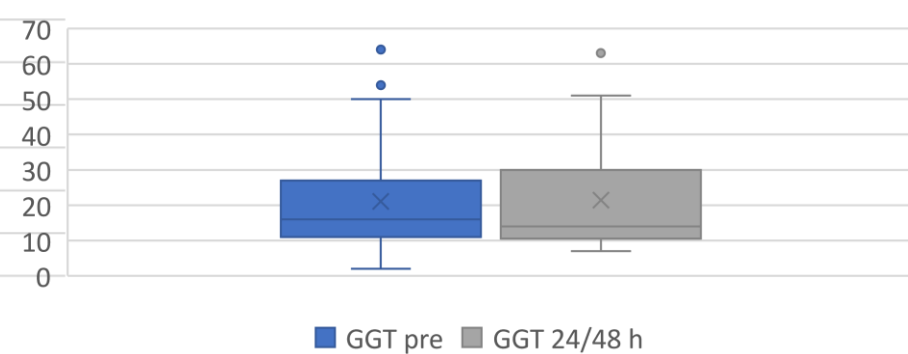


- Prima dell'assunzione del farmaco ALT e AST elevate in 3 pazienti (in corso di terapia EV)
- A 24/48 h dall'avvio del farmaco nessuna differenza significativa in peggioramento

ALP



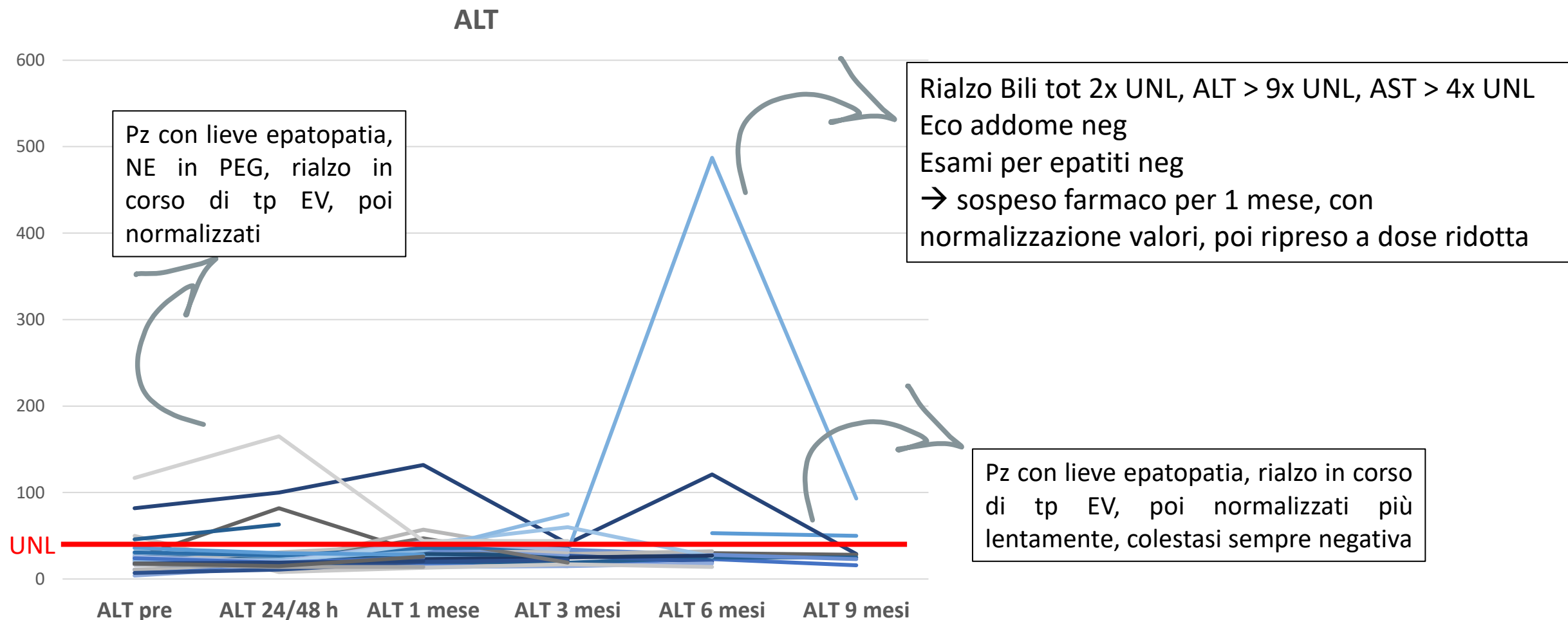
GGT



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Eventi avversi: enzimi epatici

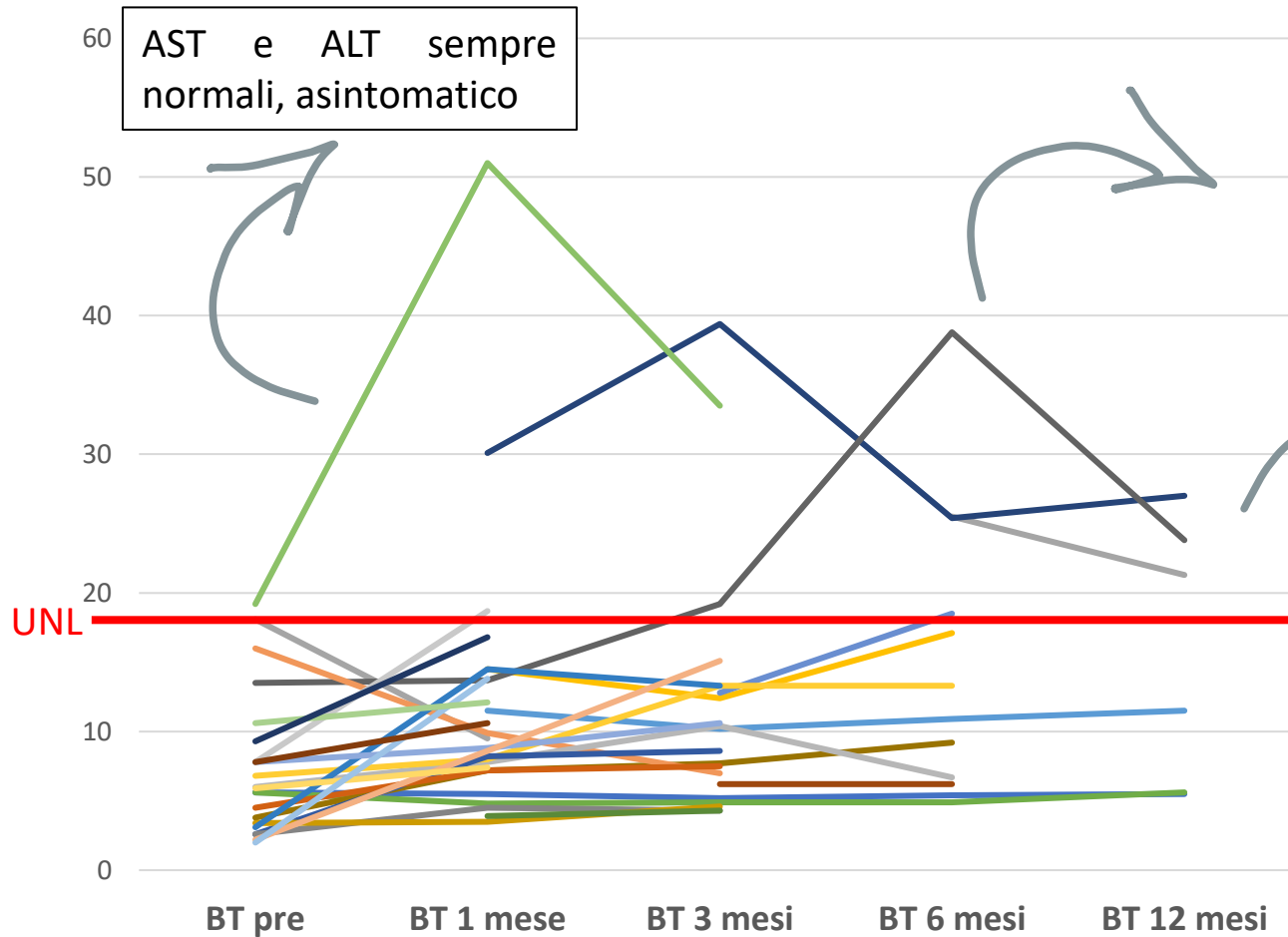


Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Eventi avversi: enzimi epatici

Bilirubina totale



Rialzo Bili tot 2x UNL, ALT > 9x UNL, AST > 4x UNL
Eco addome neg
Esami per epatiti neg
→ sospeso farmaco per 1 mese, con
normalizzazione valori, poi ripreso a metà dose

Pz con epatopatia, AST e
ALT sempre nella norma




Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Eventi avversi: altro

- Epigastralgia (2 pz), risoluzione dopo incremento PPI, poi riportato a precedente posologia
- Dolore addominale e diarrea (1 pz)
- Rash cutaneo (4 pz F), regressione spontanea (1 pz), antistaminico (3 pz)
- Dolore muscolo-scheletrico con enzimi muscolari negativi (2 pz), regressione spontanea
- Sputi ematici (1 pz)



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Work in progress

Funzione pancreatica

Elastasi all'arruolamento eseguita in 27/33 pazienti:
26/27 < 15 ug/gr feci (1 pz 157 ug/g feci)

Elastasi a 1 mese (9 pz) invariata: < 15
ug/gr feci

Pochi dati, f/u corto, danno pancreatico irreversibile nell'adulto con storia di IPE di lunga durata
Da valutare nella popolazione pediatrica

Studio KIWI: bambini 2-5 aa, in tp con ivacaftor: FE aumenta dopo 24 w di circa 100 ug/g feci

Davies JC et al. Lancet Respir Med 2016

Studio ARRIVAL: bambini 12-24 mesi, in tp con ivacaftor: FE aumenta, associata a riduzione di IRT

Rosenfed M et al. Lancet Respir Med 2018



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR-IVACAFITOR

Work in progress

CFRD

Studio osservazionale 12 pazienti con NGT o IGT (mutazioni gating): aumento dei valori di C-peptide nella prima fase dopo 4 mesi di tp con ivacaftor.

Kelly A et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019

Studio osservazionale 40 pz con recente riscontro di IGT o recente diagnosi di CFRD (F508del Oz): riduzione valori a 120' dell'OGTT dopo 12 mesi di tp lumacaftor/ivacaftor.

Misgault B et al. J Cyst Fibros 2020



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Work in progress

Imaging

Studio CORK: 18 pazienti con G551D: lo score Bhalla alla TC torace dopo 3-6-12 m di terapia con ivacaftor migliorava (score totale, ispessimento peribronchiale, estensione dell'impatto mucoso)

Ronan NJ et al. Chest 2018

Studio pilota su 12 adulti G551D: Brody score per ispessimento peribronchiale e per impatto mucoso si reduce dopo un anno di tp con ivacaftor

Hisert KB et al. Am J Respir Crit Care Med 2017

Studio fase 2 su pazienti con G551D: ivacaftor riduce la frazione di tessuto scarsamente ventilato visibile con RMN con gas iperpolarizzati (3He), ma alla sospensione del trattamento dopo 48 w, la quota scarsamente ventilata ritorna al livello baseline.

Altes TA et al. J Cyst Fibros 2017



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR

Work in progress

Infiammazione

Studio pilota su 12 adulti G551D: ivacaftor riduce IL-8, IL-1B, NE nell'escreato a 1 settimana di terapia, con ulteriore riduzione nei 24 mesi successivi.

Hisert KB et al. Am J Respir Crit Care Med 2017

Studio pilota: Ivacaftor/Lumacaftor riduce a 1 e 3 mesi IL-18, TNF; Ivacaftor/tezacaftor reduce IL-18, IL-1B, TNF; IL-6 invariata. Entrambi risultano in aumento di IL-10

Jarosz-Griffiths HH et al. Elife 2020

Studio pilota su 13 adulti F508del Oz: macrofagi derivati da monociti (MDMs) esposti a lumacaftor hanno maggiore fagocitosi di P.aeruginosa; ivacaftor contrasta questo effetto; MDMs esposti a ivacaftor in alte concentrazioni, producono minori quantità di IL-6, IL-8, TNF, IFN γ , GM-CSF.

Barnaby R et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2017



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Aspetti da indagare

Pazienti severi
Pazienti pauci sintomatici



- ✗ Categorie di pazienti non incluse nei trial
- ✗ Effetti real life, efficacia nel lungo termine
- ✗ Markers per individuare i poor responders, e per misurare gli effetti nei pazienti con funzione conservata

Mall MA et al. AJRCCM 2019

Shteinberg M. Eur Respir Rev 2020

Gramegna A et al. Int. J. Mol. Sci. 2020



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

RINGRAZIAMENTI

Centro Regionale FC di Verona

Personale DH adulti, DH pediatrico, degenze

Personale del Centro Ricerca clinica FC

Tecnici del laboratorio di funzionalità respiratoria

Fisioterapisti

Psicologi

Centro di supporto FC di Rovereto

Centro di supporto FC di Treviso



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)



DOCCONGRESS

© 2020 Doc Congress S.r.l.
All rights reserved