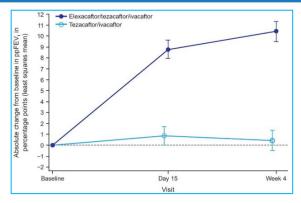
RIUNIONE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO PER I PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA E LE LORO FAMIGLIE

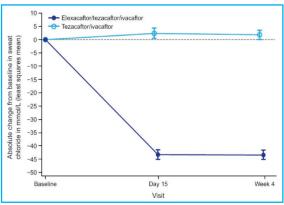


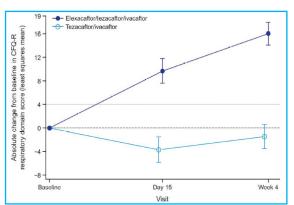
KAFTRIO e i nuovi percorsi che genera



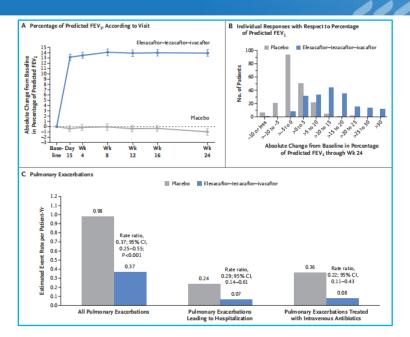


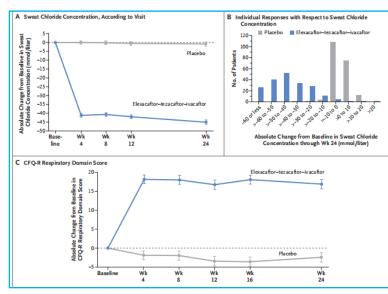




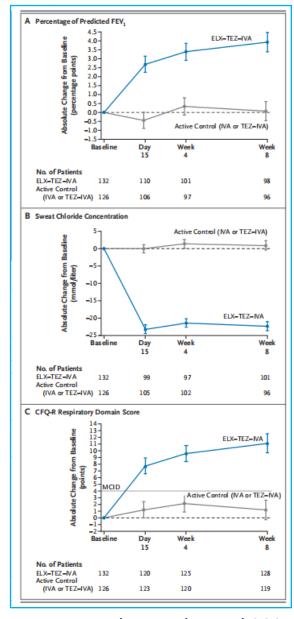


Heijerman et al, Lancet 2019





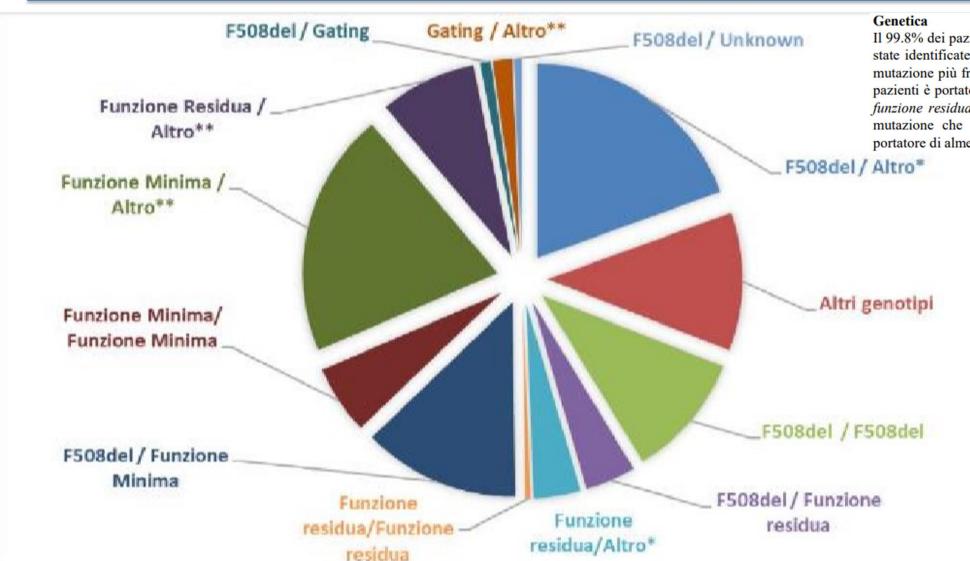
Middleton PG et al, N Engl J Med 2019



Barry PJ, et al. N Engl J Med 2021



Mutazioni CFTR e modulatori



Il 99.8% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica: sono state identificate il 97.1% delle alterazioni del gene CFTR. La mutazione più frequente è la [delta]F508 (44.6%). Il 16.9% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione che conserva una funzione residua di CFTR; il 3.3% è portatore di almeno una mutazione che altera la funzione di gating ed il 20.5% è portatore di almeno una mutazione stop codon.

F508del/F508del 20.8% F508del/other 47.5%

Kalydeco±Kaftrio ~70%

vs 90% USA e 80% EU

RIFC 2018



Modulatori CFTR in Italia

Kaftrio: dai 12 anni di età per F508del/F508del o F508del + MF



Symkevi: dai 12 anni di età per F508del/F508del o F508del in associazione con una tra: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T

Orkambi: dai 2 anni di età per F508del/F508del

Kalydeco: dai 12 mesi di età per le mutazioni di "gating" (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R) + R117H (5T)



Modulatori



Kaftrio: dai 12 anni di età p

25 March 2021 EMA/CHMP/153342/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion¹ (post authorisation)

Kaftrio

ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor

Symkevi: dai 12 anni di età per R352Q, A455E, D579G, 711+3A

On 25 March 2021, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Kaftrio. The marketing authorisation holder for this medicinal product is Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.

The CHMP adopted an extension to the existing indication to extend the use in all patients with at least one F508del mutation.

Orkambi: dai 2 anni di età per F

For information, the full indication for Kaftrio will be as follows: ²

Kalydeco: dai 12 mesi di età pe (G551D, G1244E, G1349D, G178 Kaftrio is indicated in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablets for the treatment of cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who are homozygous for the **have at least one** *F508del* mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene or heterozygous for F508del in the CFTR gene with a minimal function (MF) mutation.

NE STRAORDINARIA ICA ITALIANA ZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 -1 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA I

W,)kbC→T







KAFTRIO: a proposito di percorsi...

	Inizio	1° mese	3° mese	6° mese	9° mese	12° mese
Data						
	DH	AMB	DH	AMB	DH	DH
Peso, altezza, PA, PV	х	x	x	х	х	х
Prelievo	х	x	x	х	х	х
Spirometria	х	x	x	х	х	х
LCI	х			х		х
Espettorato	х	x	x	х	х	х
CFQ-R	х	x	x	х	х	х
Test del sudore (in singolo)	х		x			х
TC torace	х					х
Elastasi fecale + calprotectina	х		x	X (in caso di non esecuzione a 3 mesi)		x
6MWT	х			х		х
V oculistica	х			X (solo in caso di patologia oculare al basale)		x
Brushing nasale (programma personale – F. ciciriello)	х	х				
V cardiologica (programma personale, 1 volta nell' arco dell' anno)						

Follow-up



KAFTRIO: a proposito di percorsi...

	Inizio	1° mese	3° mese	6° mese	9° mese	12° mese
Data						
	DH	AMB	DH	AMB	DH	DH
Peso, altezza, PA, PV	х	х	х	х	х	х
Prelievo	х	х	х	х	х	х
Spirometria	х	x	х	x	x	х
LCI	х			х		х

Per rinnovo prescrizione modulatori scrivere a: veronica.calandrelli@opbg.net

			mesi)	
6MWT	x		x	x
V oculistica	х		X (solo in caso di patologia oculare al basale)	х
Brushing nasale (programma personale – F. ciciriello)	х	x		
V cardiologica (programma personale, 1 volta nell' arco dell' anno)				

Follow-up





Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease Eur Respir Rev 2020;

for HS

Michal Shteinberg ^{1,2} and Jennifer L. Taylor-Cousar

people with severe lung function impairment from published trials and case series, not including case reports of single patients

TABLE 1 Summary of effects of cystic fibrosis transmembrane regulator modulators (ivacaftor (IVA), lumacaftor (LUM), tezacaftor (TEZ) and elexacaftor (ELXI) in

Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease with the *Phe508del*/minimal function genotype

Vincenzo Carnovale ^{a,1,*}, Paola Iacotucci ^{a,1}, Vito Terlizzi ^{b,1}, Carmela Colangelo ^c, Pietro Medio ^a, Lorenza Ferrillo ^a, Fabiola De Gregorio ^c, Michela Francalanci ^b, Giovanni Taccetti ^b, Serena Buonaurio ^a, Marcella d'Ippolito ^a, Giovanni Marsicovetere ^c, Michele D'Andria ^c, Nicola Ferrara ^a, Donatello Salvatore ^c

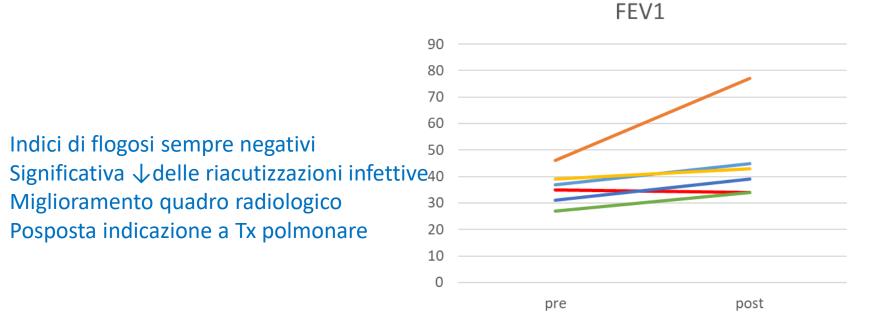
Evidenza di beneficio anche nelle forme avanzate di malattia

Malattia polmonare avanzata

						• .		
First author [ref.]	Population; study design: RCT/open	Overall effect: lung function	Overall effect: exacerbation reduction	Patients with severe disease (FEV ₁ <40% pred)	Lung function increase (% points) in severe disease	Exacerbation reduction in severe disease	Effect on weight or BMI in severe disease	
IVA								
RAMSEY [6]	G551D/any; RCT	10.6%#	55%#	NA	NA	NA	NA	NA
DE Воеск [13]	Non-G551D gating/ any; RCT	10.7%#	NA	0	NA	NA	NA	NA
HEBESTREIT [10]	G551D/any; open, EAP	NA	NA	14 (100%)	5.2±5.6 [¶] ; median 3.9 (–4.1–16.8) ⁺	NA	2.1±2.4 kg [¶] ; median 1.1 (-0.3-6.3) kg ⁺	NA
Barry [9]	G551D/any; open, EAP	NA	NA	21 (100%)	4.2 [§]	49% ^{§,f}	1.8 kg [§] ; median 2.3 (-0.4-4.2) kg ⁺	NA
TAYLOR-COUSAR	G551D/any; open, EAP	NA	NA	44 (100%)	4.8±0.5 [¶] ; (–13.1–22.7) ⁺	NA	3.3±4.0 kg ¹ ; (–2.3–14.4) kg ⁺	NA
SALVATORE [12]	Non-G551D gating/ any; open, EAP	NA	NA	13 (100%)	11.5 [§]	51% ^{§.} ¶¶	3.0 kg [§]	NA
LUM/IVA	77 1							
WAINRIGHT [14] and Elborn [15]	F508del/F508del; RCT, subgroup analysis	2.6-4.0%#	39-61%#	81 (7.3%)	3.3 (0.2–6.4)– 3.7 (0.5–6.9) ^{#,++}	53-41% ^{#,§}	BMI 0.3 (-0.2-0.8) and 0.6 (0.1-1.2) kg·m ^{-2#,++}	
HUBERT [16]	F508del/F508del;	NA	NA	53 (37 completed 3 months)	3.19 [§]	NA	BMI 0.03 kg·m ^{-2§}	NA
Taylor-Cousar [17]	F508del/F508del;	NA	NA	46 (35 completed 24 weeks)	-0.4 (-1.9-1.1)#,++	64%§.¶¶	BMI 0.29 (0.17) kg·m ^{-2§,++}	2.5 (-1.0-5.9)++
MURER [18]	F508del/F508del; open	NA	NA	20 (10 completed)	+2.5##	60% ^{§.¶¶}	BMI 0.9 kg·m ^{-2##}	NA
DIAB-CÁCERES [19]	F508del/F508del; open	NA	NA	20		61% ^{§.¶¶}		
TEZ/IVA								
Taylor-Cousar [21]	F508del/F508del; RCT	4.0 (3.1–4.8) ^{#,++}	36%#,++	27 (9.4%)	3.5 (1.0-6.1)#,++	NA	NA	NA
Rowe [22]	F508del/RF; RCT (crossover)	6.8 (5.7–7.8) ^{#,++}	46%	22 (9%)	4.4 (1.1-7.8)#,++	NA	NA	NA
ELX/TEZ/IVA	,,	,						
MIDDLETON [23]	F508del/MF; RCT	13.8 (12.1–15.4) ^{#,++}	63%	18 (9%)	15.2 (7.3–23.1)#,++	NA	NA	NA



Esperienza OPBG forme avanzate di malattia – KAFTRIO in uso compassionevole



Malattia polmonare avanzata



Esperienza OPBG forme avanzate di malattia – KAFTRIO in uso compassionevole

90

80 70

Indici di flogosi sempre negativi 50
Significativa ↓delle riacutizzazioni infettive 10
Miglioramento quadro radiologico 30
Posposta indicazione a Tx polmonare 20
10

Malattia polmonare avanzata



POST

PRE

Esperienza OPBG forme avanzate di malattia – KAFTRIO in uso compassionevole

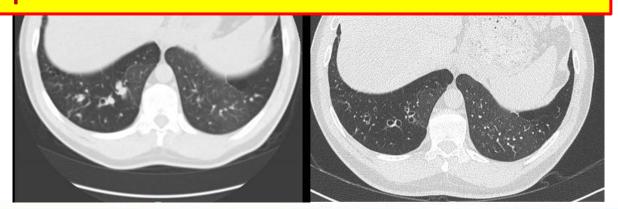
Indici di flogosi sempre negativi

Significativa √delle riacutizzazioni infettive₁o

Miglioramento de Posposta indicaz

La spirometria non è l'unico parametro per giudicare la risposta ai modulatori

PRE



POST

Malattia polmonare



DOI: 10.1111/petr.14007

BRIEF COMMUNICATION

WILEY

To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation

Don Hayes Jr.^{1,2} | Leanna K. Darland³ | Michelle A. Hjelm^{1,2} | Heidi M. Mansour^{4,5} | Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp^{6,7}

1 | PROS

- Potential extrapulmonary benefits may include improvement in nutritional status, CF-related diabetes, chronic rhinosinusitis, osteoporosis, gastroesophageal reflux, CF-associated liver disease, and depression
- 2. Achievable therapeutic immunosuppressive drug levels with CFTR modulator therapy

2 | CONS

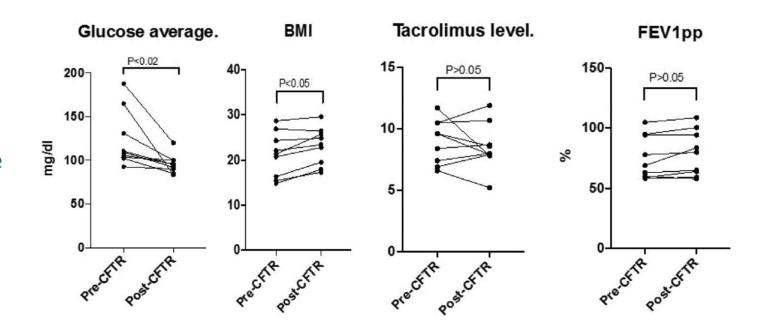
- Administration of CFTR modulators requires taking with fatcontaining food to enhance drug absorption
- 2. Drug-drug interactions
- Medication dose adjustments for both CFTR modulators and other transplant-related medications
- 4. Cost of CFTR modulators

CFTR modulator use in post lung transplant recipients

Lauryn A. Benninger, DO, Cesar Trillo, MD, and Jorge Lascano, MD

ETI

- ✓ Funzione polmonare stabile o migliorata
- ✓ Non impatto neg su immunosoppressione
- ✓ Miglioramento sintomi extrapolmonari



Kaftrio nei pazienti trapiantati





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Case Report

Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis

Cameron J. McKinzie^{a,*}, Christina T. Doligalski^a, Steven J. Lobritto^b, Raymond D. Coakley^c, W. Adam Gower^d

The use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis post-liver transplant: a case series

Hunter Ragan¹, Elizabeth Autry², Taryn Bomersback³, Jennifer Hewlett⁴, Lauren Kormelink⁵, Julie Safirstein⁶, Laura Shanley⁴, and Lisa Lubsch⁷ June 21, 2021

- ✓ No linee guida su uso modulatori in CFLD
- ✓ Frequente ↑ transaminasi, in 2 casi sospeso ETI
- **✓** Migliore tollerabilità se somministrazione ETI a dosi crescenti
- ✓ Necessario stretto monitoraggio transaminasi e livelli tacrolimus
- ✓ Miglioramento sintomi extrapolmonari
- ✓ Necessari studi a lungo termine

Kaftrio nei pazienti trapiantati



The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis

CME

Valentine Sergeev¹, Frank Y. Chou¹, Grace Y. Lam^{2,3}, Christopher Michael Hamilton⁴, Pearce G. Wilcox^{2,3}, and Bradley S. Quon^{2,3}

¹Doctor of Medicine Undergraduate Program, Faculty of Medicine, and ²Centre for Heart Lung Innovation, St. Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ³Adult Cystic Fibrosis Program, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; and ⁴Department of Chemistry, Simon Fraser University, Burnaby, British Columbia, Canada

Ann Am Thorac Soc Vol 17, No 2, pp 147-154, Feb 2020

- ✓ Emergente evidenza di benefici extrapolmonari
- ✓ ↑ Ivacaftor
- ✓ Scarsa qualità dei dati (popolazione ridotta, assenza di gruppi di controllo)
- **✓** Futuro: trattare e <u>prevenire</u> le complicanze extrapolmonari

CNS

- ◆Risk of depression (very low quality; IVA only)
- •reports of 6 complications (very low quality; LUM-IVA only)





Immunity

• Tkilling of PA (very low quality; IVA

only)

•↓inflammation

(very low quality: IVA only)

Sinus

◆↓CRS symptom burden and CT inflammation (Very low quality; IVA only)





 ◆Risk hepatobiliary complications* (Verylow quality; IVA only)





Pancreas

- Tearly-phase insulin response (very low quality; IVA only)
- Tmarkers of exocrine function (low quality; IVA and LUM-IVA)



- Tinear growth (moderate quality; IVA only)
- •**†BMI** (high quality; IVA and LUM-IVA)
- ◆JGERD (very low quality; IVA only)
- •**†GI pH** (very low quality; IVA only)
- ◆Intestinal inflammation (very low quality; IVA only)





Possible improvement in fertility (very low quality; IVA only)

IVA only)

•No reports of maternal-

Reproductive

•No reports of maternalfetal harm (very low quality; IVA and LUM-IVA)



- Thone density (very low quality; IVA only)
- Texercise tolerance (moderate quality IVA only; very low quality LUM-IVA only)

Manifestazioni extrapolmonari



Impact of CFTR Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient Reported Outcomes

Daniel M Beswick ¹, Stephen M Humphries ², Connor D Balkissoon ³, Matthew Strand ⁴, Eszter K Vladar ⁵, David A Lynch ⁶, Jennifer L Taylor-Cousar ⁷

√ F508del/F508del e F508del/MF

Dopo 6 mesi con ETI:

- ✓ Opacità nasali ridotte del 22.9%
- ✓ SNOT-22: -15.3

	mai	Molto	Lievi	Mode	Gravi	Gravis simi	5 più impo rtant
1 Necessità di soffiarsi il naso	0	1	2	3	4	5	
2 Starnuti	0	1	2	3	4	5	
3 Secreto nasale conto	0	1	2	3	4	5	
4 Ostruzione nasale	0	1	2	3	4	5	
5 Perdita dell'olfatto o del gusto	0	1	2	3	4	5	
6 Tosse	0	1	2	3	4	5	
7 Scolo retronasale	0	1	2	3	4	5	
8 Scarico di muco nasale denso	0	1	2	3	4	5	
9 Orecchio pieno	0	1	2	3	4	5	
10 Vertigini	0	1	2	3	4	5	
11 Dolore all'orecchio	0	1	2	3	4	5	
12 Dolore Facciale/Pressione	0	1	2	3	4	5	
13 Difficoltà ad addormentarsi	0	1	2	3	4	5	
14 Passeggiare la notte	0	1	2	3	4	5	
15 Sonno notturno non riposante	0	1	2	3	4	5	
16 Mi sveglio stanco	0	1	2	3	4	5	
17 Affaticamento	0	1	2	3	4	5	
18 Ridotta produttività	0	1	2	3	4	5	
19 Ridotta concentrazione	0	1	2	3	4	5	
20 Sentirsi frustrato, stanco irritabile	0	1	2	3	4	5	
21 Sentirsi triste	0	1	2	3	4	5	
22 Sentirsi imbarazzato, mortificato TOTALE (ogni colonna)	0	1	2	3	4	5	



Manifestazioni extrapolmonari

Journal of Diabetes and Its Complications 35 (2021) 107845



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Diabetes and Its Complications

journal homepage: WWW.JDCJOURNAL.COM



Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes*



Holly Gaines a,c, Kellie R. Jones a,b,e, Jonea Lim a, Nighat F. Medhi b, Sixia Chen f, R. Hal Scofield a,d,e,*

Conclusions: About one-third of patients on CFTR modulator therapy had resolution or near resolution of CFRD.

ARTICLE IN PRESS [m5G;September 13, 2021;16:21]Journal of Cystic Fibrosis XXX (XXXX) XXX



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Original Article

The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis

Kevin J. Scully^{a,b}, Peter Marchetti^c, Gregory S. Sawicki^{b,c}, Ahmet Uluer^{b,c,d}, Manuela Cernadas^{b,c,d}, Rebecca E. Cagnina^{b,c,d}, John C. Kennedy^{b,c,d}, Melissa S. Putman^{a,b,e,*}

- Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, 333 Longwood Avenue, 6th Floor, Boston, MA, 02115, United States
- b Harvard Medical School, Boston MA, United States
- ^c Division of Pulmonary Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA, United States
- ⁶ Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston MA, United States
- * Diabetes Research Center, Massachuseus General Hospital, Boston, MA, United States



Journal of Cystic Fibrosis 20S2 (2021) S1-S322



Posters

ENDOCRINE/BONE

1

Glycemic control in patients with cystic fibrosis—related diabetes before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

C. Wood¹, M. Meier², A. Granados³, E. Towler⁴, E. Findlay⁴, C. Chan⁵.

¹Pediatrics, Billings Clinic, Billings, USA; ²Pediatrics, Children's Hospital
Colorado, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, USA;

daily basal insulin before versus after TCT start in participants with CGM was 10.97 u/kg vs 8.33 u/kg, P = 0.10.

Conclusion: No changes were observed in glycemic status, as captured by A1c or CGM, within the first year after TCT start in patients with known CFRD. Despite weight gain and improving FEV1%, A1c and CGM measures remained stable. Ongoing efforts are needed to address CFRD and its associated burdens and complications.

Acknowledgements: This research was supported by CFF and EnVision II (WOOD19GE0, MORAN19GE3) and STATNET (ZEMANI20Y7) grants.



Cystic fibrosis

Original research

Projecting the impact of triple CFTR modulator therapy on intravenous antibiotic requirements in cystic fibrosis using patient registry data combined with treatment effects from randomised trials

Ruth H Keogh, ¹ Rebecca Cosgriff, ² Eleni-Rosalina Andrinopoulou, ³ Keith G Brownlee, ² Siobhán B Carr, ⁴ Karla Diaz-Ordaz, ¹ Emily Granger, ¹ Nicholas P Jewell, ¹ Alex Lewin, ¹ Clemence Leyrat, ¹ Daniela K Schlüter ¹⁰, ⁵ Maarten van Smeden, ⁶ Rhonda D Szczesniak ¹⁰, ^{7,8} Gary J Connett ¹⁰

Keogh RH, et al. Thorax 2021;0:1-10. doi:10.1136/thgraxinl-2020-216265

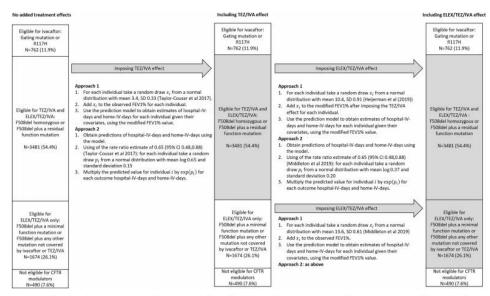


Figure 1 Overview of approaches to imposing the potential effect of TEZ/IVA and ELEX/TEZ/IVA on hospital-IV-days and home-IV-days. CFTR, CF transmembrane conductance regulator; ELEX, elexacaftor, IVA, ivacaftor; TEZ, tezacaftor.

Methods We combined observational UK CF Registry data with RCT results to project the impact of ELEX/TEZ/ IVA on total days of intravenous (IV) antibiotic treatment at a population level. Registry data from 2015 to 2017 were used to develop prediction models for IV days over a 1-year period using several predictors, and to estimate 1-year population total IV days based on standards of care pre-ELEX/TEZ/IVA. We considered two approaches to imposing the impact of ELEX/TEZ/IVA on projected outcomes using effect estimates from RCTs: approach 1 based on effect estimates on FEV₁% and approach 2 based on effect estimates on exacerbation rate.

Results ELEX/TEZ/IVA is expected to result in significant reductions in population-level requirements for IV antibiotics of 16.1% (~17 800 days) using approach 1 and 43.6% (~39 500 days) using approach 2. The two approaches require different assumptions. Increased understanding of the mechanisms through which ELEX/TEZ/IVA acts on these outcomes would enable further refinements to our projections.





«Real Life»

Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world – opportunities and challenges

Peter J. Barry^a and Jennifer L. Taylor-Cousar^b Curr Opin Pulm Med 2021, 27:554-566

ETI - inizio precoce

Study to Evaluate ^a24m prospective Δ in weight and ■Gastrointestinal function Biological and Clinical height for age longitudinal, exploratory and aut microbiome Effects of Significantly study of HEMT and their ■Lung function and z scores Corrected CFTR Function impact in children with respiratory microbiome in Infants & Young ■Liver and pancreatic Children function ■Sw Cl BEGIN NCT040509050 ■Inflammatory markers ■Bone health

Aderenza

Prospective, randomized, Δ change in ppFEV1 \blacksquare Incidence of adverse Impact of Discontinuina Chronic Therapies in open-label two-arm People with Cystic noninferiority trial to ■ ∆ PEx Fibrosis on Highly ■ ∆ antibiotic use assess the impact o Effective CFTR Modulator discontinuation of ■ ∆ respiratory symptom as measured by the CF hypertonic saline and/or SIMPLIFY dornase alpha Respiratory Symptoms NCT04378153 Diary-Chronic Repiratory Infection Symptom Severity Score (CRISS) A randomised open label Prospective, randomized, ■ ∆ antibiotic use open-label two-arm trial to assess change in ■A QOL respiratory function for noninferiority trial to ■ ∆ weight people with cystic assess the impact of fibrosis (pwCF) discontinuation of established on triple hypertonic saline and/or combination therapy dornase alpha (Kaftrio) after rationalisation of nebulised muco-active CF STORM EURADACT 2020-005864-77

Sicurezza/Eventi avversi -

<u>noti</u>: sintomi respiratori, rash, epatotossicità, ecc.

non noti: colica biliare, ansia, dolore testicolare

Visite/follow-up: telemedicina?

Sorveglianza microbiologica e altri aspetti della malattia

A Prospective Study to 24m Prospective, Δ SwCl ■∆ weight Evaluate Biological and multicenter observational Δ ppFEV₁ ■A BMI Clinical Effects of ■∆CFQ-R study designed to Significantly Corrected measure the clinical CFTR Function in effectiveness of ETI Children 6-11 across a number of CF disease manifestations **PROMISE** NCT04038047 and collect specimens for future research.





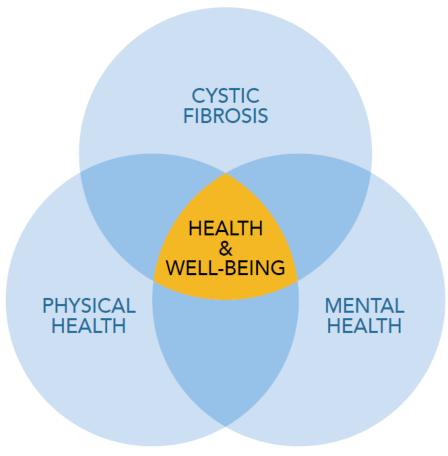


KAFTRIO: IMPATTO SULLA SALUTE MENTALE E NUOVI PERCORSI



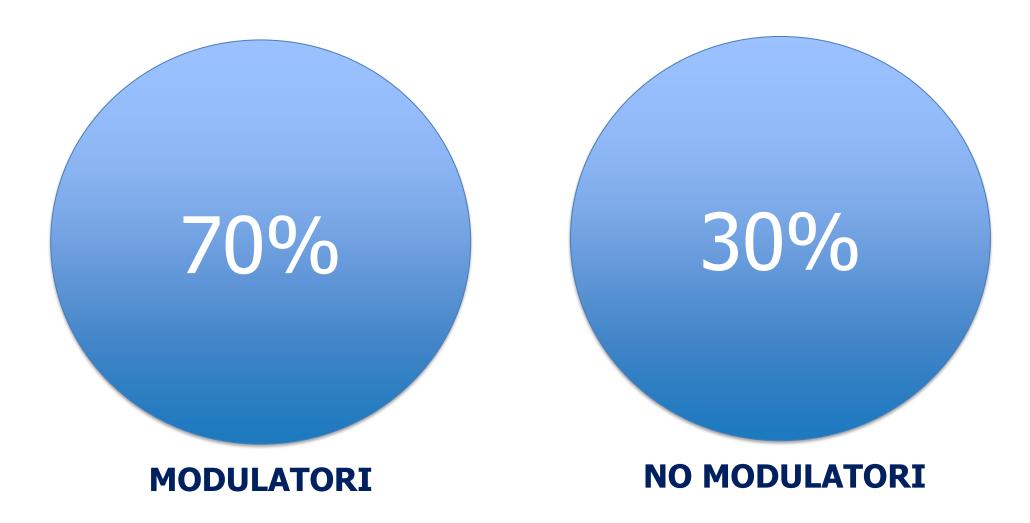
CFTR Modulator Therapies

- Kalydeco® (ivacaftor)
- Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor)
- Symdeko® (tezacaftor/ivacaftor)
- Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)





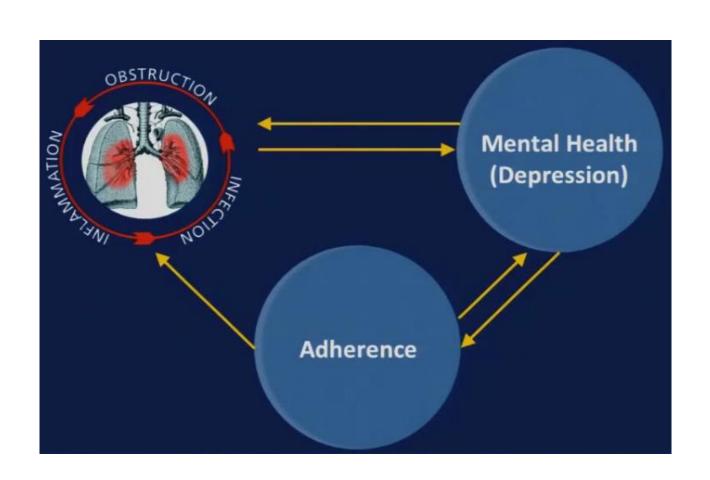
ACCESSO MODULATORI





SINTOMI RELATIVI ALLA SALUTE MENTALE SONO CORRELATI A:

- Funzionamento polmonare (FEV1)
- Indice di massa corporea (BMI)
- Aderenza alle terapie
- Qualità di vita
- Numero di ospedalizzazioni





I PRIMI DATI OPBG: CASE SERIES - 6 PAZIENTI





ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR IMPROVES HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SEVERE LUNG DISEASE: A FIRST CASE SERIES IN ITALY AFTER ONE YEAR

Graziano S¹, Majo F², Ciciriello F², Montemitro E², Alghisi F², Lucidi V², Tabarini P¹

METHODS

Applying the relevant inclusion and exclusion criteria, six pwCF were enrolled in the compassionate use program between February to April 2020

ppFEV₁, BMI, sweat chloride CFQR-14+ - HRQoL PHQ-9 - depression GAD-7 - anxiety

Physical and psychological outcomes were measured again at 15 days and 3, 6, 12 months after starting ETI

Physical and psychological outcomes were measured again at 15 days and 3, 6, 12 months (T4) after starting ETI

Six pwCF [F/M=2/4, *X*-age=30.2 (*SD=7.3*)]
Two were being evaluated for lung transplant and three were on the waiting list





ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR IMPROVES HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SEVERE LUNG DISEASE: A FIRST CASE SERIES IN ITALY AFTER ONE YEAR



Graziano S¹, Majo F², Ciciriello F², Montemitro E², Alghisi F², Lucidi V², Tabarini P¹

	CCL	-	
150			
		47	

Table 1 CFQR: 40 points 20 points

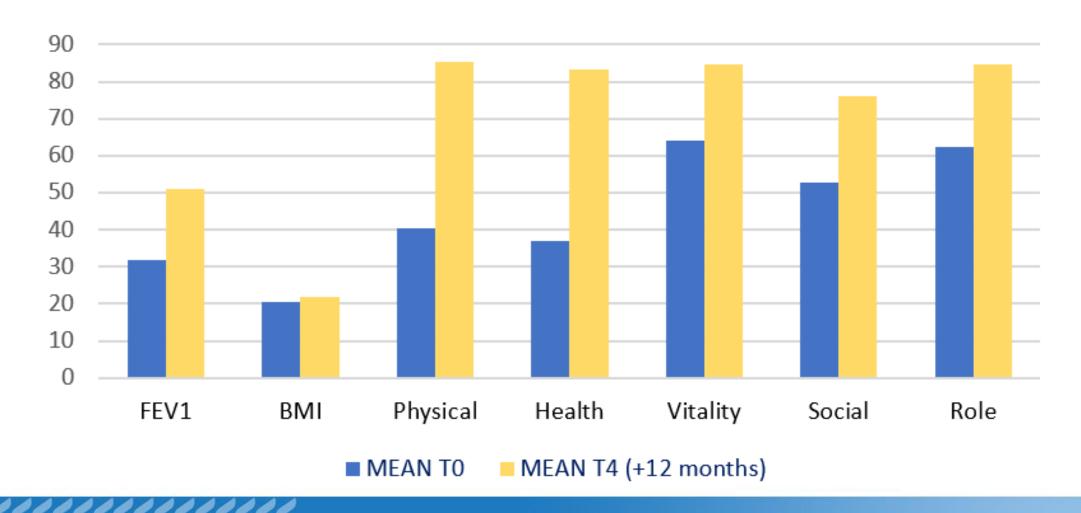
														-
	ppI	FEV_1	В	MI	Phy	sical	He	alth	Vita	ality	Soc	cial	F	Role
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
CASE 1	39	47	19.6	21	25.0	83.3	0.0	88.9	33.3	83.3	44.4	83.3	33.3	91.7
CASE 2*	25	34	22	23.8	29.2	54.2	33.3	55.6	58.3	75	44.4	50	66.7	91.7
CASE 3	31	60	19.9	20	16.7	100	22.2	100	83.3	100	66.7	83.3	41.7	75
CASE 4	31	43	17.2	18	83.3	100	77.8	77.8	91.7	66.7	83.3	77.8	91.7	100
CASE 5	38	89	18.4	21.4	29.2	95.8	33.3	88.9	50	100	22.2	77.8	50	66.7
CASE 6*	27	33	23.6	27	58.3	79.2	55.6	88.9	66.7	83.3	255.6	83.3	91.7	83.3
MEAN	31.8	51	20.5	21.9	40.3	85.4	37.0	83.3	63.9	84.7	52.8	75.9	62.5	84.7
SD	7.3	21.1	2.4	3.1	25.4	17.6	26.9	15.3	21.5	13.3	21.0	13	25.1	12.3







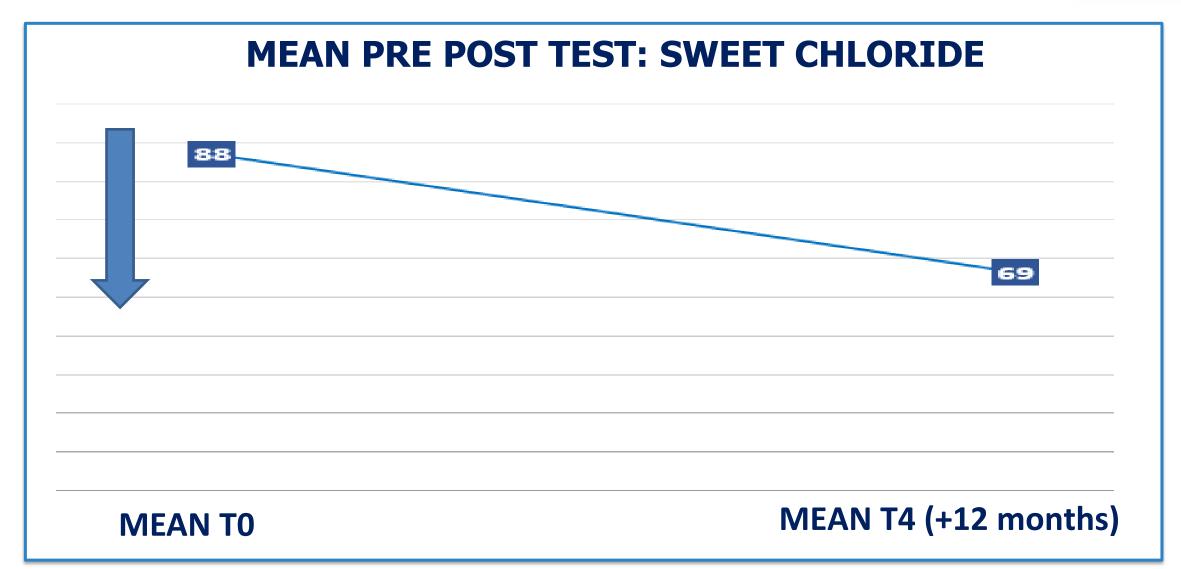
MEAN PRE POST TEST PHYSICAL AND PSYCOLOGICAL OUTCOEMS











KAFTRIO E SALUTE MENTALE

- Miglioramento funzionalità polmonare, BMI e domino "respiratory" (CFQ-R)
- Riduzione esacerbazioni polmonari
- Miglioramento della qualità di vita (CFQ-R)
- Miglioramento in "Treatment Burden"
- Efficacia nel 90% della popolazione



Middleton et al., 2019; Davies et al., 2018



KAFTRIO E SALUTE MENTALE

- Incremento funzionamento nella quotidianeità
- Incremento vitalità, motivazione, speranza e ottimismo
- Incremento aspettativa di vita, cambiamenti positivi e identitari
- Potenziale incremento della fertilità
- Modifica nella progettualità futura e nelle scelte (lavoro, famiglia, studio, maternità, paternità)



Adattamento a nuova immagine corporea (es. peso, alimentazione)



MODULATORI E SALUTE MENTALE

POSSIBILI CRITICITA' SULLA SALUTE MENTALE

Aumento sintomatologia depressiva e ansiosa

Nebbia cognitiva (memoria, attenzione)

Disturbi nell'alimentazione e nel sonno

Demoralizzazione in pz non eleggibili; senso di colpa in pz eleggibili

Demoralizzazione in pz che non sperimentano beneficio diretto

Cambiamenti immagine corporea

Cambiamenti identitari

Difficoltà nella ridefinizione della propria progettualità

Fonte: CFF listservs for pharmacists and mental health providers

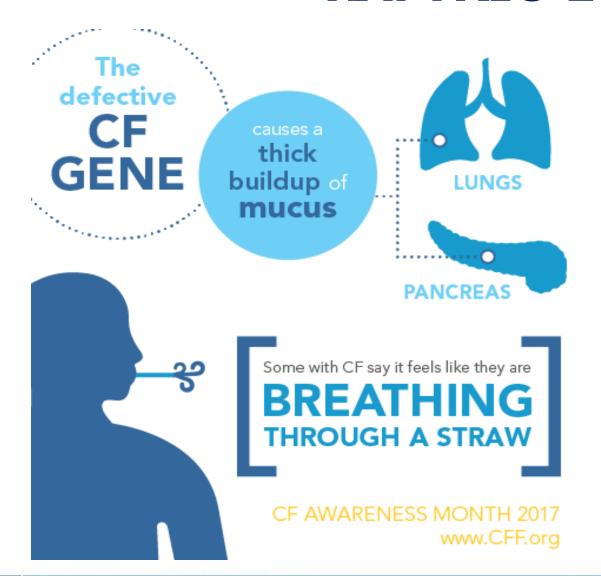
Case Report and Case series McKinz

McKinzie et al., 2017 Talwalker et al., 2017 Tindell et al., 2020





KAFTRIO E ADERENZA









CF AWARENESS MONTH 2017 www.CFF.org



KAFTRIO: FOLLOW-UP E SALUTE MENTALE

QUALITÀ DI VITA

Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQR; Quittner et al., 2002)

SINTOMI DEPRESSIVI E ANSIOSI

Patient Health Questionnaire-9 item (PHQ-9;Quittner et al., 2015) Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7;Quittner et al., 2015)

SINTOMI GASTROINTESTINALI

Gastro-Intestinal (GI) Symptom Tracker (Quittner et al. 2018; Graziano et al., 2019)

SCREENING NEUROPSICOLOGICO (attenzione, concentrazione)

Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1982)



KAFTRIO: FOLLOW-UP E SALUTE MENTALE



T0 - 0 mesi

T1 - 1 mese

T2 - 3 mesi

T3 - 6 mesi

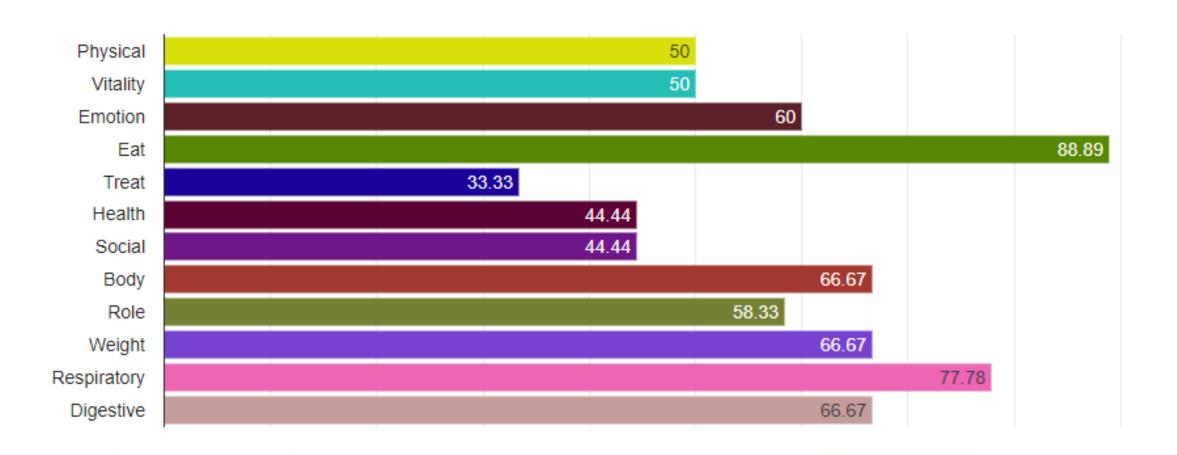
T4 - 12 mesi





QUALITÀ DI VITA

Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQR; Quittner et al., 2002)





SINTOMI DEPRESSIVI E ANSIOSI

Patient Health Questionnaire-9 item (PHQ-9;Quittner et al., 2015) Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7;Quittner et al., 2015)

QUESTIONARIO SULLA SALUTE DEL/DELLA PAZIENTE-9 (PHQ-9)

Mai	Alcuni giorni	Per più della metà dei giorni	Quasi ogni giorno
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
0	1	2	3
	0 0 0 0 0	Mai giorni 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1	Mai Alcuni giorni della metà dei giorni 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2 0 1 2

GAD-7					
Nelle <u>ultime 2 settimane</u> , con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	Mai	Alcuni giorni	Per oltre la Quasi ogni metà dei giorno giorni giorno		
Sentirsi nervoso/a, ansioso/a o teso/a	0	1	2	3	
Non riuscire a smettere di preoccuparsi o a tenere sotto controllo le preoccupazioni	0	1	2	3	
3. Preoccuparsi troppo per varie cose	0	1	2	3	
4. Avere difficoltà a rilassarsi	0	1	2	3	
Essere talmente irrequieto/a da far fatica a stare seduto/a fermo/a	0	1	2	3	
6. Infastidirsi o irritarsi facilmente	0	1	2	3	
 Avere paura che possa succedere qualcosa di terribile 	0	1	2	3	



ORIGINAL ARTICLI

International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety

Alexandra L Quittner, ¹ Janice Abbott, ² Anna M Georgiopoulos, ³ Lutz Goldbeck, ⁴ Beth Smith, ⁵ Sarah E Hempstead, ⁶ Bruce Marshall, ⁷ Kathryn A Sabadosa, ⁶ Stuart Elborn, ⁸ the International Committee on Mental Health



SINTOMI GASTROINTESTINALI

Gastro-Intestinal (GI) Symptom Tracker (Quittner et al. 2018; Graziano et al., 2019)



Questionario sui sintomi gastrointestinali (GI Symptom Tracker)

eguente questionario è stato ideato al fine di comprendere l'impatto dei sintomi gastrointestinali e del loro trattamento sulla tua vi ni giorno. Condividi le informazioni con la tua équipe curante. Grazie per la tua disponibilità a rispondere alle domande.

Le seguenti domande riguardano la tua salute attuale, così come tu la percepisci. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Se non sei sicuro della risposta, scegli quella che più si avvicina alla tua situazione. Ti chiediamo di condividere le risposte con la tua équipe curante.

A. Per favore puoi indicare il tipo di enzimi (Creon 10.000, 25.000 o entrambi) che stai assumendo attualmente:

Quante capsule ti sono state prescritte dai tuoi medici?

C. Ad ogni merenda/spuntino (numero)____

B. Ad ogni pasto principale (numero) Nell'ultima settimana, indica quanto frequentemente:

	Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	Mai
Non hai avuto appetito	0	0	0	0
2. Sei dovuto correre in bagno a causa di problemi gastrointestinali	0	0	0	0
3. Ti sei sentito gonfio	0	0	0	0
Sei dovuto stare in bagno per un lungo tempo	0	0	0	0
5. Hai avuto reflusso acido (bruciore di stomaco)	0	0	0	0
5. Hai saltato un pasto	0	0	0	0
7. Hai dimenticato di prendere gli enzimi	0	0	0	0

Nell'ultima settimana, quanto sei stato disturbato da

	Molto	Abbastanza	Qualche volta	Mai
8. Assunzione di cibi grassi o unti	0	0	0	0
Prendere gli enzimi di fronte ad altre persone	0	0	0	0
10. Stitichezza (difficoltà ad evacuare)	0	0	0	0
11. Dolore allo stomaco	0	0	0	0
12. Crampi addominali	0	0	0	0
Nell'ultima settimana, quanto hai avuto:				

	Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	
13. Flatulenza (puzze)	0	0	0	0
14. Feci liquide, poco formate	0	0	0	0
15. Feci maleodoranti	0	0	0	0
16. Feci oleose	0	0	0	0
17. Diarrea (bisogno di correre in bagno per evacuare)	0	0	0	0

Nell'ultima settimana:

18. Quante evacuazioni hai avuto al giorno? (per favore indica il numero):

Durante l'ultima settimana, indica quanto frequentemente:

					a.
19. Ti sei sentito in imbarazzo nell'utilizzare un bagno pubblico	0	0	0	0	l

	Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	Mai	Non devo prenderli
 Hai dimenticato di assumere i farmaci necessari al benessere del tuo sistema digestivo (ad esempio antiacidi, lassativi) 	0	0	0	0	0

	Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	Mai
21. Hai avuto tempo sufficiente per mangiare	0	0	0	0
 Ti sei assentato da scuola, lavoro o altre attività quotidiane a causa di sintomi gastrointestinali. 	0	0	0	0
23. Hai dimenticato di portare gli enzimi con te	0	0	0	0
 Hai assunto abitualmente cibi in "fast food" o merende come cola, patatine, caramelle, per aumentare le calorie 	0	0	0	0
 Hai avuto sintomi gastrointestinali (mal di stomaco, feci poco formate) perché non hai preso gli enzimi 	0	0	0	0



SINTOMI GASTROINTESTINALI

Gastro-Intestinal (GI) Symptom Tracker (Quittner et al. 2018; Graziano et al., 2019)

4 sottoscale

Dolori Addominali

Feci

Difficoltà alimentari

Difficoltà nell'aderenza

Questionario sui sintomi gastrointestinali (GI Symptom Tracker)

Il seguente questionario è stato ideato al fine di comprendere l'impatto dei sintomi gastrointestinali e del loro trattamento sui ogni giorno. Condividi le informazioni con la tua équipe curante. Grazie per la tua disponibilità a rispondere alle domande.

Le seguenti domande riguardano la tua salute attuale, così come tu la percepisci. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Se non sei sicuro della risposta, scegli quella che più si avvicina alla tua situazione. Ti chiediamo di condividere le risposte con la tua équipe curante.

A. Per favore puoi indicare il tipo di enzimi (Creon 10.000, 25.000 o entrambi) che stai assumendo attualmente:

Quante capsule ti sono state prescritte dai tuoi medici?

B. Ad ogni pasto principale (numero)______

C. Ad ogni merenda/spuntino (numero)

Nell'ultima settimana, indica quanto frequentemente:

		Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	Mai
1.	Non hai avuto appetito	0	0	0	0
2.	Sei dovuto correre in bagno a causa di problemi gastrointestinali	0	0	0	0
3.	Ti sei sentito gonfio	0	0	0	0
4.	Sei dovuto stare in bagno per un lungo tempo	0	0	0	0
5.	Hai avuto reflusso acido (bruciore di stomaco)	0	0	0	0
6.	Hai saltato un pasto	0	0	0	0
7.	Hai dimenticato di prendere gli enzimi	0	0	0	0

Nell'ultima settimana, quanto sei stato disturbato da

	Molto	Abbastanza	Qualche volta	Mai
8. Assunzione di cibi grassi o unti	0	0	0	0
Prendere gli enzimi di fronte ad altre persone	0	0	0	0
10. Stitichezza (difficoltà ad evacuare)	0	0	0	0
11. Dolore allo stomaco	0	0	0	0
12. Crampi addominali	0	0	0	0

iveir ultima settimana, quanto nai avuto:				
	Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	
13. Flatulenza (puzze)	0	0	0	0
14. Feci liquide, poco formate	0	0	0	0
15. Feci maleodoranti	0	0	0	0
16. Feci oleose	0	0	0	0
17 Diarrea (hisogno di correre in bagno per evacuare)	0	0	0	0

Nell'ultima settimana:

18. Quante evacuazioni hai avuto al giorno? (per favore indica il numero):

Durante l'ultima settimana, indica quanto frequentemente

sistema digestivo (ad esempio antiacidi, lassativi)

19. Il sei sentito in imbarazzo neli utilizzare un bagno pubblico	0	- 0	,	0	0
	Quasi	Spesso	Qualche	Mai	Non devo
20. Hai dimenticato di assumere i farmaci necessari al benessere del tuo			voits		premoeni

	Quasi sempre	Spesso	Qualche volta	Mai
21. Hai avuto tempo sufficiente per mangiare	0	0	0	0
 Ti sei assentato da scuola, lavoro o altre attività quotidiane a causa di sintomi gastrointestinali. 	0	0	0	0
23. Hai dimenticato di portare gli enzimi con te	0	0	0	0
 Hai assunto abitualmente cibi in "fast food" o merende come cola, patatine, caramelle, per aumentare le calorie 	0	0	0	0
 Hai avuto sintomi gastrointestinali (mal di stomaco, feci poco formate) perché non hai preso gli enzimi 	0	0	0	0



SCREENING NEUROPSICOLOGICO (attenzione, concentrazione)

Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1982)

T	>	Н	•	+	Г)	•	(
1	2	3	4	5	6	7	8	9

