

Ti ricordiamo che questo materiale
è di proprietà dell'Autore.
Come partecipante al
XXVIII CONGRESSO NAZIONALE
SIMRI questo materiale ti è fornito
da SIMRI per esclusivo uso
personale concesso dall'Autore



SIMRI
società italiana per le malattie
respiratorie infantili

XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Il respiro: scienza e terapia per la salute del bambino



Torino, 10-12 ottobre 2024

CORSI PRE CONGRESSUALI
10 Ottobre 2024

SALA MADRID

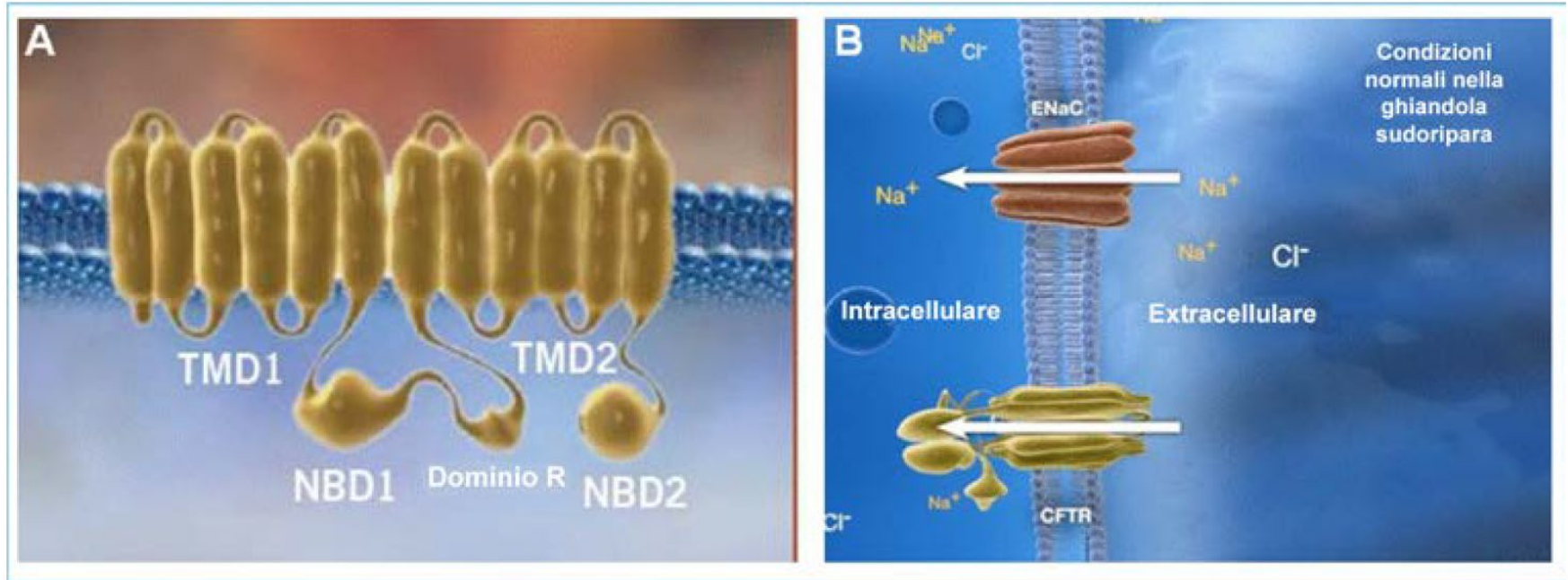
Corso 5

Viaggio nelle pneumopatie
croniche: DCP, FC e
bronchiectasie non-FC

Terapia, viaggio tra modulatori ed i loro effetti

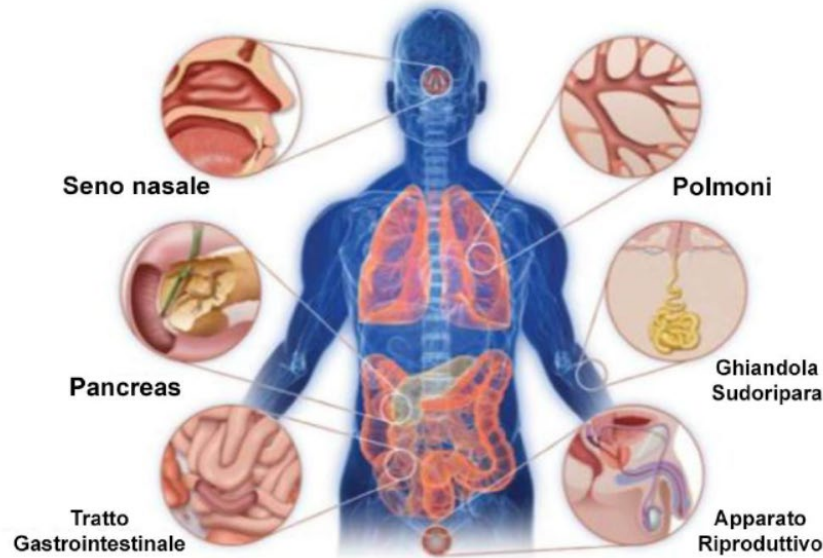
Dr.ssa Mimma Caloiero
Direttore Dipartimento Materno Infantile ASP Catanzaro
Direttore UOC Pediatria e Fibrosi Cistica

La FC è causata da alcuni difetti nella proteina regolatrice della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) derivanti da mutazioni del gene *CFTR*



Conseguenze cliniche della FC

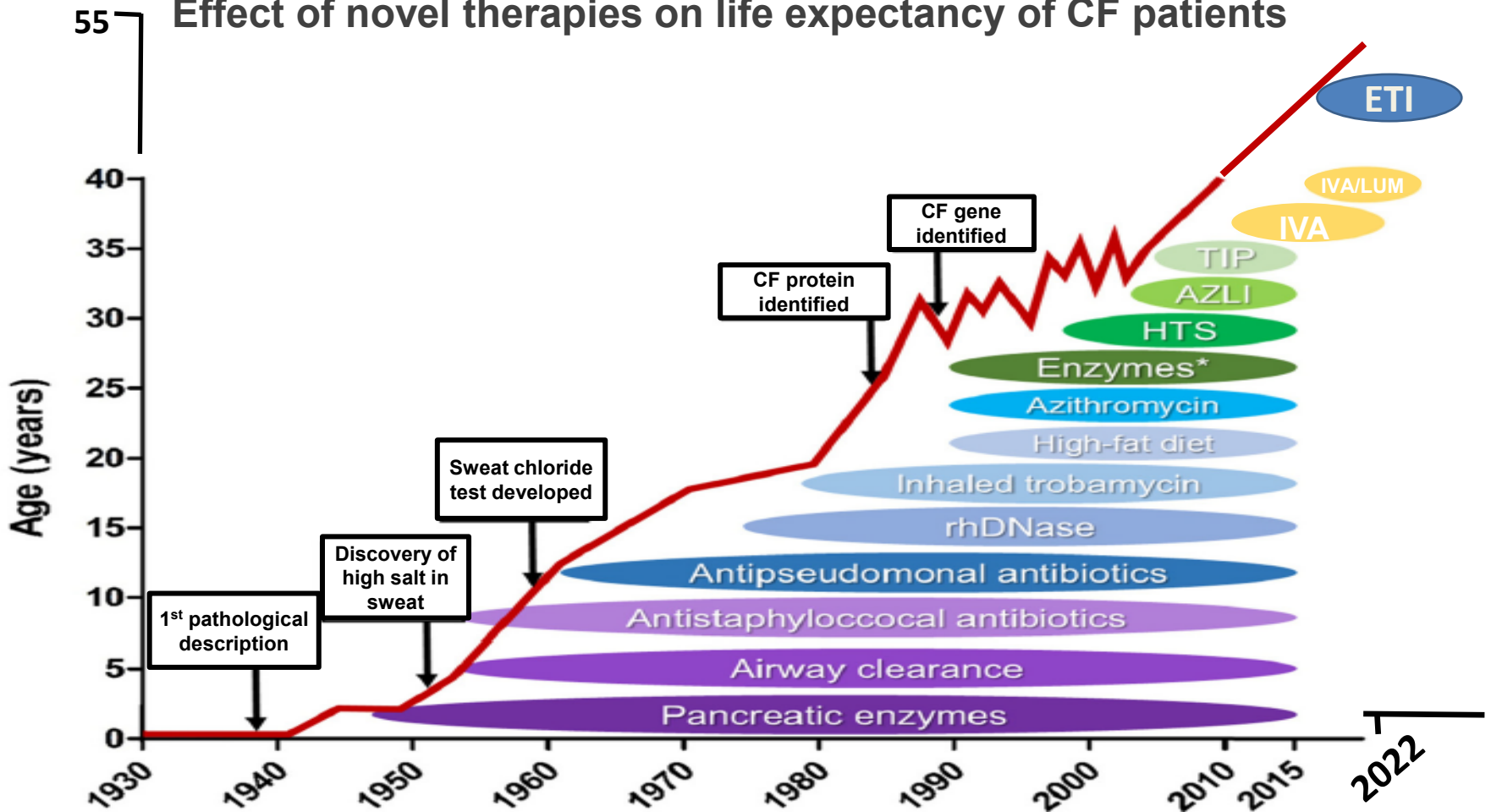
I sintomi della FC possono coinvolgere molti organi rivestiti di cellule epiteliali¹⁻³



1. Orenstein DM. Cystic Fibrosis: A Guide for Patient and Family. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. MacDonald KD et al. *Pediatr Drugs*. 2007;9(1):1-10.
3. National Institutes of Health. Cystic fibrosis. Genetics Home Reference. Sito web: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cystic-fibrosis>

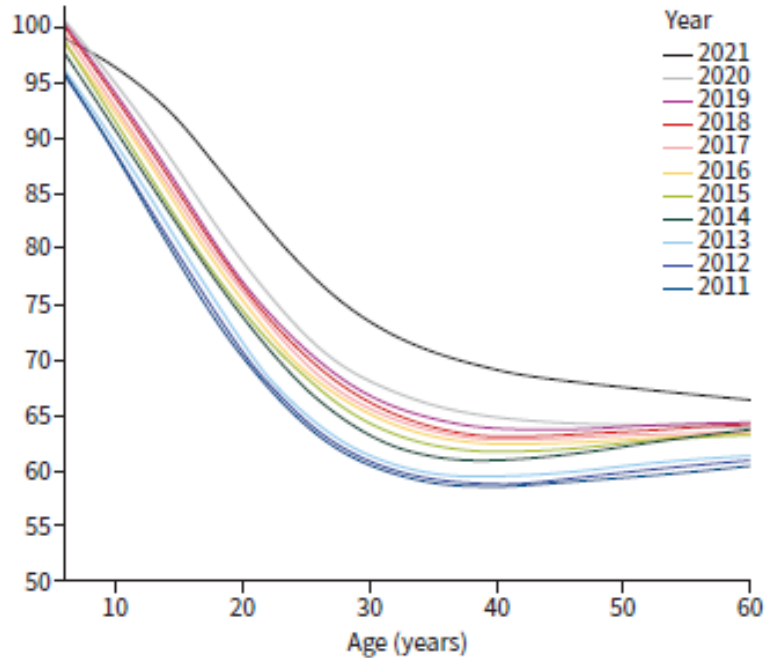
New treatment approaches have led to improvements in life expectancy

Effect of novel therapies on life expectancy of CF patients

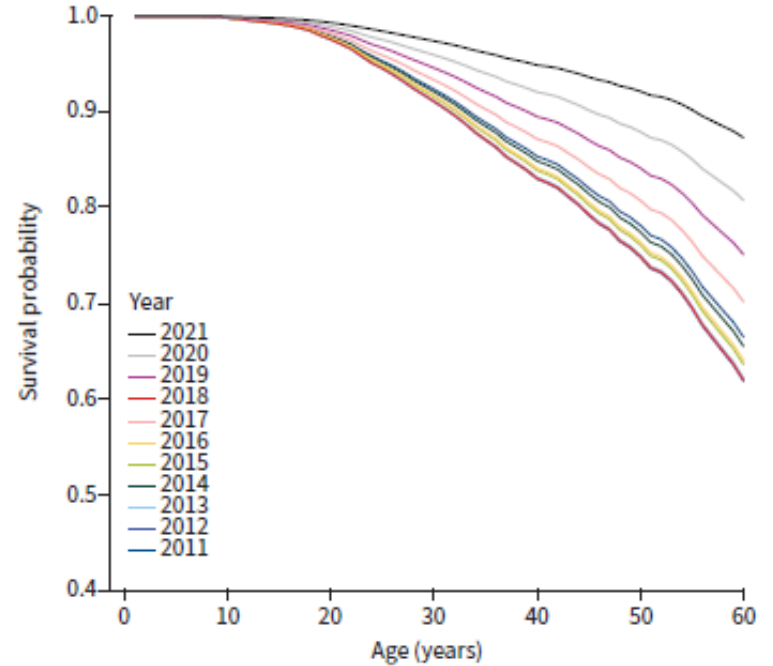


Fibrosi cistica: una patologia che sta cambiando

Incremento assoluto della funzione respiratoria



Incremento della sopravvivenza



Perchè la Fibrosi Cistica è cambiata?

- Screening neonatale e diagnosi precoce
- Nascita dei Centri FC (Legge n.548/93)
- Ricerca e nuovi Farmaci

Nutritional Trends in Cystic Fibrosis: Insights from the Italian Cystic Fibrosis Patient Registry

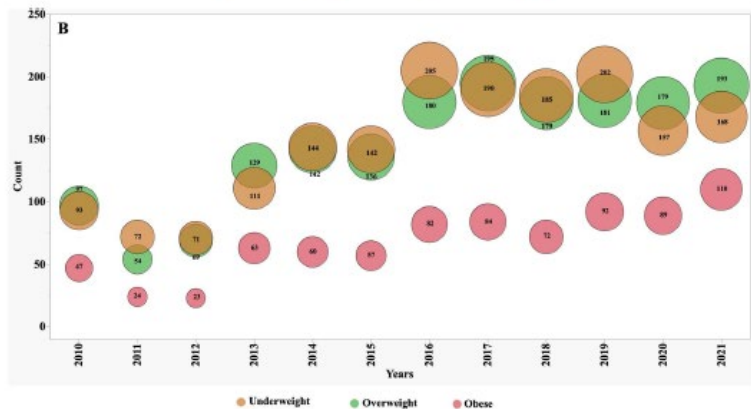
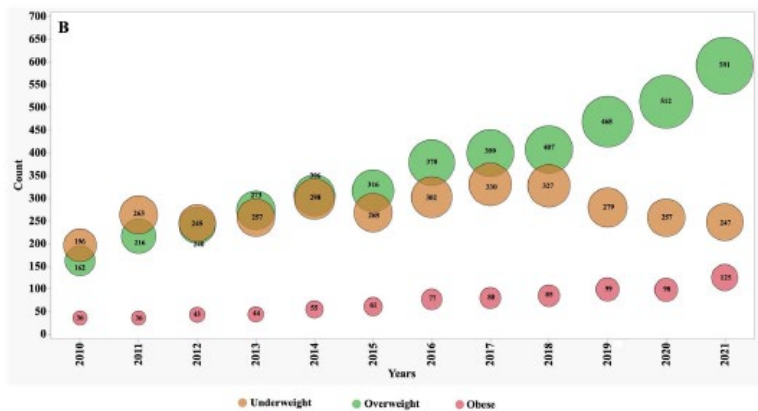
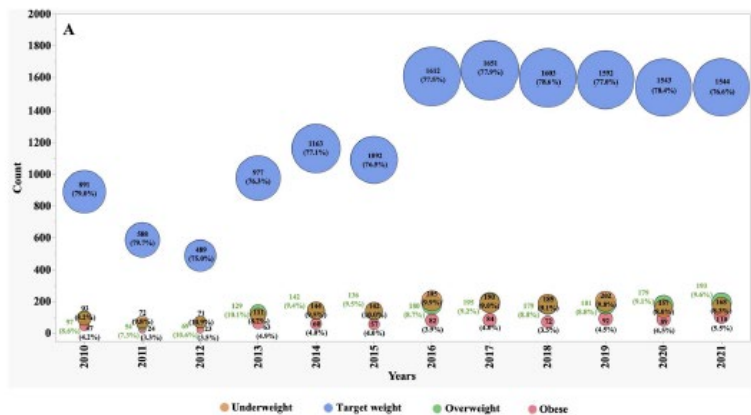
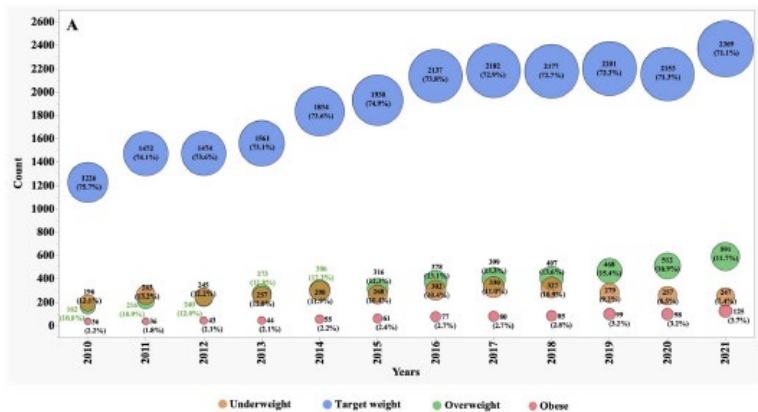
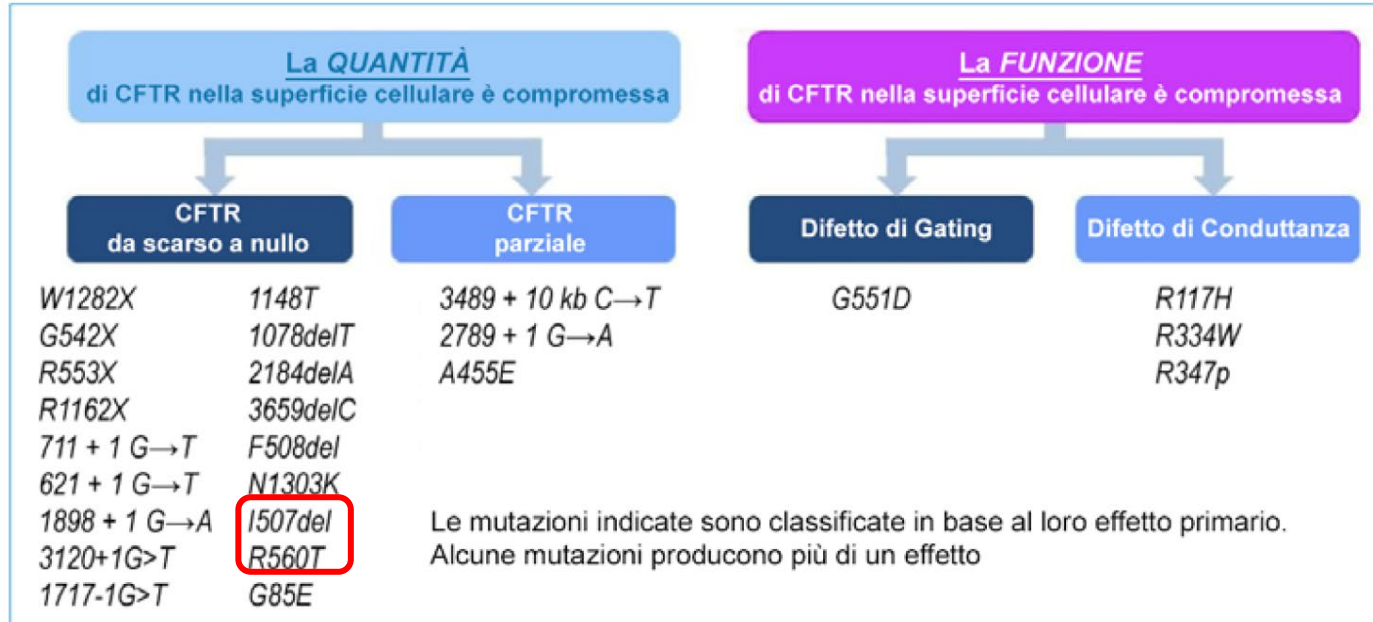


Figure 1. Distribution of weight groups of adult patients (older than 18 years) from 2010–2021: (A) all four weight groups; (B) focus on first three weight groups.

Figure 2. Distribution of weight groups in paediatric patients (2–17.9 years) from 2010–2021: (A) all four weight groups; (B) focus on first three weight groups.

Le due macrocategorie dei difetti del CFTR



Tratto da Zielenski J. *Respiration*. 2000;67(2):117-133; Watson MS, et al. *Genet Med*. 2004;6(5):387-391.

Incremento della funzione respiratoria Nei diversi «genotipi»

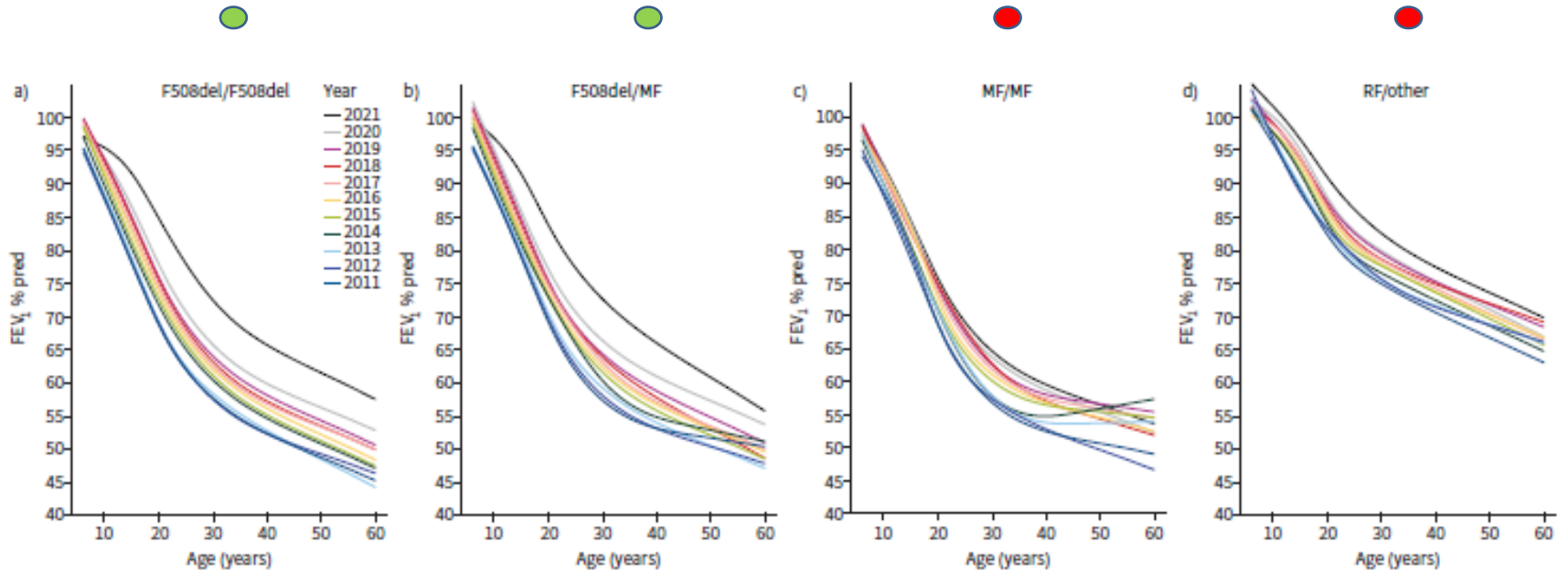
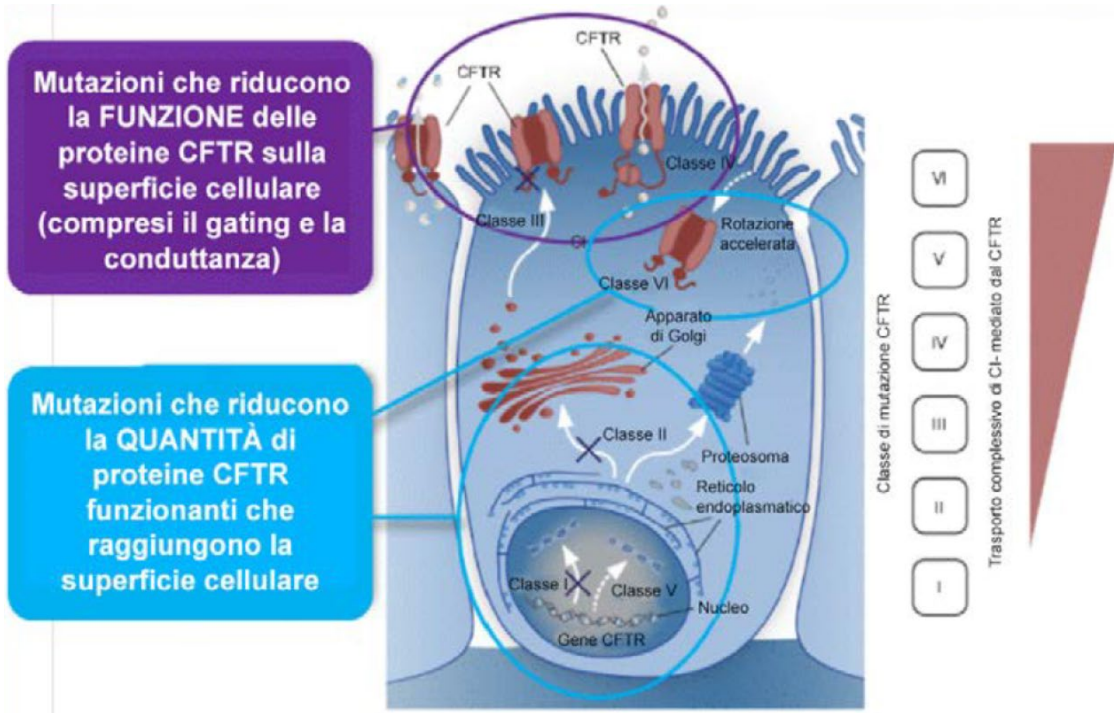
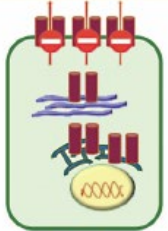
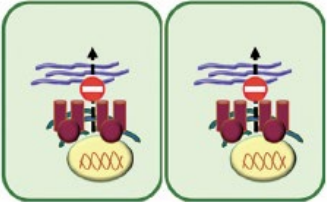
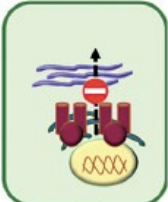
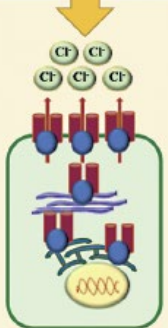
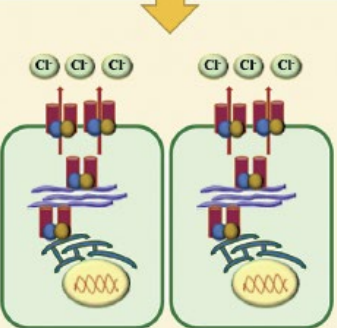
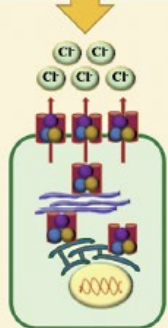


FIGURE 3 Forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) percentage predicted values in European people with cystic fibrosis according to age, year and genotype: a) F508del mutation on both alleles (F508del/F508del), b) F508del mutation on one allele and a minimal function mutation on the other allele (F508del/MF), c) two minimal function mutations (excluding F508del) (MF/MF) and d) at least one residual function mutation (RF/other).

Le mutazioni CFTR sono raggruppate in diverse classi, in base al loro effetto su sintesi, funzionalità e stabilità della proteina CFTR



I FARMACI MODULATORI DI CFTR

	Ivacaftor	Lumacaftor/ Ivacaftor	Tezacaftor/ Ivacaftor	Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor
Function	IVA : Potentiator ●	LUM : Corrector ● IVA: Potentiator ●	TEZ : Corrector ● IVA: Potentiator ●	ELX : Corrector ● TEZ : Corrector ● IVA: Potentiator ●
Without CFTR modulator(s)				
With CFTR modulator(s)	 Highly effective Modulator therapy	 Moderately effective Modulator therapy	 Highly effective Modulator therapy	

Viaggio tra i modulatori:

- ❑ Primo modulatore: Ivacaftor (K)
- ❑ Lumacaftor+ Ivacaftor (Ok)
- ❑ Tezacaftor +ivacaftor (SK)
- ❑ Rivoluzione elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor (ETI)
- ❑ Scenari futuri

Modulator	Approval (year)	Approved (ages)	Target mutations
Ivacaftor	2012	≥6 years	At least one copy of the G551D mutation
	2014	≥6 years	At least one gating (class III) mutation: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R
	2016	≥2 years	
	2019	≥1 year	
	2020	≥6 months	At least one gating (class III) mutation: G1244E, G1349D, G178R, G551D, S1251N, S1255P, S549N, S549R or G970R or at least one copy of the R117H mutation
	2021	≥4 months	
Lumacaftor + ivacaftor	2016	≥12 years	Two copies of the F508del mutation
	2018	≥6 years	2024 - ≥ 1 year
	2019	≥2 years	
Tezacaftor + ivacaftor	2020	≥12 years	Two copies of the F508del mutation or one copy of the F508del mutation AND one of the following mutations: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G→A, 3272 26A→G, 3849 + 10kbC→T.
	2021	≥6 years	
Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor	2020	≥12 years	Two copies of the F508del mutation or one copy of the F508del mutation and one minimal function mutation
	2021	≥12 years	At least one F508del mutation
	2022 2024/25	≥ 6 years ≥ 2 years	Extended to further non-F508 mutations

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

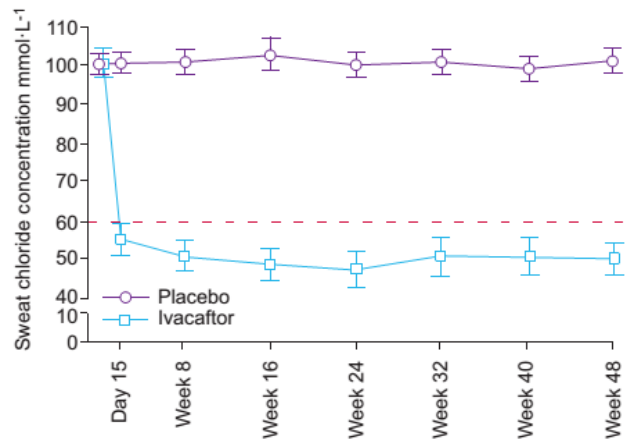
ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 3, 2011

VOL. 365 NO. 18

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

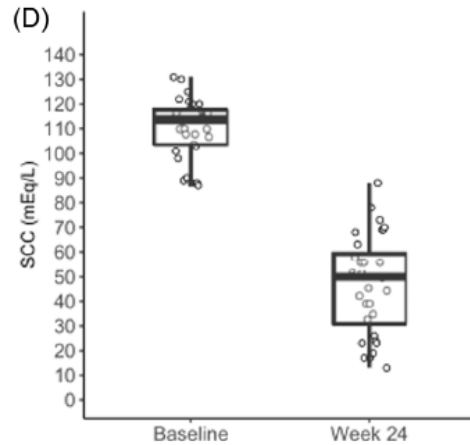
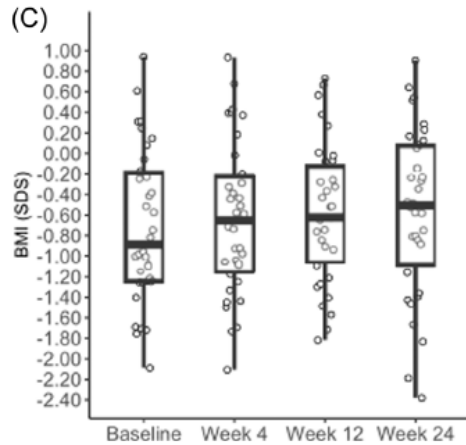
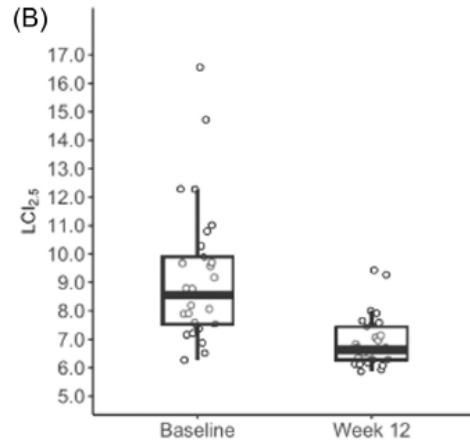
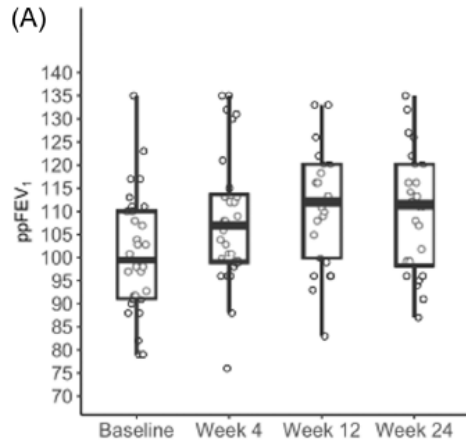
Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, Ph.D., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*



Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children aged 6-11 years with cystic fibrosis in a real-world setting

Daccò et al, Pediatric Pulmonology. 2024;1-8.

- 34 children with CF (median age: 8.3 years)
- Nessun problema di sicurezza











Safety

Ivacaftor is well tolerated.

However, especially in children below age 6 years, **increases in transaminase levels** at times up to eight times the upper limit of normal (ULN) are seen. These decrease after interruption of treatment and modest increases have also decreased without discontinuing treatment.

Cataracts during ivacaftor exposure had been reported in young animal studies, hence careful eye monitoring was done in all studies and especially in young children.

Studi Ivacaftor

- Strive  Pazienti 12+ G551 D
- Envision  Pazienti 6-11 y G551D
- Connection  Pazienti Gating
- Persist  Rollover 48 settimane
- Moss et all (R117 H)  Pazienti 18 y Poli 5
T 
- Kiwi  Pazienti 2-5 Y
- Arrival  Pazienti 4 mesi < 2 anni

Ivacaftor Indicazioni

- Ivacaftor compresse è indicato: In monoterapia per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari e superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg affetti da fibrosi cistica (FC), che hanno una mutazione R117H CFTR o una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.
- Ivacaftor granulato è indicato • In monoterapia per il trattamento di bambini di almeno 4 mesi di età e con peso corporeo da 5 kg a meno di 25 kg affetti da fibrosi cistica (FC), che hanno una mutazione R117H CFTR o una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

OK(lumacaftor-ivacaftor) e SK (tezacaftor +ivacaftor) Allargano gli orizzonti del Trattamento e cambiano le aspettative dei pazienti.

- ❑ In questo caso abbiamo delle associazioni: Un correttore più un potenziatore
- ❑ Si possono trattare pazienti con una mutazione che determina un fenotipo molto grave di Malattia più frequente delle gating in omozigosi (Ok)e (SK) oppure In eterozigosi con mutazioni definite di Residual Function (SK).
- ❑ I pazienti trattati con Ok e SK sono diverse centinaia e sebbene gli effetti non sono eclatanti come con il lumacaftor rappresentano una speranza per i pazienti.

Studi RCT Lumacaftor+Ivacaftor

- Traffic and Trasport (2015) **Pazienti 12+ Omozigoti F508del**
- Progress Roll-over Traffic and Trasport 96 Settimane
- Ratjen et All **Pazienti 6-11**
- Roll Over Ratjen 96 settimane
- Sawicky Luma-Iva **2-5 anni**
- Roll-over Luma-iva 2-5 96 settimane
- VX16-809-122 Study Group **Pazienti 1-2 anni**

Indicazioni Luma-Iva Compresse e Granulato

- Luma-Iva compresse è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni omozigoti per la mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)
- Luma -Iva granulato e' indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 1 anno e inferiore a 6 omozigotiper la mutazione F508del nel gene regolatore della conduttanzatransmembrana della fibrosi cistica (CFTR)

Studi Teza- Ivacaftor

- Evolve **Pazienti 12+ Omozigoti F508del**
- Espand **Pazienti 12+ Eterozigoti F508del + RF**
- Extend Roll-over 96 Settimane
- Sawicky Teza-Ivacaftor **6-11 Anni**
- Roll-over Teza- Iva 6-11 anni

Indicazioni Terapeutiche

SK è indicato in un regime di associazione a ivacaftor compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 6 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T

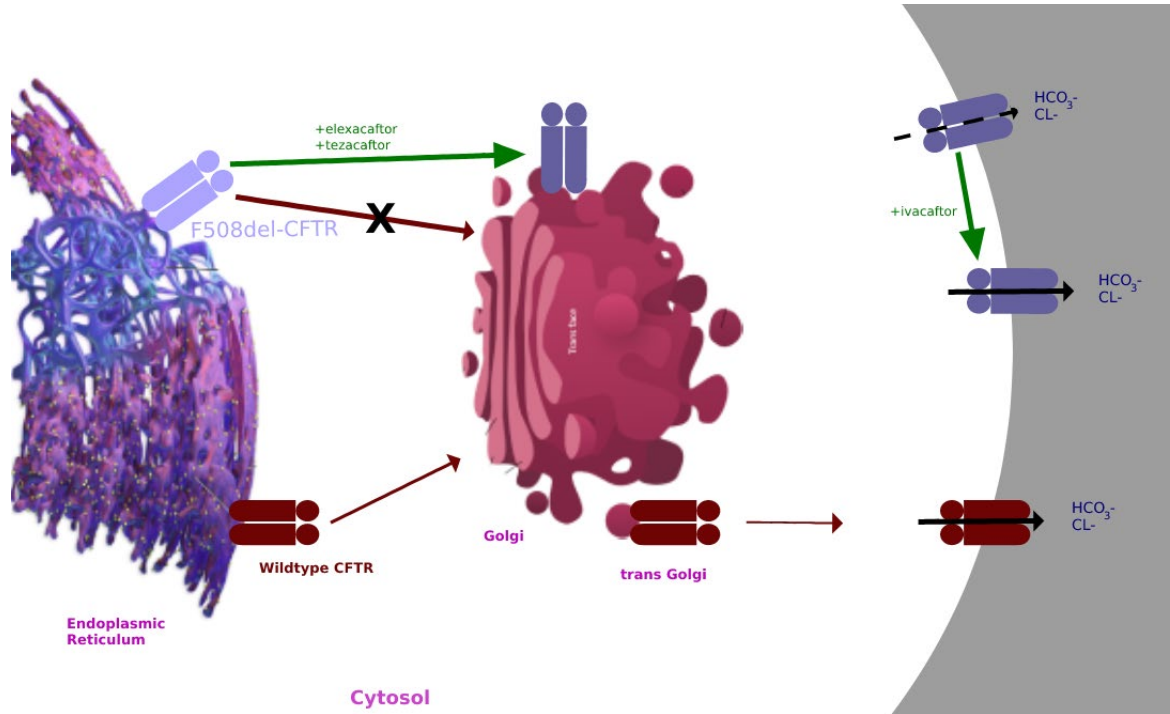
Safety

Treatments were well tolerated.

The advantages of tezacaftor over lumacaftor are absence of interference with ivacaftor metabolism (hence lower ivacaftor dose regimen) and no occurrence of dyspnea as a side effect.

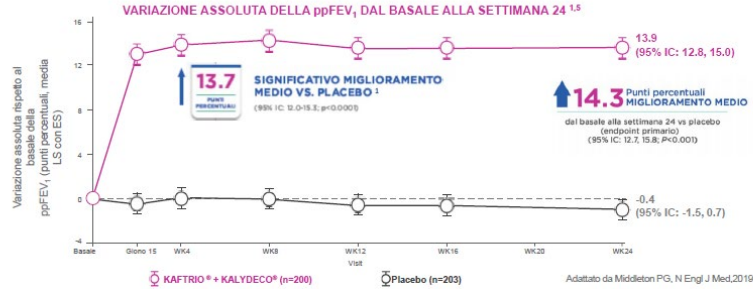
No new adverse events for tezacaftor as compared with lumacaftor were seen.

ETI Meccanismo d'azione



Dati di efficacia F/MF

AURORA F/MF: Miglioramento significativo nella funzionalità polmonare alla settimana 4 vs. placebo, mantenuto fino alla settimana 24^{1,5}

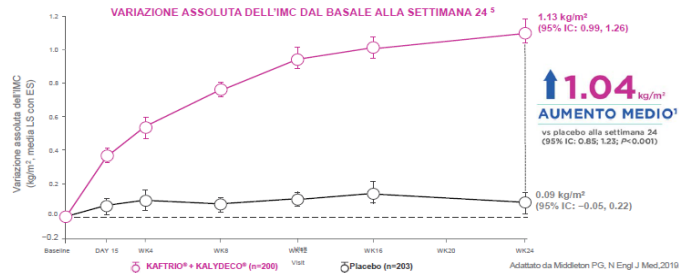


ENDPOINT SECONDARIO PRINCIPALE: Variazione assoluta della ppFEV₁ dal basale alla settimana 4⁵

- Significativo miglioramento medio vs. placebo della ppFEV₁, 13,7 (95% IC: 12,0-15,3; p<0,0001)⁵
- Miglioramenti medi della ppFEV₁, sono stati osservati indipendentemente da età, ppFEV₁ al basale, regione geografica e sesso⁵
- La ppFEV₁ media al basale era di 61,6 per i pazienti del gruppo KAFTRIO® + KALYDECO® e di 61,3 per i pazienti del gruppo placebo⁴

- 1) Kaftrio® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
 5) Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-1819.

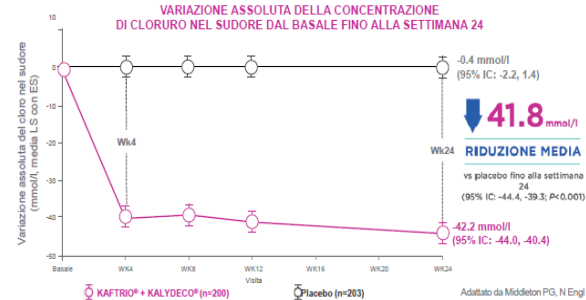
AURORA F/MF dati di efficacia: IMC⁵



• L'IMC medio al basale era di 21,49 ± 3,07 kg/m² per i pazienti del gruppo KAFTRIO® + KALYDECO® e 21,31 ± 3,14 kg/m² per i pazienti del gruppo placebo⁵

- 5) Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-1819.

AURORA F/MF: Riduzione significativa del cloro nel sudore fino alla settimana 24, a partire dalla settimana 4, vs. placebo⁵



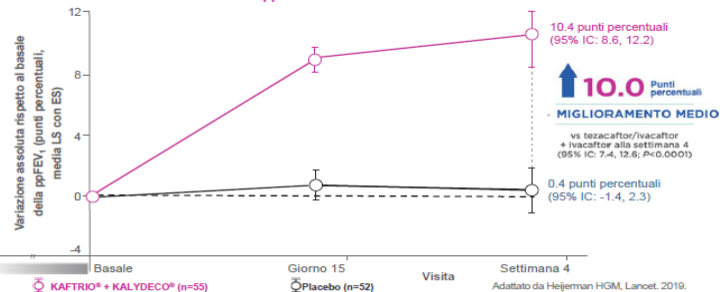
• La concentrazione media di cloro nel sudore al basale era di 102,3 ± 11,9 mmol/l per i pazienti del gruppo KAFTRIO® + KALYDECO® e 102,9 ± 9,8 mmol/l per i pazienti del gruppo placebo⁵

- 5) Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-1819.

Dati di efficacia nel gruppo di pazienti omozigoti F/F

AURORA F/F : Miglioramenti significativi nella funzione polmonare vs tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor⁶

VARIAZIONE ASSOLUTA NEL ppFEV1 DAL BASALE ALLA SETTIMANA 4

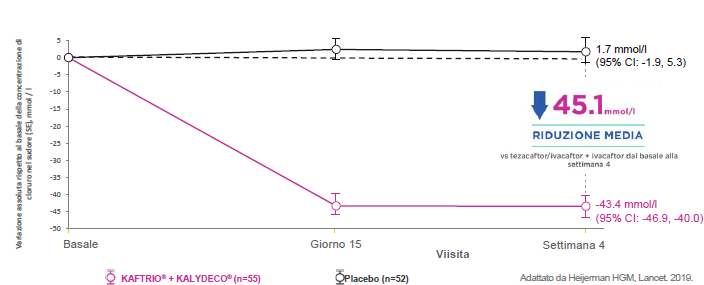


Tutti i pazienti hanno avuto un trattamento run-in con tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor per 4 settimane. Al basale, i pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi di trattamento.

- La ppFEV₁ media al basale era di 61,6 per i pazienti del gruppo KAFTRIO® + KALYDECO® e 60,2 per i pazienti del gruppo tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

AURORA F/F dati di efficacia: cloruro nel sudore⁶

RIDUZIONE MEDIA DELLA CONCENTRAZIONE ASSOLUTA DEL CLORURO NEL SUDORE ALLA SETTIMANA 4



- La concentrazione di cloruro nel sudore al basale è stata di 91,4 mmol/l per i pazienti del gruppo KAFTRIO® + KALYDECO® e 90,0 mmol/l per i pazienti del gruppo tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

⁶ Hejerman HG, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).

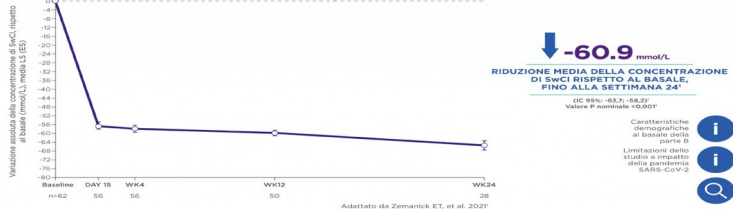
⁶ Hejerman HG, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).

Efficacia confermata anche per i Pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni

Riduzione della concentrazione di cloruro nel sudore (SwCl), rispetto al basale, osservato fino alla settimana 24, in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con genotipi *F/F* o *F/MF*¹

ENDPOINT SECONDARIO (PARTE B)¹

VARIAZIONE ASSOLUTA DELLA CONCENTRAZIONE DI SWCL, RISPETTO AL BASALE, FINO ALLA SETTIMANA 24

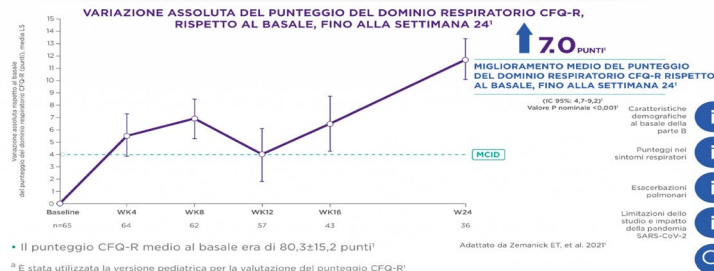


• La concentrazione SwCl media al basale era di 102,2±9,1 mmol/L¹

Miglioramento del punteggio del dominio respiratorio CFQ-R³, rispetto al basale, osservato fino alla settimana 24, in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con genotipi *F/F* o *F/MF*¹

ENDPOINT SECONDARIO (PARTE B)¹

Sono stati osservati rapidi e costanti miglioramenti dei punteggi del dominio respiratorio del CFQ-R¹



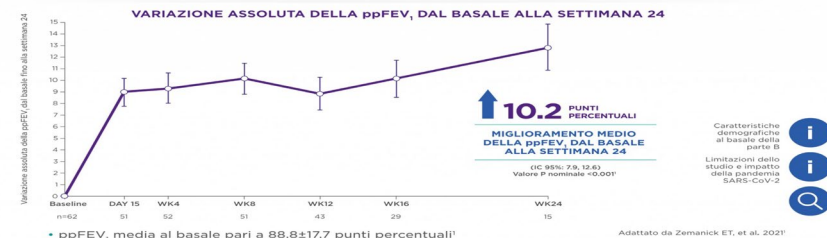
• Il punteggio CFQ-R medio al basale era di 80,3±15,2 punti¹

³ È stata utilizzata la versione pediatrica per la valutazione del punteggio CFQ-R¹

Miglioramento della funzionalità polmonare, rispetto al basale, osservato fino alla settimana 24, in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con genotipi *F/F* o *F/MF*¹

ENDPOINT SECONDARIO (PARTE B)¹

I pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con genotipi *F/F* o *F/MF* hanno manifestato miglioramenti nella funzionalità polmonare dopo circa 2 settimane di trattamento con KAFTRIO[®] + KALYDECO[®]

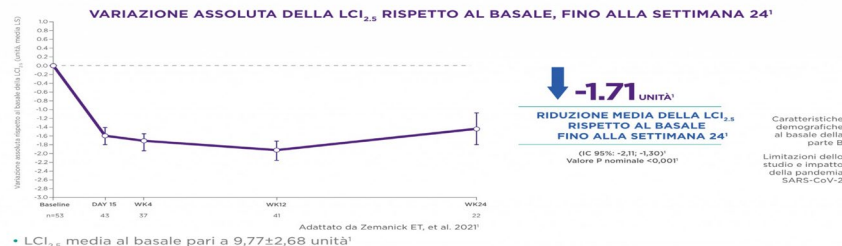


• ppFEV1, media al basale pari a 88,8±17,7 punti percentuali¹

Miglioramento della funzionalità polmonare, rispetto al basale, osservato fino alla settimana 24, in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni con genotipi *F/F* o *F/MF*¹

ENDPOINT SECONDARIO (PARTE B)¹

• Dopo circa 2 settimane di trattamento con KAFTRIO[®] + KALYDECO[®] sono stati osservati anche miglioramenti della clearance polmonare (LCI_{2,5})¹
 • La LCI_{2,5} misura la disomogeneità della ventilazione e può essere più sensibile della spirometria nel rilevare i cambiamenti della funzionalità polmonare durante l'infanzia¹



• LCI_{2,5} media al basale pari a 9,77±2,68 unità¹

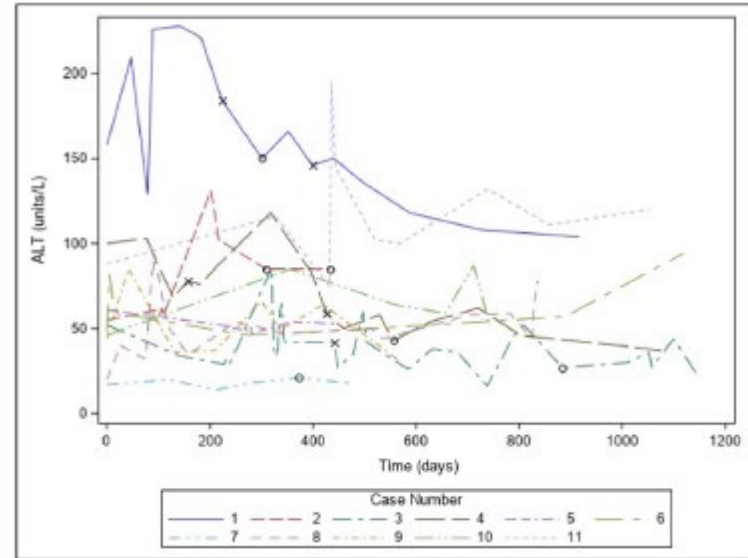
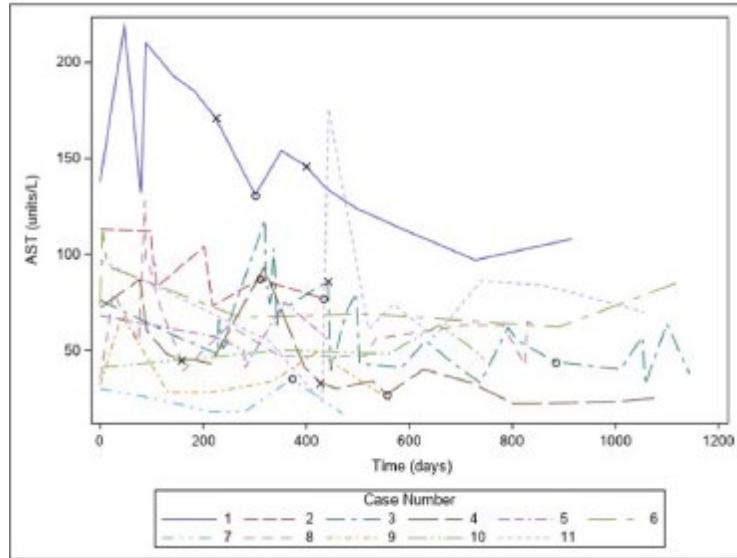
Studi RCT ETI

- VX17-445-102 Study Group (Middleton et al NEJ 2019) Pz eterozigoti F/MF 12+
- VX17-445-103 Trial Group (Heijerman et al The Lancet 2019) Pz Omozigoti F/F 12+
- VX18-445-104 Study Group (Barry et al NEJ M 2021) Pz eterozigoti F/G o F/RF
- VX18-445-106 Study Group Pz con almeno un F508Del
(Zemanick et al Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021)
- VX19-445-116 Study Group Pz eterozigoti F/MF 6-11 anni
(Mall et al Am. J. Respir. Crit. Care Med 2022)

Ellexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor use in Pediatric Cystic Fibrosis Patients with Advanced Liver Disease[☆]

Journal of Cystic Fibrosis xxx (xxxx) xxx

Hannah E Protich^{a,*}, Jean P Molleston^b, Molly Bozic^b, Rebecca S Pettit^a



- Eleven PwCF and advanced CFLD were treated with ETI; **six started a reduced dose regimen.**
- **No patient required treatment interruption** and four patients received dose changes related to increase in transaminase and/or bilirubin elevations. Mean (SD) **change in ppFEV1** from prior to ETI to highest value during therapy was **14.27 % (4.25)** ($p = 0.007$).
- When evaluating the group as whole, **AST decreased from baseline to last reported -15.18 (23.23) units/L** ($p = 0.054$) **and ALT slightly increased 0.73 (39.13) units/L** ($p = 0.96$). **Bilirubin increased minimally overall for patients with mean change from baseline of 0.83 (1.33) mg/dL [range $-0.5-3$]** ($p = 0.17$).
- **No patient experienced decompensation of CFLD.**



Estensione di indicazione

A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA responsive CFTR Mutation

Castellani C. et al, J Cyst Fibros 2024, S123

E' pensabile un uso preventivo dei modulatori di CFTR?

A case report of CFTR modulator administration via carrier mother to treat meconium ileus in a F508del homozygous fetus

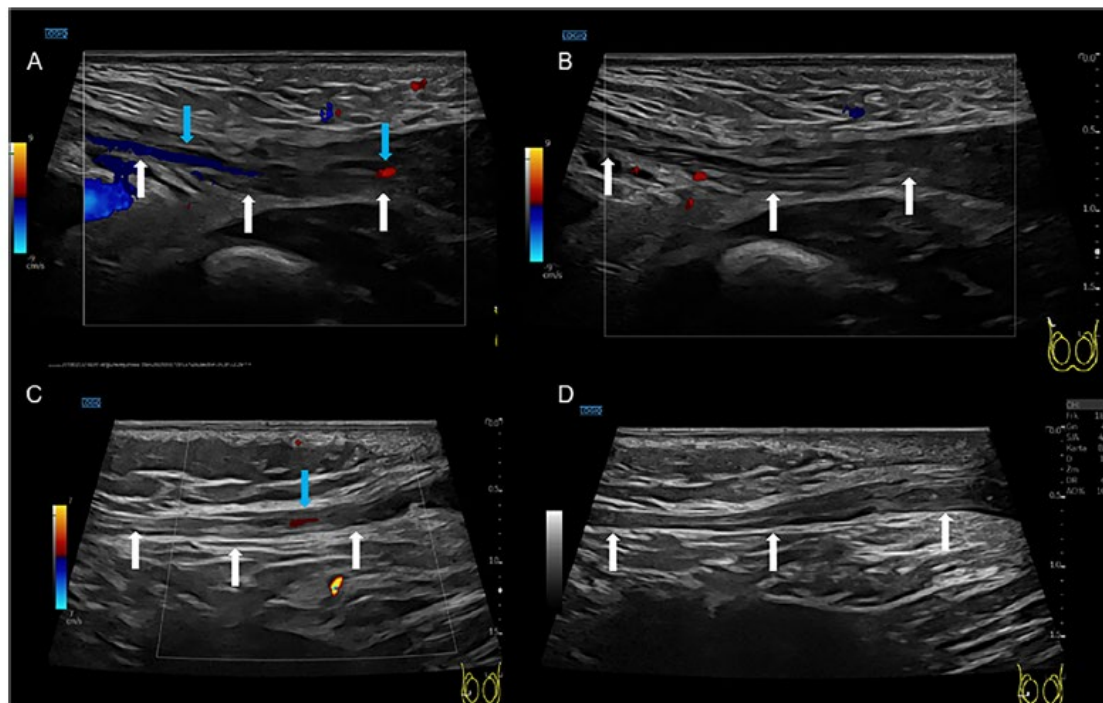
[Sylvia Szentpetery](#)  , [Kimberly Foil](#), [Sara Hendrix](#), [Sue Gray](#), [Christina Mingora](#),
[Barbara Head](#), [Donna Johnson](#), [Patrick A. Flume](#)

- In utero exposure to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor appeared to resolve meconium ileus in a F508del homozygous fetus.
- Postnatal pancreatic function was preserved in the breastfed infant with continued maternal elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor administration.

Case Report

Clinical outcomes of two infants with cystic fibrosis, including presence of the vas deferens, born to a woman with cystic fibrosis taking CFTR modulators during both pregnancies

Aleksandra Kowalik^{a,*}, Emma Roberts^a, Anna Hedborg Harris^a, Marie Sund^b, Sara Wird^b, Ola Kvist^{b,c}, Lena Hjelte^a



Attenzione fortemente incentrata sulla sicurezza!

Reported Adverse Events in a Multicenter Cohort of Patients Ages 6-18 Years with Cystic Fibrosis and at Least one F508del Allele Receiving Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

V. Terlizzi   • C. Fevola • S. Presti • ... G. Taccetti • P. Bonomi • D. Salvatore • [Show all authors](#)

Published: June 27, 2024 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.114176>

- Among 608 patients on ETI, 109 (17.9%) reported at least one AE.
- The majority (N=85, 77.9%) were temporary, with a median duration of 11 days
- Only 7 (1.1%) patients permanently discontinued treatment
- The most common AEs leading to discontinuation were transaminase elevations (temporary 14.1%, persistent 25.9%) and urticaria (temporary 41.2%, persistent 7.4%). CPK elevation was uncommon. No significant differences in AEs were observed based on sex, age groups (6-11 vs. 12-18 years), or genotype.

OBIETTIVI ED EFFETTI DELLE TERAPIE CON MODULATORI DI CFTR

Peculiarità della età pediatrica

Prevenzione o differimento della progressione della patologia:

- Prevenzione del danno anatomico bronchiale (bronchiectasie)
- Mancata o tardiva colonizzazione da germi patogeni (per es. *Pseudomonas aeruginosa*)
- Tardiva comparsa della insufficienza pancreatica (?) e crescita/nutrizione normali
- Minore incidenza del diabete FC – correlato e altre complicanze

Sorveglianza su problematiche emergenti

- Attenzione al fegato
- Effetti sul comportamento e sulla salute mentale (ideazione suicidaria in adolescenti)
- Sorveglianza oculistica nei più piccoli

Established effects

- Improved quality of life

- Improved sino-nasal symptoms, imaging and endoscopic findings

- Improved respiratory symptoms
- Improved lung function
- Reduced pulmonary exacerbations
- Limited effects on established chronic lung infections
- Decreased number of lung transplantations

- Weight gain
- Persistence of exocrine pancreas insufficiency in adolescents and adults
- Persistence of established diabetes

Reduced sweat chloride concentration

Improved female fertility
No effect on male infertility

Adverse effects

- Obesity, overweight, dyslipidemia
- Hypertension
- Elevation of liver function tests

Unknown/uncertain effects

Increased anxiety and depression ?

- Reduced incidence of chronic lung infections ?
- Reduction in airway mucus clearance therapies and/or inhaled/systemic antibiotics ?

Improvement in bone mineralization / osteoporosis ?

Improvement in CF related liver disease ?

- Reversal of exocrine pancreatic insufficiency (suggested in infants) ?
- Decreased episodes of acute pancreatitis in pancreatic sufficient pwCF ?
- Reduced incidence of CF related diabetes ?

Reduced risk of gastrointestinal cancer ?

Use during pregnancy and breastfeeding ?

Adverse effects

- Long-term safety in younger children ?
- Acute pancreatitis in pancreatic insufficient pwCF ?



- Farmacovigilanza
- Nuovi effetti collaterali (per es. aspetti comportamentali, tono dell'umore ecc.)
- Riduzione del carico terapeutico e attento monitoraggio delle conseguenze di tale approccio (fkt e aerosol terapie si/no in asintomatici?)
- Comunicazione di cosa? (malattia «grave», malattia «seria», malattia «curabile», malattia «quasi guaribile»; per una prossima gravidanza cosa consigliare?)

... senza dimenticare quello che sappiamo fare per chi NON ha accesso ai nuovi farmaci (30% dei pazienti italiani!), per chi NON li tollera, per chi NON risponde al trattamento.

- Accesso al trapianto più semplice per minore richiesta

Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening

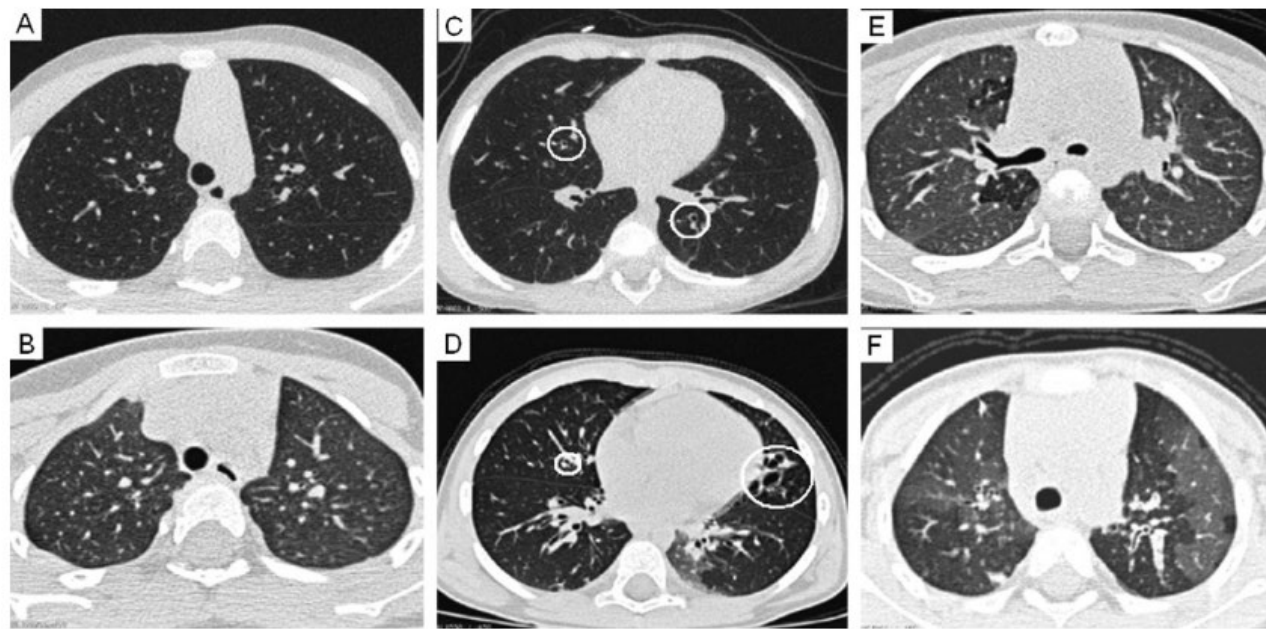
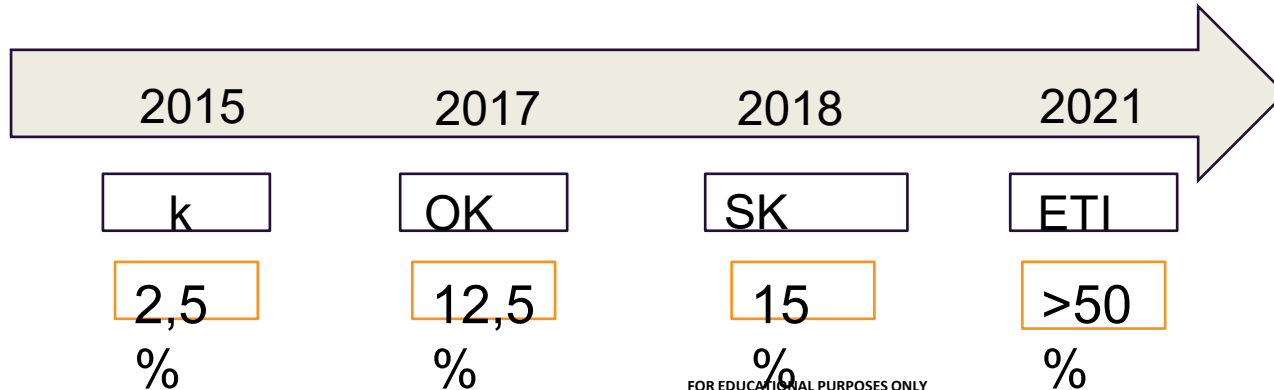


Figure 2. Representative images of CT scans showing normal inspiratory, **A** and expiratory scan, **B**; bronchiectasis (indicated by white circles) with an extent of 1 in both the right and left lung **C**, and extent of 1 in the right lung and extent of 2 in the left lung, **B**; and air trapping with an extent of 1 in the right and not present in the left lung **E**, and an extent of 1 in the right lung and extent of 2 in the left lung, **F**. Images **A**, **C**, and **D** were obtained at full inspiration, and images **B**, **E**, and **F** were obtained at end-expiration.

Ricostruiamo la storia dei Modulatori in Italia

- Ivacaftor (età ≥ 4 mesi)
- Lumacaftor-ivacaftor (età ≥ 1 anno)
- Tezacaftor-lumacaftor (età ≥ 6 anni)
- Elexacaftor- tezacaftor-lumacaftor (età ≥ 6 anni)



Scenari Futuri Modulatori

- Estensione di indicazione per mutazioni Non F responsive (2025)
- Indicazione per i bambini di età comprese tra i 2-5 anni (2025)
- Utilizzo in gravidanza ?!
- Linee di ricerca in via di sviluppo (RNA)

Conclusioni

La fibrosi cistica sebbene mutata resta una malattia complessa in età pediatrica.

HEMT (Highly effective modulator therapy) ritarderà l'insorgenza della malattia nei bambini, ma porta a nuove sfide in una crescente popolazione adulta che invecchia.

Grazie



Centro Regionale
Fibrosi Cistica
Calabria

