

**TERAPIA MUCOLITICA  
NELLA FC NELL'ERA  
DEI MODULATORI:  
*una storia che continua?***

**NAPOLI, 21 OTTOBRE 2021**

# **Terapia mucolitica nella FC nell'era dei modulatori: una storia che continua?**

***Prof.ssa Valeria Raia***

***Dr. Mirco Ros***

# Indicazione del Dornase alfa raccomandato per:

- Miglioramento della funzionalità respiratoria
- Riduzione delle esacerbazioni polmonari

# Terapia con Dornase alfa in fibrosi cistica

19/74 trials (n=2565 partecipanti): durata dei trials da 6 gg a 3 aa

15 trials (n=2447)

Dornase alfa vs placebo o  
no Dornase alfa

- ▲ FEV1 a 1,3,6 m e 2 aa
- Qualità della vita: basso livello di evidenza
- Riduzione esacerbazioni polmonari: basso livello di evidenza
- Costi di cura rispetto alle terapie standard: non conclusivo

2 trials (n=32)

Dornase alfa vs HS

- ▲ FEV1
- Riduzione esacerbazioni polmonari: basso livello di evidenza

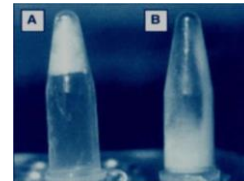
1 trial (N= 48)

daily/alternate Dornase  
alfa vs placebo o no  
Dornase alfa

- ▲ FEV1 a 1,3,6 m e 2 aa
- Qualità della vita: basso livello di evidenza
- Riduzione esacerbazioni polmonari: basso livello di evidenza

1 trial Dornase alfa vs  
mannitol (n=38)

- FEV1: no differenza
- Migliore qualità della vita



## QUALCHE DATO DAI REGISTRI INTERNAZIONALI...

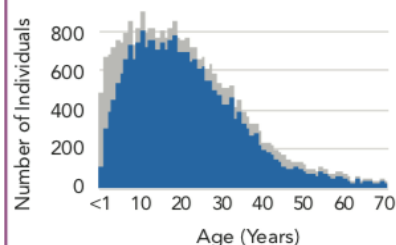
2019

# PATIENT REGISTRY ANNUAL DATA REPORT

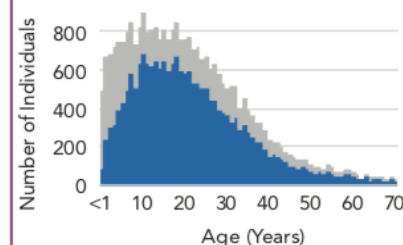


Pulmonary Therapies <sup>d</sup>					
Dornase alfa (≥6 years) (%)	74.0	84.6	89.8	92.0	92.4
Inhaled tobramycin (PA+ and ≥6 years) (%) <sup>j</sup>	68.8	71.4	69.8	70.2	68.2
Inhaled aztreonam (PA+ and ≥6 years) (%)	-	4.0	42.4	43.3	43.5
Azithromycin (PA+ and ≥6 years) (%) <sup>k</sup>	49.3	67.8	68.0	64.3	64.3
Hypertonic saline (≥6 years) (%)	-	48.3	65.8	73.6	74.6
Oxygen (%) <sup>l</sup>	5.9	11.0	11.3	10.8	10.9
Non-invasive ventilation (%)	-	2.2	2.9	3.2	3.1

## Dornase Alfa



## Hypertonic Saline



## Pulmonary Therapies Recommended for Chronic Use, by Center

	0	50	100	Median	Min	Max
Dornase Alfa Prescription in Individuals 6 Years and Older				90.7	73.7	100.0

# Cystic Fibrosis strength in numbers

UK Cystic Fibrosis Registry  
Annual Data Report 2019

Published August 2020

## 1.30 DNase

	2009		2014		2019	
Age; years	Total patients	Patients on DNase; n (%)	Total patients	Patients on DNase; n (%)	Total patients	Patients on DNase; n (%)
0-3	801	55 (6.9)	963	114 (11.8)	803	155 (19.3)
4-7	742	152 (20.5)	1044	415 (39.8)	1075	584 (54.3)
8-11	838	332 (39.6)	906	558 (61.6)	1105	858 (77.6)
12-15	931	449 (48.2)	927	648 (69.9)	983	841 (85.6)
16-19	877	441 (50.3)	1020	701 (68.7)	810	682 (84.2)
20-23	861	410 (47.6)	1002	632 (63.1)	996	795 (79.8)
24-27	690	345 (50.0)	932	609 (65.3)	902	684 (75.8)
28-31	502	226 (45.0)	728	447 (61.4)	852	615 (72.2)
32-35	325	127 (39.1)	589	355 (60.3)	696	477 (68.7)
36-39	276	102 (37.0)	361	186 (51.5)	564	376 (66.7)
40-43	209	75 (35.9)	309	150 (48.5)	379	235 (62.0)
44-47	145	61 (42.1)	231	114 (49.4)	257	145 (56.6)
48-51	88	34 (38.6)	179	94 (52.5)	229	133 (58.1)
52-55	36	12 (33.3)	96	47 (49.0)	164	84 (51.2)
56-59	23	6 (26.1)	55	27 (49.1)	110	62 (56.4)
60+	33	6 (18.2)	90	46 (51.1)	145	75 (51.7)
<16 years	3312	988 (29.8)	3840	1735 (45.2)	3966	2438 (61.5)
≥16 years	4065	1845 (45.4)	5592	3408 (60.9)	6104	4363 (71.5)
<18 years	3752	1198 (31.9)	4328	2078 (48.0)	4360	2770 (63.5)
≥18 years	3625	1635 (45.1)	5104	3065 (60.1)	5710	4031 (70.6)
Overall	7377	2833 (38.4)	9432	5143 (54.5)	10070	6801 (67.6)



# Qualche dato dal RIFC...

**Il tasso di impiego di Dornase alfa negli ultimi 8 anni è aumentato linearmente fino ad arrivare al 33,5% per l'anno 2017**



**\*Prevalenza utilizzo Dornase alfa per fasce di età e per anno**

Anni	Fasce di età								Totale
	<1 anno	1-2	3-4	5-9	10-17	18-25	25-35	≥35	
2010	3,6	5,1	4,7	17,2	31,6	34,5	31,7	28,0	26,1
2011	4,2	6,2	11,2	21,3	31,5	35,9	32,9	26,9	27,6
2012	4,0	8,6	14,9	21,3	33,6	38,9	36,5	28,9	29,8
2013	14,3	5,5	18,4	22,1	33,0	42,1	38,0	29,8	31,3
2014	1,9	9,5	11,6	25,6	32,2	43,9	40,2	29,3	32,0
2015	1,2	8,8	8,5	25,6	33,0	41,0	38,2	26,8	30,1
2016	4,8	6,0	10,6	25,0	36,2	42,5	40,7	28,3	31,8
2017	6,9	8,0	13,5	25,5	39,1	45,1	41,7	29,6	33,5

\*La prevalenza è calcolata sui pazienti per i quali la variabile dell'utilizzo di Dornase alfa durante l'anno di follow-up non è missing

# Nuove terapie e fibrosi cistica

Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, *et al.*; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the ellexacaftor 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;394:1940–1948.

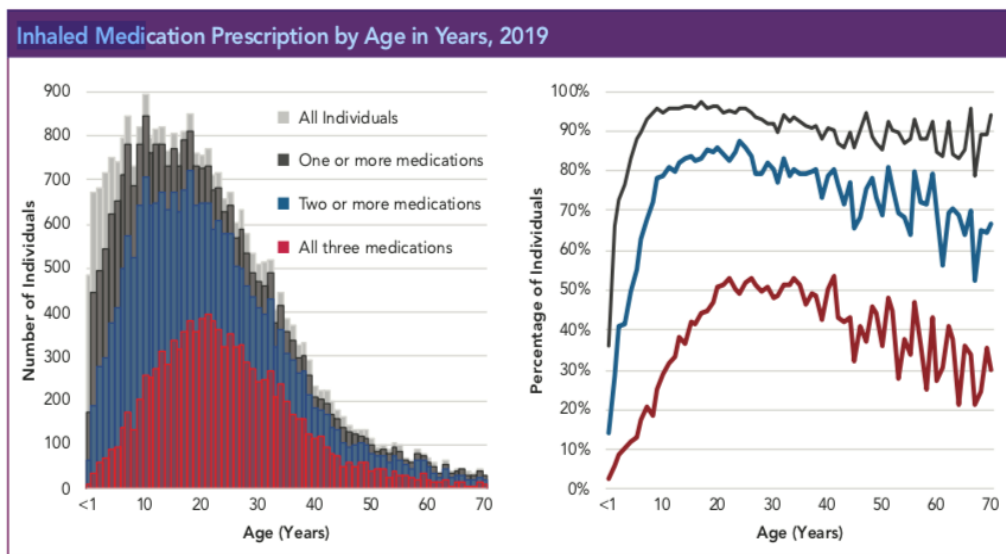
Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, *et al.*; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019;381: 1809–1819.

Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1193–1208.





# Possono essere discontinue le terapie croniche in presenza della triplice terapia con modulatori negli standard di cura?



*Inhaled medication includes dornase alfa, hypertonic saline, and inhaled antibiotics. Inhaled antibiotics includes the use of tobramycin (or other aminoglycosides), aztreonam, or colistin.*

## WS12.5

**Use of chronic maintenance therapies for cystic fibrosis in patients on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor at a single centre**

A. Toporek<sup>1</sup>, K. Riekert<sup>1</sup>, C. Merlo<sup>1</sup>, N. West<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Johns Hopkins University, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Baltimore, United States*

- 76 pazienti in terapia con ETI, età media 37.9 aa, 59% femmine
- 48 di questi riportavano prima di ETI di fare terapia aerosolica e fisioterapia 3-5 volte settimana
- 50 di questi 76 riportano di aver ridotto dopo ETI le terapia a meno di 1 giorno a settimana

La riduzione era più probabile in chi aveva avuto un aumento  $\geq 5\%$  di FEV1 pred.

*Journal Cystic Fibrosis Vol 20, Suppl 1 June 2021*



# CLINICAL STUDY DESIGN

AnnalsATS August 2021; 18(8)

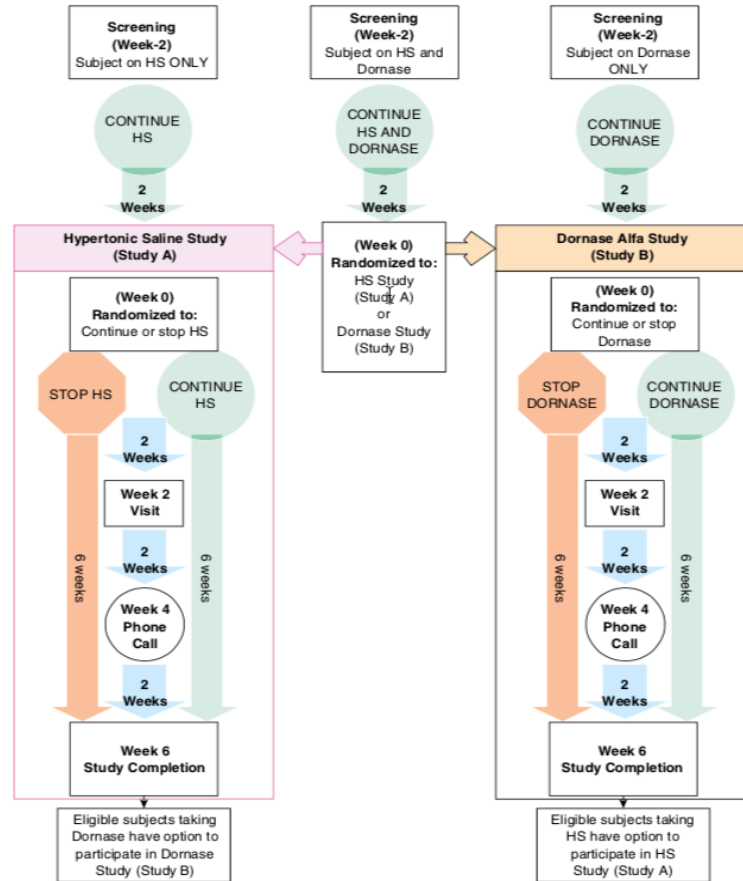
## Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design

CF Foundation  
Community Voice  
Group



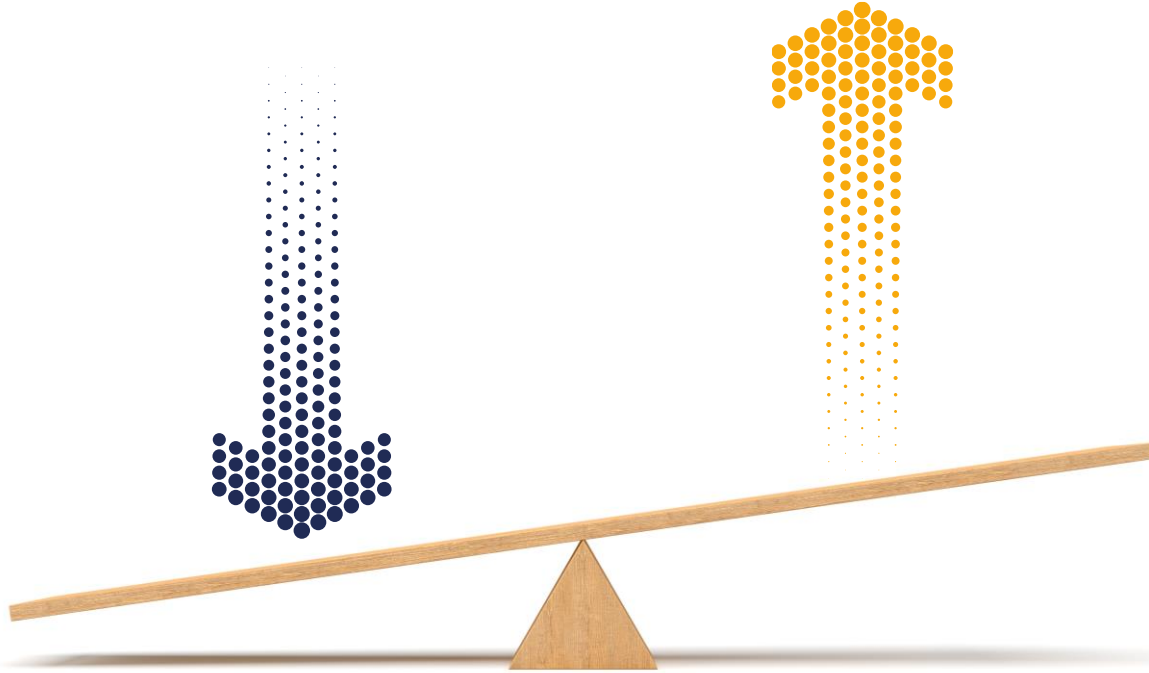
Focus Group

# Clinical study design



# Può essere discontinuata la terapia con Dornase alfa o altri farmaci mucoregolatori?

ETI



# Discontinuazione terapia con mucolitici

ETI

A favore

Contro

Effetto  
clinico  
migliore con  
ETI

Assenza di  
studi  
longitudinali  
a lungo  
termine



# Discontinuazione terapia con mucolitici

ETI

A favore

Contro

Miglioramento qualità  
di vita con ETI

No riacutizzazioni  
respiratorie con ETI

Benefici funzione  
polmonare  
con ETI

Effetto clinico migliore

Assenza di studi  
controllati



# Discontinuazione terapia con mucolitici

ETI

A favore

Contro

Miglioramento qualità  
di vita con ETI

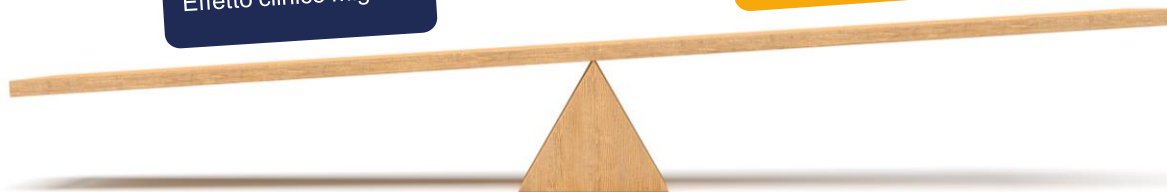
No riacutizzazioni  
respiratorie con ETI

Benefici funzione  
polmonare  
con ETI

Effetto clinico migliore

Possibile ruolo anti-  
infiammatorio di  
Dornase alfa?

Assenza di studi  
controllati





# 1 studio cardine mostra l'effetto indiretto di Dornase alfa sull'infiammazione polmonare

**Studio BEAT:** Studio di 3 anni randomizzato e controllato di valutazione della efficacia a lungo termine sul rallentamento del declino in pazienti con **malattia LIEVE**

**Paul** K, Rietschel E, Ballmann M, et al. Effect of treatment with Dornase alpha on airway **inflammation** in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. **2004**; 169:719–725.

**Ratjen** F, Paul K, van KS, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. **DNA concentrations in BAL** fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with Dornase alpha. Pediatr Pulmonol. **2005**; 39:1–4.

Un **sottostudio condotto su 23 pazienti dello studio BEAT** (13 trattati con Dornase alfa e 10 non trattati) ha indagato i livelli delle metalloproteasi MMP-8 e MMP-9, per il ruolo centrale che giocano nell'infiammazione delle vie aeree e potenzialmente nel danno ai tessuti polmonari.<sup>1</sup>

# I pazienti trattati con Dornase alfa mostrano una stabilizzazione dei marcatori dell'infiammazione

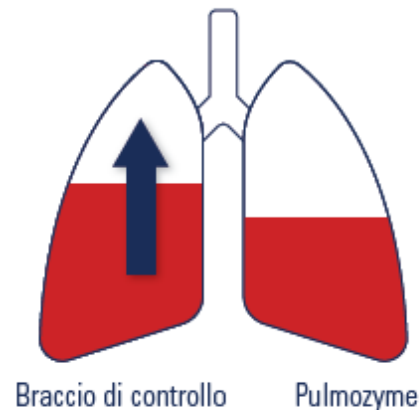
% neutrofili

Nei 3 anni dello studio, la percentuale di neutrofili nel fluido del BAL è **aumentata significativamente** nei pazienti non trattati ( $P < 0,02$ ), **mantenendosi** invece **costante** nel gruppo trattato con Pulmozyme.<sup>1</sup>

Anche i livelli dell'elastasi e di IL-8 hanno subito un **aumento significativo** dal basale nel **gruppo non sottoposto a trattamento** ( $P < 0,007$  per l'elastasi e  $P < 0,02$  per IL-8), **rimanendo** invece **stabili** nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento **con Pulmozyme**.<sup>1</sup>

Elastasi  
IL-8

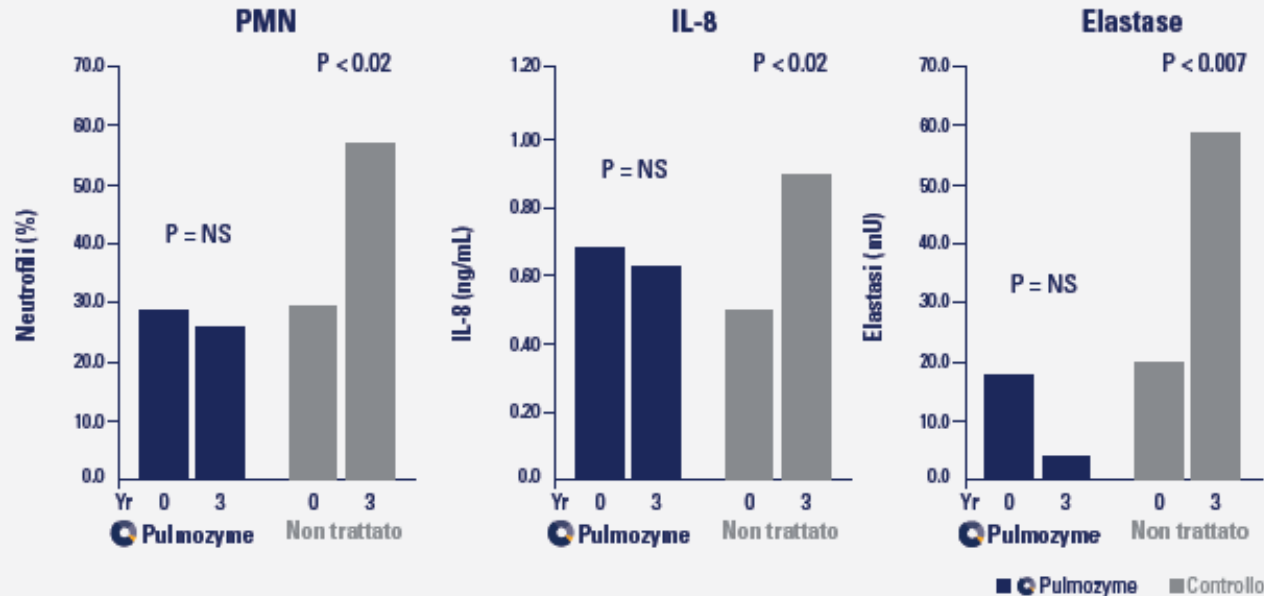
Livello dei marcatori  
dell'infiammazione



Paul K, Rietschel E, Ballmann M, et al. Effect of treatment with Dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169:719–725.

Ratjen F, Paul K, van KS, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with Dornase alpha. Pediatr Pulmonol. 2005; 39:1–4.

# I pazienti trattati con Dornase alfa mostrano una stabilizzazione dei marcatori dell'infiammazione



*Azione di Dornase alfa sui marcatori dell'infiammazione nel corso dei 3 anni dello studio BEAT. Percentuale di neutrofili mediana (PMN, % sulla popolazione cellulare totale), livelli di interleuchina-8 (IL-8), e attività dell'elastasi nel fluido del BAL (lavaggio broncoalveolare) nei pazienti randomizzati al trattamento con Dornase alfa o al gruppo di controllo, al basale e dopo 3 anni.*

Paul K, Rietschel E, Ballmann M, et al. Effect of treatment with Dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169:719–725.

Ratjen F, Paul K, van KS, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with Dornase alpha. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39:1–4.

# Discontinuazione terapia con mucolitici

ETI

A favore

Contro

Miglioramento qualità  
di vita con ETI

No riacutizzazioni  
respiratorie con ETI

Benefici funzione  
polmonare  
con ETI

Effetto clinico migliore

ETI in soggetti con  
malattia avanzata:  
quali effetti della  
sospensione del  
Dornase alfa?

Possibile ruolo anti-  
infiammatorio di  
Dornase alfa?

Assenza di studi  
controllati



# Discontinuazione terapia con mucolitici

ETI

A favore

Contro

Miglioramento qualità  
di vita con ETI

No riacutizzazioni  
respiratorie con ETI

Benefici funzione  
polmonare  
con ETI

Effetto clinico migliore

Ridotta aderenza  
all'aerosol >  
sospensione FKT?

ETI in soggetti con  
malattia avanzata:  
quali effetti della  
sospensione del  
Dornase alfa?

Possibile ruolo anti-  
infiammatorio di  
Dornase alfa?

Assenza di studi  
controllati



# Quali misure adottare, quali criteri seguire

## Valutare caso per caso

Età di inizio della terapia con ETI	Stato polmonare Radiologia Numero di infezioni Microbiologia	Tipo di mutazioni	Aderenza in generale al trattamento	Mancata "risposta" alla terapia con ETI	???
-------------------------------------	---	-------------------	-------------------------------------	---	-----

- Follow up
- Valutazione di parametri di funzione polmonare , nutrizionale, QOL,...
- Alleanza con il paziente



**A VOI LA  
PAROLA**



**TERAPIA MUCOLITICA NELLA FC  
NELL'ERA DEI MODULATORI:  
*una storia che continua?***



M-IT-00001095

