



UNIVERSITA' di CATANIA – SCUOLA DI MEDICINA

U.O.P.I. INTERSTIZIOPATIE E MALATTIE RARE POLMONARI

**“CENTRO di RIFERIMENTO REGIONALE per le
MALATTIE RARE del POLMONE”**

**Appropriatezza prescrittiva nelle
malattie respiratorie**

Carlo Vancheri

CATANIA 13 SETTEMBRE 2014

Appropriatezza prescrittiva nelle malattie respiratorie

- Patologie Ostruttive
- Patologie Restrittive
- Patologie Neoplastiche
- Asma e BPCO
- Interstiziopatie
- Cancro Polmone

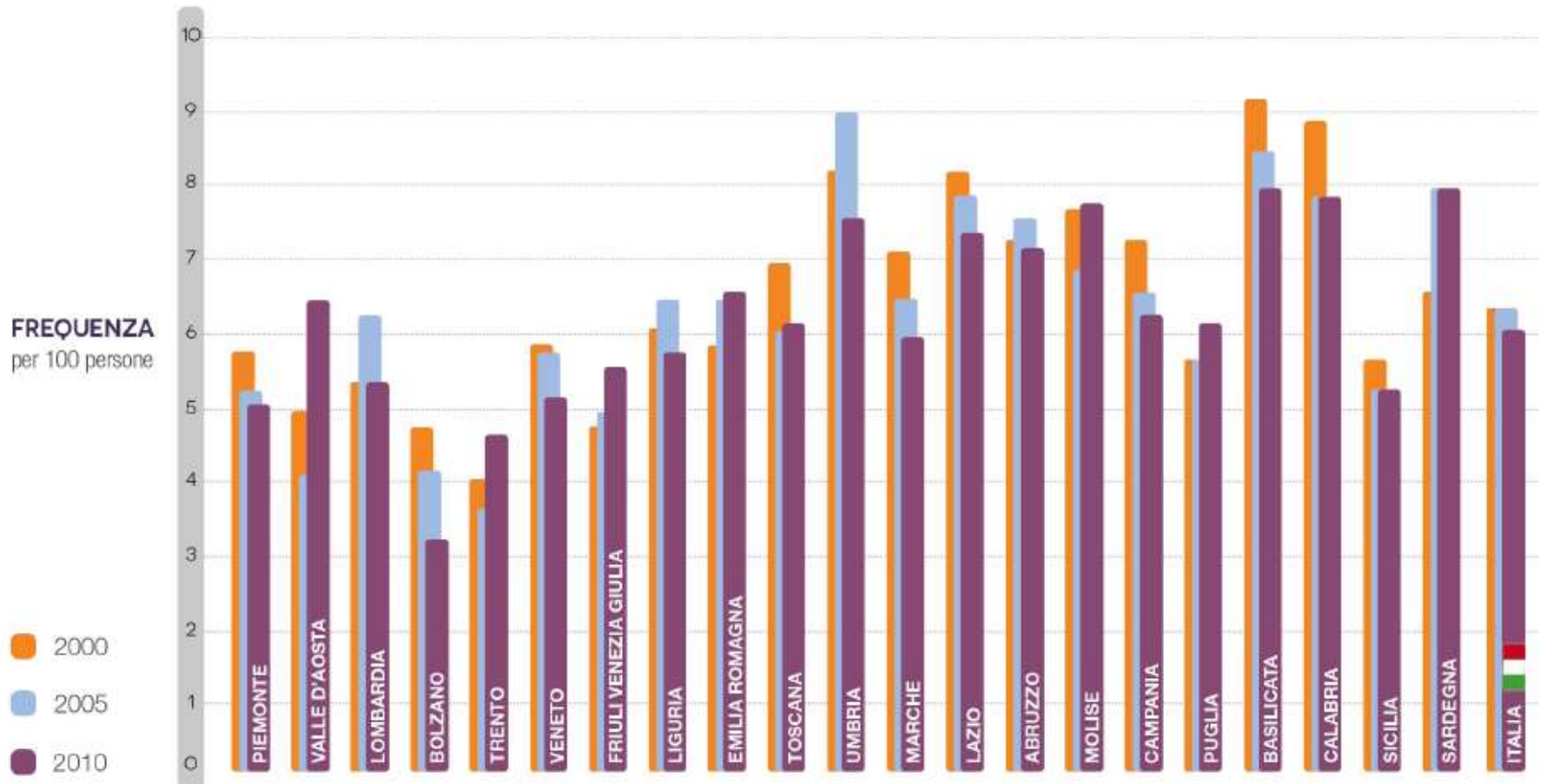


Appropriatezza prescrittiva nelle malattie respiratorie

- Patologie Ostruttive
- Patologie Restrittive
- Patologie Neoplastiche
- Asma e BPCO
- Interstiziopatie
- Cancro Polmone



● **POPOLAZIONE CON BRONCHITE CRONICA E ASMA BRONCHIALE** per regione



Fonte: elaborazione Nebo Ricerche PA su dati Istat (Indagine Multiscopo) 2000, 2005, 2010

● IMPATTO ECONOMICO GLOBALE in miliardi di Euro

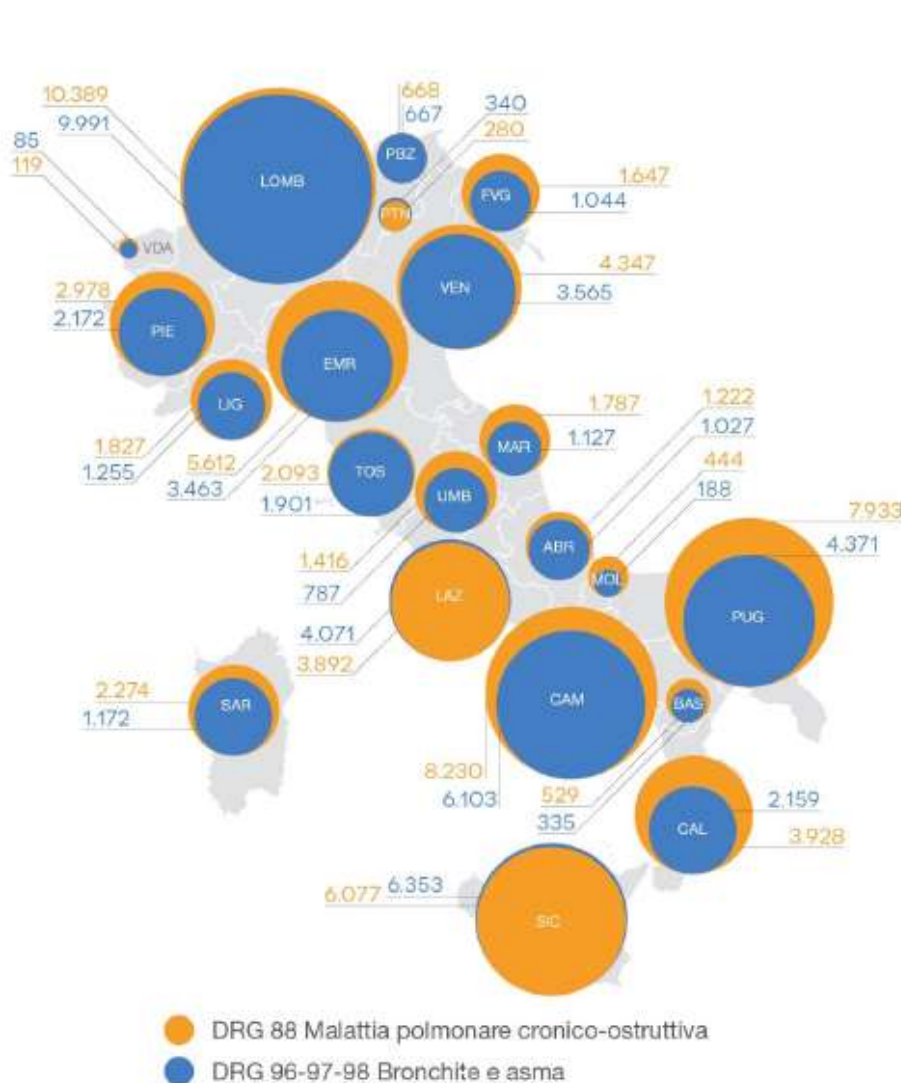
Manovra economica del 2011: 48 mld € circa

ASMA: 5 mld € circa

BPCO: 9 mld € circa

Asma e BPCO assieme inducono un costo **equivalente ad 1 punto di PIL.**

DIMISSIONI DI DEGENZA ORDINARIA E COSTO DEI RICOVERI



Fonte: elaborazione Nebo Ricerche PA su dati Ministero della Salute 2010

● RICOVERI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATI

In Italia **circa il 12%** di tutte le giornate di ricovero **sono potenzialmente inappropriate***

Malattie dell'apparato respiratorio	48,1%
Altre diagnosi	27,5%
Sistema circolatorio	11,6%
Malattie del sistema genito-urinario	5,2%
Malattie dell'apparato digerente	4,2%
Malattie sistema nervoso ed organi di senso	3,4%
TOTALE	100%

Di queste il **48,1% (oltre 3 milioni)** sono nell'ambito delle malattie dell'**apparato respiratorio**.

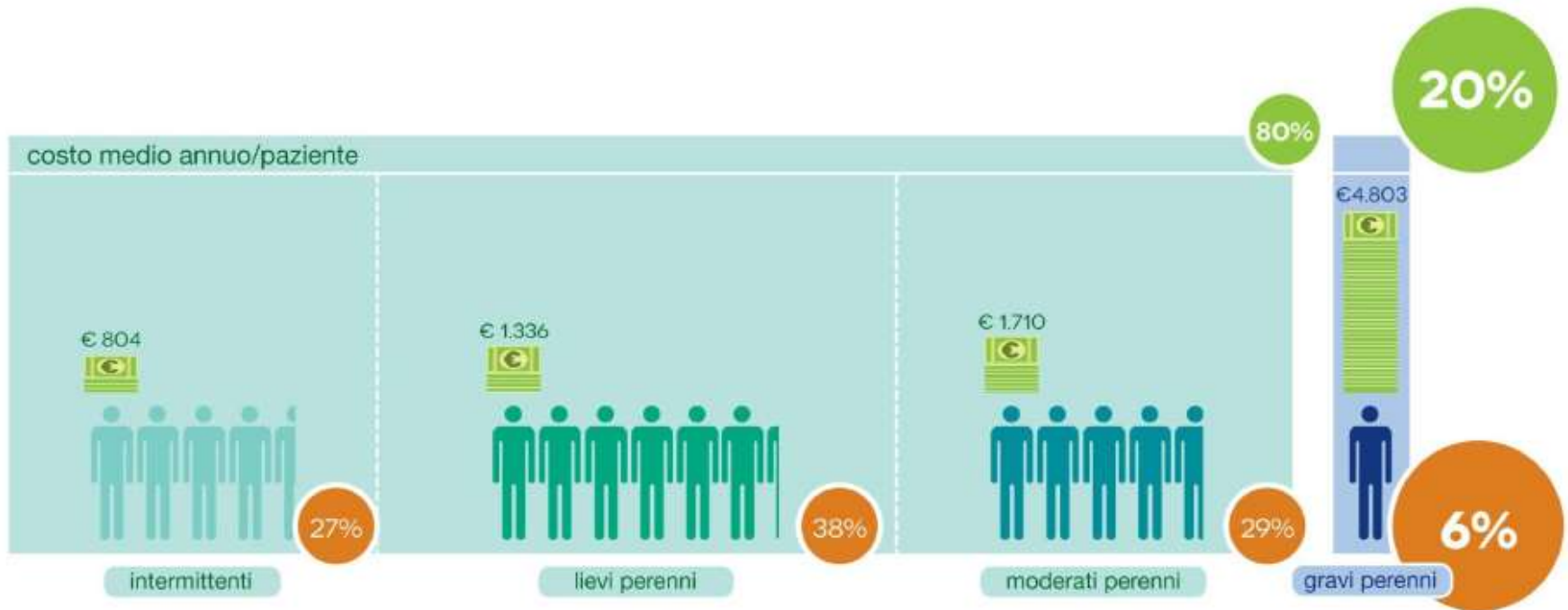
*Sezione della ospedalizzazione generale che **può essere identificata** e di conseguenza **contrastata** ponendo sotto osservazione quelle cause di ricovero per le quali la ricerca scientifica valuta generalmente più opportune **risposte sanitarie diverse dall'ospedale in senso stretto**.

● RICOVERI POTENZIALMENTE INAPPROPRIATI

AMBITI DI INTERVENTO PER RIDURLI

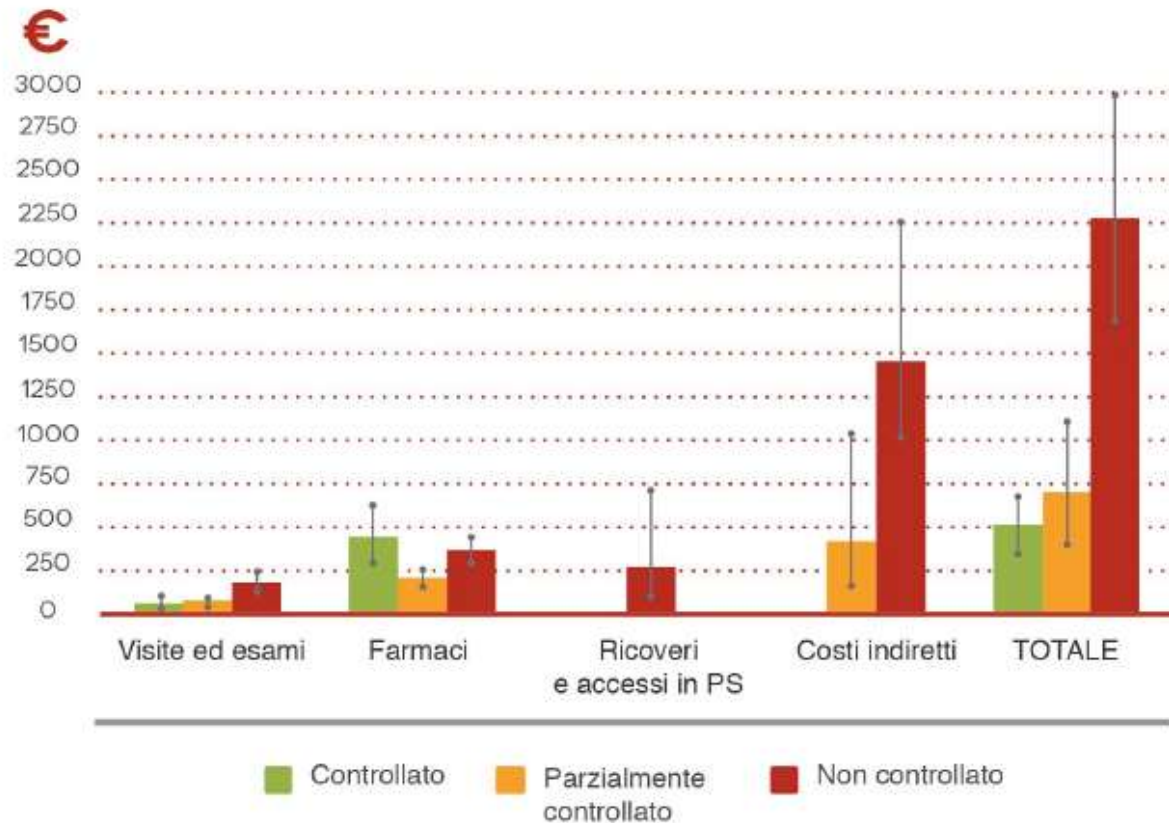
1. Vaccinazioni (problema marginale in Italia).
2. Il **controllo extraospedaliero degli episodi acuti**, cioè i casi di ospedalizzazione che si sarebbero potuti evitare, o comunque contrastare, con un'efficace assistenza sul territorio (es. riacutizzazioni di BPCO, polmoniti).
3. **Corretta gestione extraospedaliera delle cronicità**, per evitare le complicanze che conducono al ricovero (es. ipertensione, peggioramento dei sintomi di asma e/o BPCO).

I COSTI DELL'ASMA per livello di severità



Il **20%** del costo annuo è dovuto esclusivamente alle **forme gravi** che incidono solo per il **6%** di tutti i pazienti.

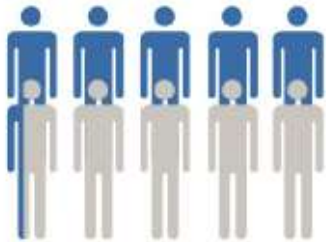
● COSTO MEDIO PER SOGGETTO ASMATICO IN FUNZIONE DEL CONTROLLO



Il costo totale medio per paziente aumenta con il diminuire del grado di controllo della malattia. Lo stesso andamento si osserva in tutte le voci di costo considerate, eccetto che per la spesa farmaceutica.

● FATTORI DI MANCATO CONTROLLO i cinque principali fattori

1 **INADEGUATA CONOSCENZA**
dell'asma da parte del paziente



Il 53% degli asmatici ospedalizzati è convinto di avere l'asma solo in presenza di sintomi eclatanti

2 **ABITUDINE AL SINTOMO**
e sua scarsa percezione



Casi che descrivono l'andamento dell'asma negli ultimi 7 giorni come "relativamente buono", pur risultando l'asma clinicamente non controllato

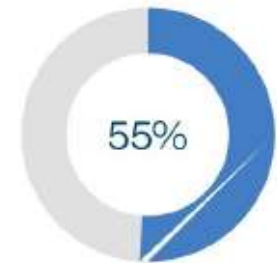
Scarsa attitudine del medico alla diagnosi eziologica e

3 **INSUFFICIENTE COMUNICAZIONE**
con i pazienti

Esigenza di ascolto dei sintomi e dei problemi



5 **INSUFFICIENTE ADERENZA**
alla terapia



Casi in cui la scarsa aderenza contribuisce al mancato controllo

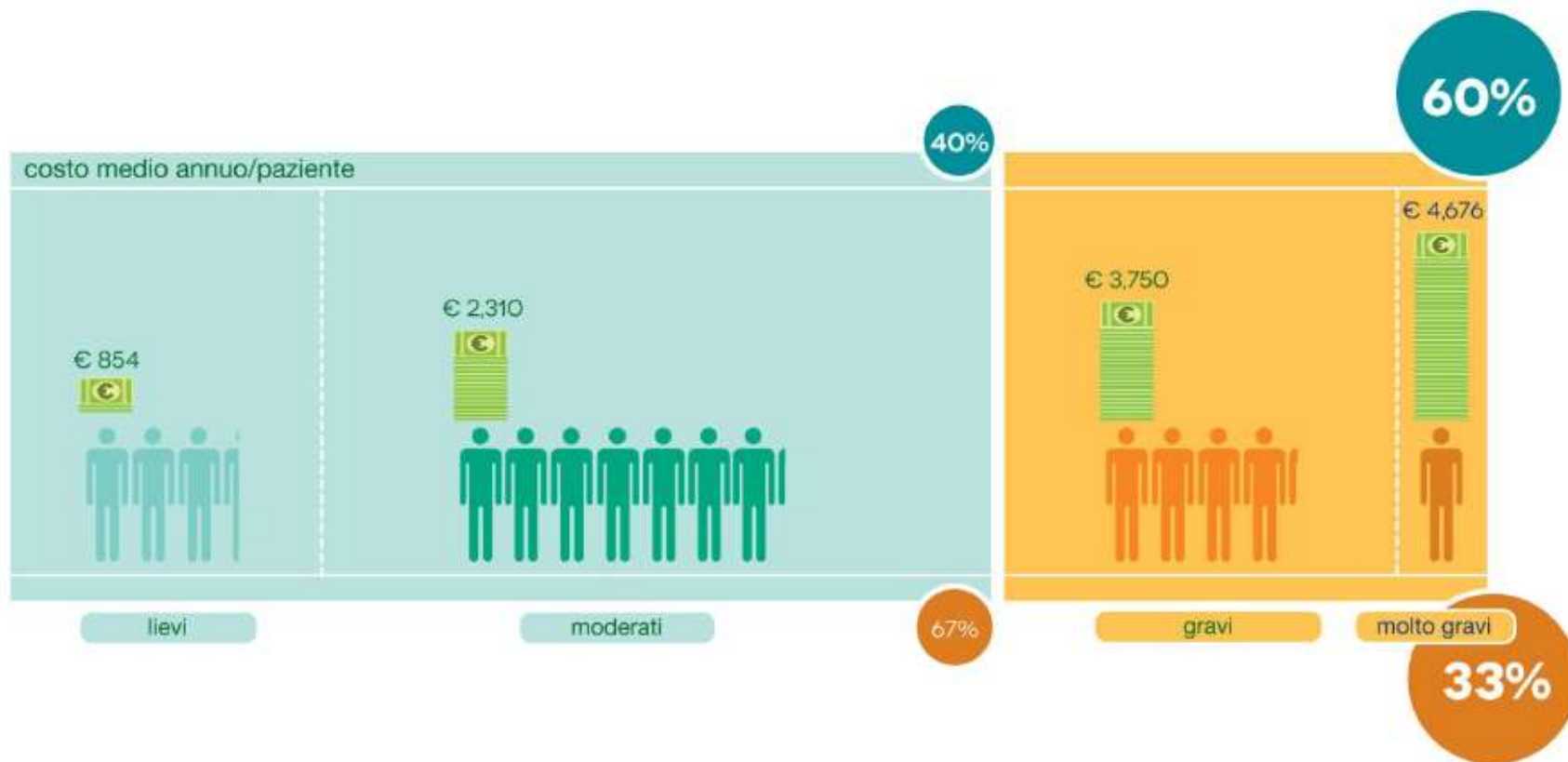
4 **SOTTOSTIMA DEI SINTOMI**



Fonti:

- Holgate ST et al. – BMC Pulm. Med., 2006; 6 suppl.1: S2
- Partridge MR et al. Eur Respir J 2005; 26(S49): A 1710
- Martyn R. Partridge, Roberto W Dal Negro, Dario Olivieri S2 Prim Care Respir J 2011; 20(3): 315-323
- Dal Negro R.W. - La salute del respiro, F. Angeli Ed., 2009, pagg. 179-198
- Partridge MR. et al. Prim Care Respir J 2006; 15(6):354-361

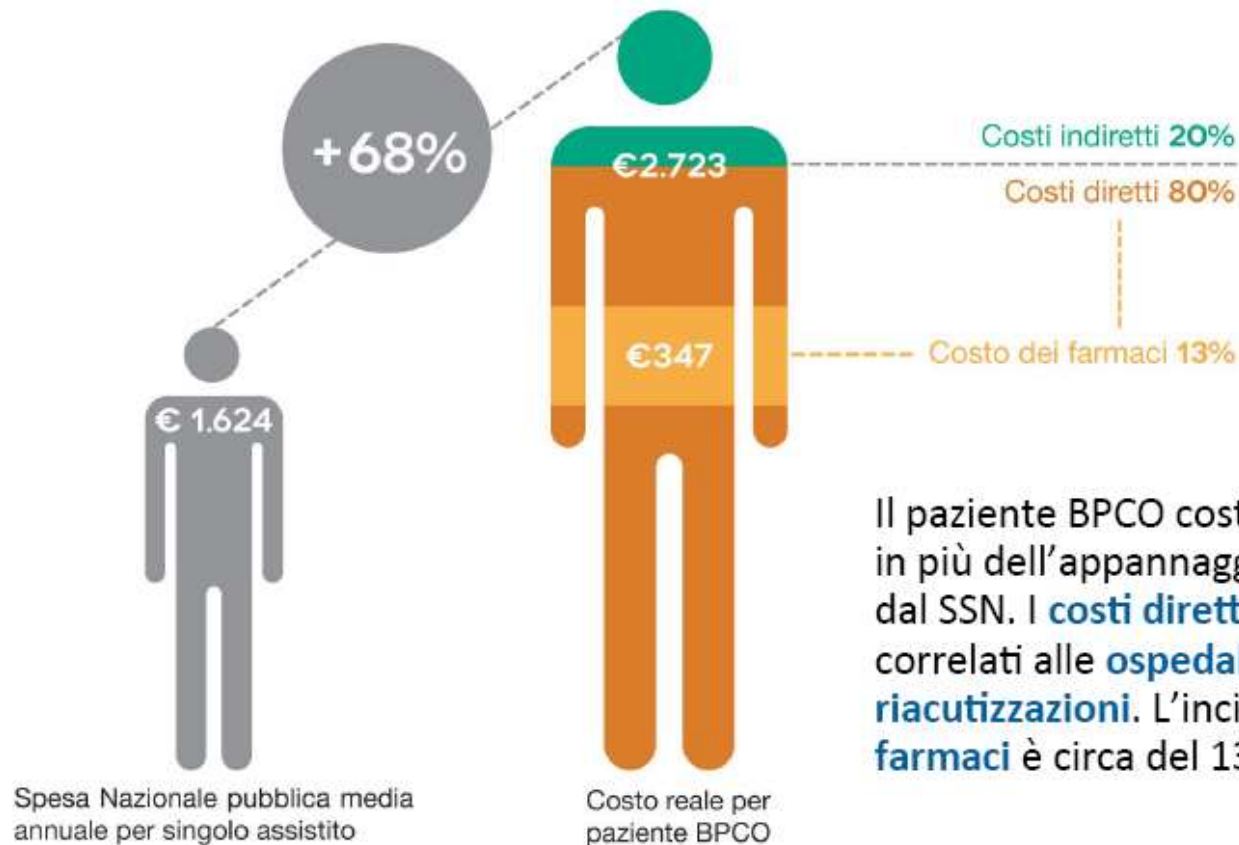
COSTI DELLA BPCO in Italia



Si deve tenere conto del **costo considerevole** generato dalle **forme moderate** generalmente meno definite in chiave diagnostica.

Circa il **60%** del costo annuo è dovuto esclusivamente alle **forme gravi e molto gravi** che rappresentano solo il **33%** di tutti i pazienti.

● COSTO MEDIO ANNUALE per paziente BPCO



Il paziente BPCO costa mediamente il **68%** in più dell'appannaggio procapite previsto dal SSN. I **costi diretti** sono prevalenti e correlati alle **ospedalizzazioni** dovute alle **riacutizzazioni**. L'incidenza del **costo dei farmaci** è circa del 13%.

Prevenire le riacutizzazioni può ridurre significativamente i costi della BPCO in Italia

- IMPORTANCE OF INHALER DEVICES IN THE MANAGEMENT OF AIRWAY DISEASE

Il rilascio dei **principi attivi con l'inalatore** è una componente integrale del management dell'asma e della BPCO.

● FATTORI CHE POSSONO AVERE UN IMPATTO SULL'ADERENZA AL TRATTAMENTO

- Complessità del **caricamento** dell'inalatore
- **Errori nell'utilizzo** di un inalatore e **preferenza** del paziente nei confronti dell'inalatore
- **Età e facoltà cognitive**



● WHAT THE PULMONARY SPECIALIST SHOULD KNOW ABOUT THE NEW INHALATION THERAPIES

ERS/ISAM TASK FORCE REPORT

- Sono disponibili **diversi tipi di inalatore**, ciascuno con diverse **caratteristiche d'uso**
- **Inalatori differenti richiedono una differente tecnica inalatoria**
- **Non tutti gli inalatori sono appropriati per tutti i pazienti**
- Differenti inalatori richiedono **vari livelli di abilità cognitive**
- Difficoltà nell'utilizzo di un inalatore **possono rendere inefficace la terapia**
- La scelta dell'inalatore per uno specifico farmaco è determinata dall'inalatore **disponibile per quel farmaco e dalla capacità del paziente di utilizzare quell'inalatore**



● WHAT THE PULMONARY SPECIALIST SHOULD KNOW ABOUT THE NEW INHALATION THERAPIES

ERS/ISAM TASK FORCE REPORT

I MEDICI PRESCRITTORI DEVONO *(pag. 1312, colonna destra):*

1. **Conoscere** i DIVERSI tipi di dispositivi che sono a disposizione per fornire farmaci e classi di farmaci specifici
2. **Comprendere i vantaggi e gli svantaggi** di ciascun dispositivo
3. **Scegliere** i dispositivi che il paziente può e vuole utilizzare in modo efficace
4. Scegliere i dispositivi che sono stati approvati dalle autorità competenti
5. **Insegnare** ai pazienti le corrette manovre di inalazione appropriate per il dispositivo prescritto
6. **Controllare regolarmente** la tecnica inalatoria del paziente
7. Rivedere l'aderenza del paziente al trattamento ad ogni visita
8. **Non passare a un nuovo dispositivo senza il coinvolgimento del paziente e senza formazione e follow-up su come utilizzare il nuovo dispositivo** in modo corretto

● WHAT THE PULMONARY SPECIALIST SHOULD KNOW ABOUT THE NEW INHALATION THERAPIES



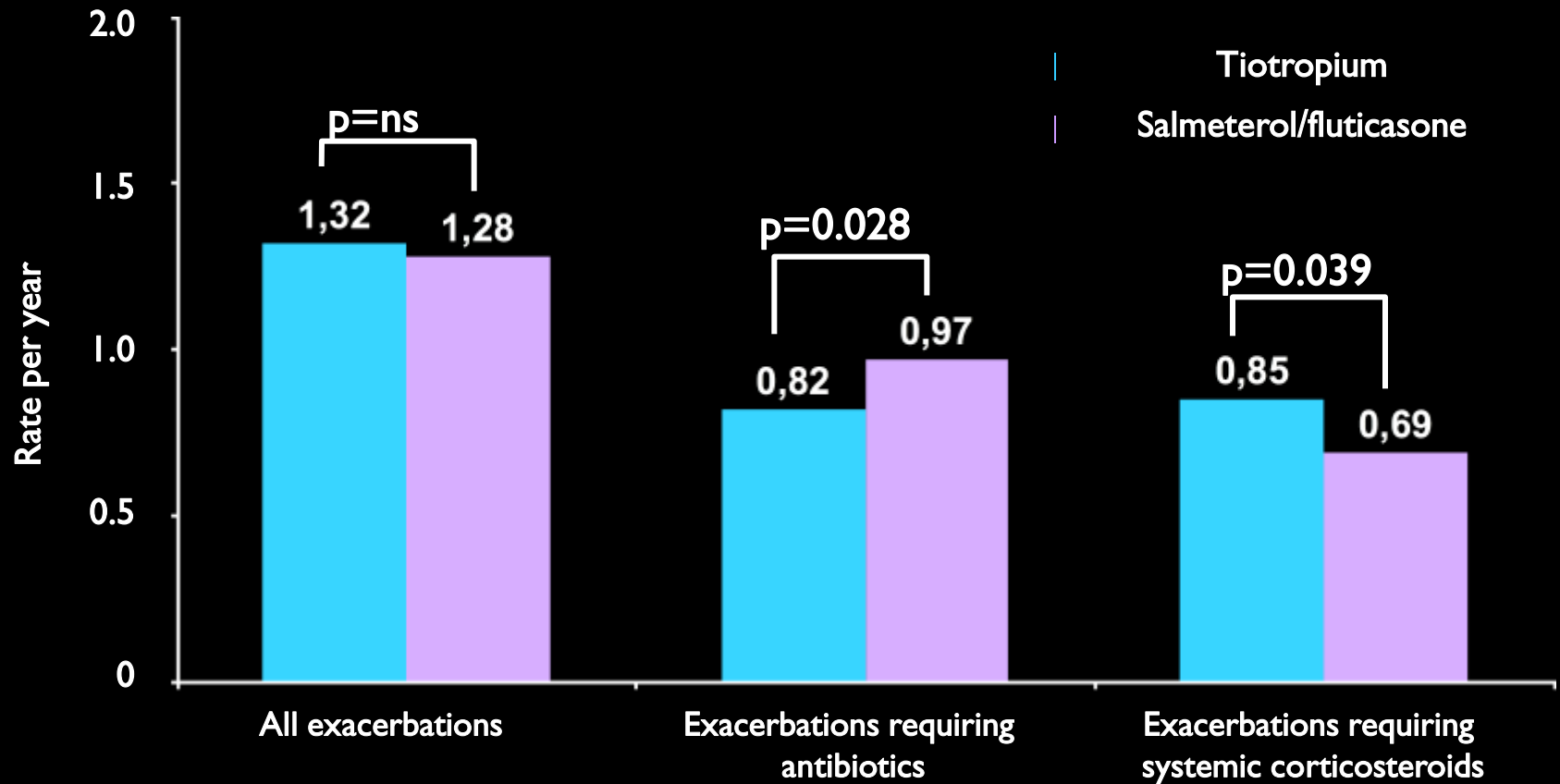
ERS/ISAM TASK FORCE REPORT

Una volta che un **paziente è familiare e stabilizzato con uno specifico inalatore, questo non dovrebbe essere cambiato o sostituito** con un diverso inalatore **senza il coinvolgimento del paziente stesso** e senza **educazione e follow-up** su come utilizzare il dispositivo in modo corretto.

I medici devono essere particolarmente vigili su questo punto, per evitare sostituzioni dell'inalatore da parte della farmacia.

INSPIRE: exacerbation rates at 2 years

Exacerbation rates were similar with salmeterol/fluticasone combination and tiotropium in the INSPIRE study



...focus on GOLD II...

Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial

Marc Decramer, Bartolome Celli, Steven Kesten, Theodore Lystig, Sunil Mehra, Donald P Tashkin, for the UPLIFT investigators*

	Tiotropium	Control	Ratio (95% CI)*	p value
One or more COPD exacerbations (n/N [%])				
GOLD stage II	824/1384 (60%)	882/1355 (65%)
GOLD stage III	944/1304 (72%)	942/1331 (71%)
GOLD stage IV	200/250 (80%)	188/271 (69%)
Median time to first exacerbation (months [95% CI])				
GOLD stage II	23.1 (21.0-26.3)	17.5 (15.9-19.7)	0.82 (0.75-0.90)	<0.0001
GOLD stage III	13.2 (11.5-14.6)	9.8 (8.8-11.3)	0.87 (0.79-0.95)	0.002
GOLD stage IV	9.7 (8.2-12.0)	8.8 (6.9-11.7)	0.99 (0.81-1.21)	0.956
Mean number of exacerbations (per patient-year [95% CI])				
GOLD stage II	0.56 (0.52-0.60)	0.70 (0.65-0.75)	0.80 (0.72-0.88)	<0.0001
GOLD stage III	0.85 (0.80-0.90)	0.97 (0.91-1.03)	0.88 (0.80-0.95)	0.003
GOLD stage IV	1.05 (0.92-1.21)	1.15 (1.00-1.31)	0.92 (0.76-1.12)	0.397

GOLD=Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. *Hazard ratio for time to first exacerbation and rate ratio (tiotropium to control) for number of exacerbations.

Table 4: Exacerbations in patients with GOLD stage II, III, or IV COPD in the tiotropium and control groups

Ridotto rischio di riacutizzazioni per paziente/anno

-20%

p<0,0001
(HR=0,80;
IC 95%=0,72-0,88)

Ritardo di insorgenza della prima riacutizzazione

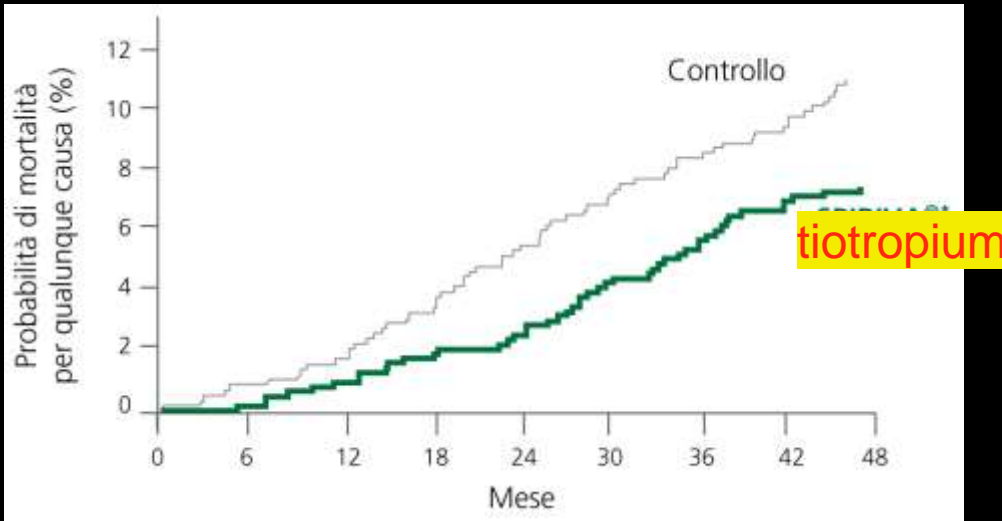
+5,6 mesi

p<0,0001
(23,1 mesi nel gruppo Tiotropio* vs 17,5 mesi nel gruppo controllo)

Tiotropio* riduce significativamente il rischio di riacutizzazioni di BPCO vs controllo fino a 4 anni in pazienti GOLD 2.

...focus on GOLD II...

COPD JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Efficacy of Tiotropium in COPD Patients with FEV1 \geq 60% Participating in the UPLIFT® Trial



mortalità

Rischio di mortalità



Tiotropio* riduce il rischio di mortalità del 34% rispetto al controllo.

Classificazione di gravità

Rappresentano il 5% di tutti i pazienti asmatici, ma:

- presentano sintomi e riacutizzazioni gravi nonostante la terapia;
- hanno una qualità di vita pesantemente

Per questi pazienti esistono poche opzioni terapeutiche disponibili

totali dell'asma.

	Attacchi		
Step 4 Grave Persistente			
Step 3 Moderato Persistente			
Step 2 Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	FEV ₁ ≥ 80 % predetto Variabilità PEF 20-30%
Step 1 Intermittente	< 1 volta/settimana	≤ 2 volte al mese	FEV ₁ ≥ 80 % predetto Variabilità PEF < 20%

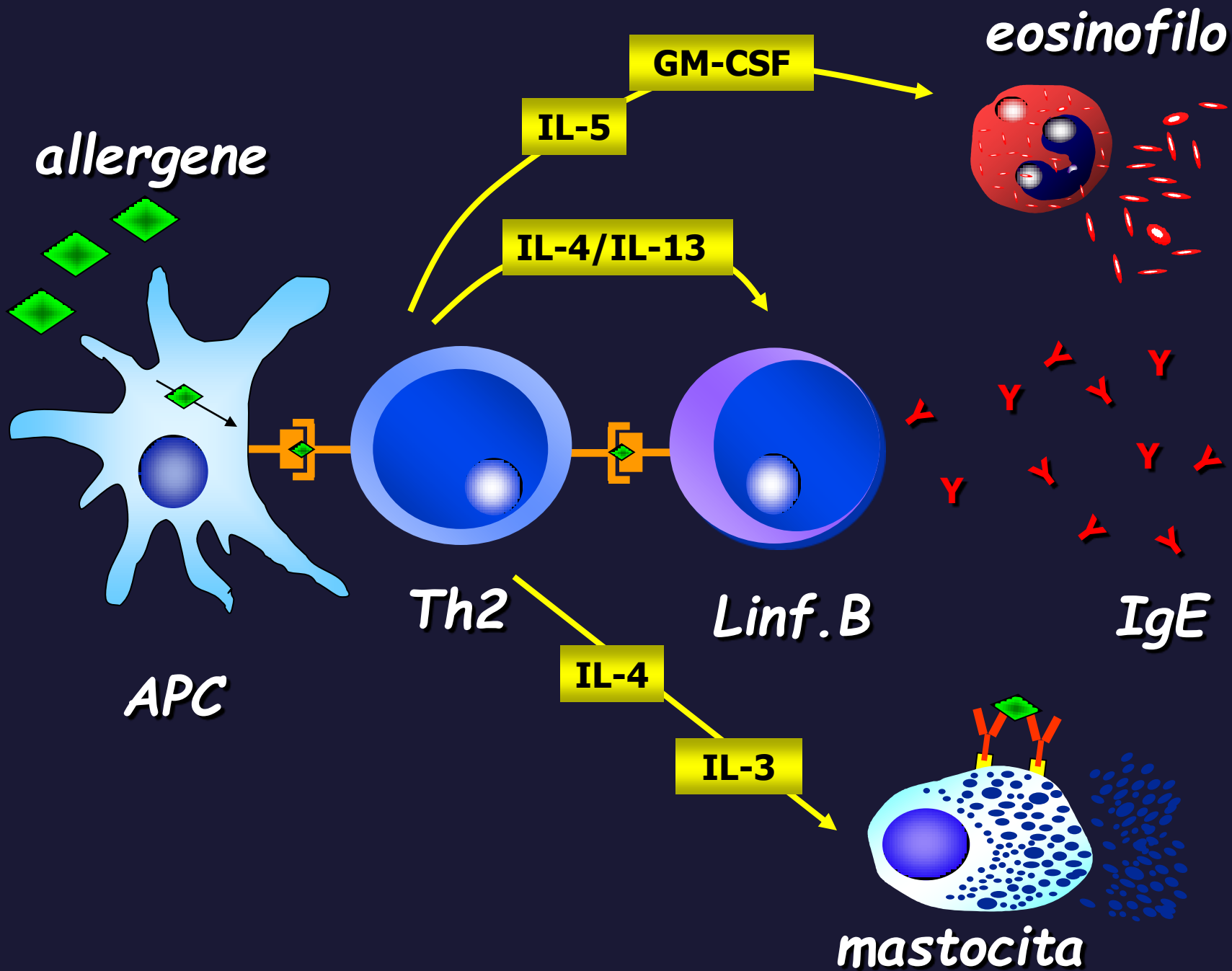
La presenza di almeno uno dei criteri di gravità è sufficiente per classificare un paziente in un determinato livello di gravità

International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Definizione di asma severo per pazienti >6 anni

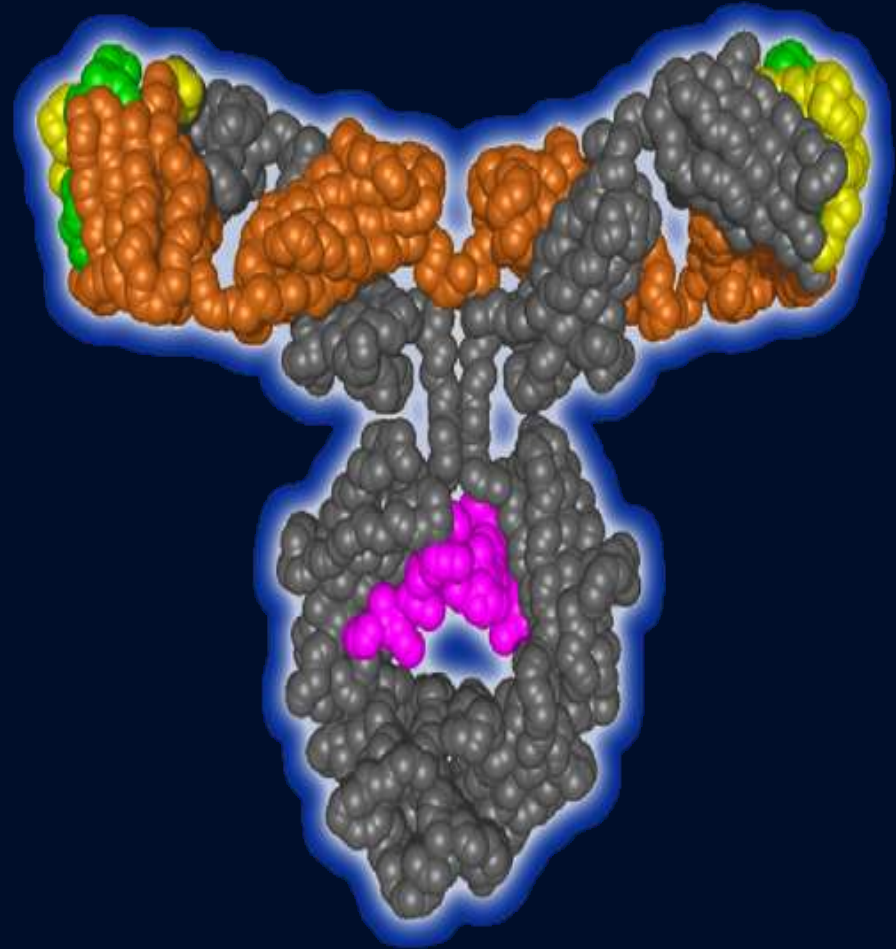
Asma che necessita della terapia massimale (GINA 4-5) per evitare di divenire “non controllato” o che rimane “non controllato nonostante essa”:

- alti dosaggi ICS e LABA o antileucotrieni/teofillina (step 4-5 GINA) nell’anno precedente,
- steroidi sistemici per $\geq 50\%$ dell’anno precedente.



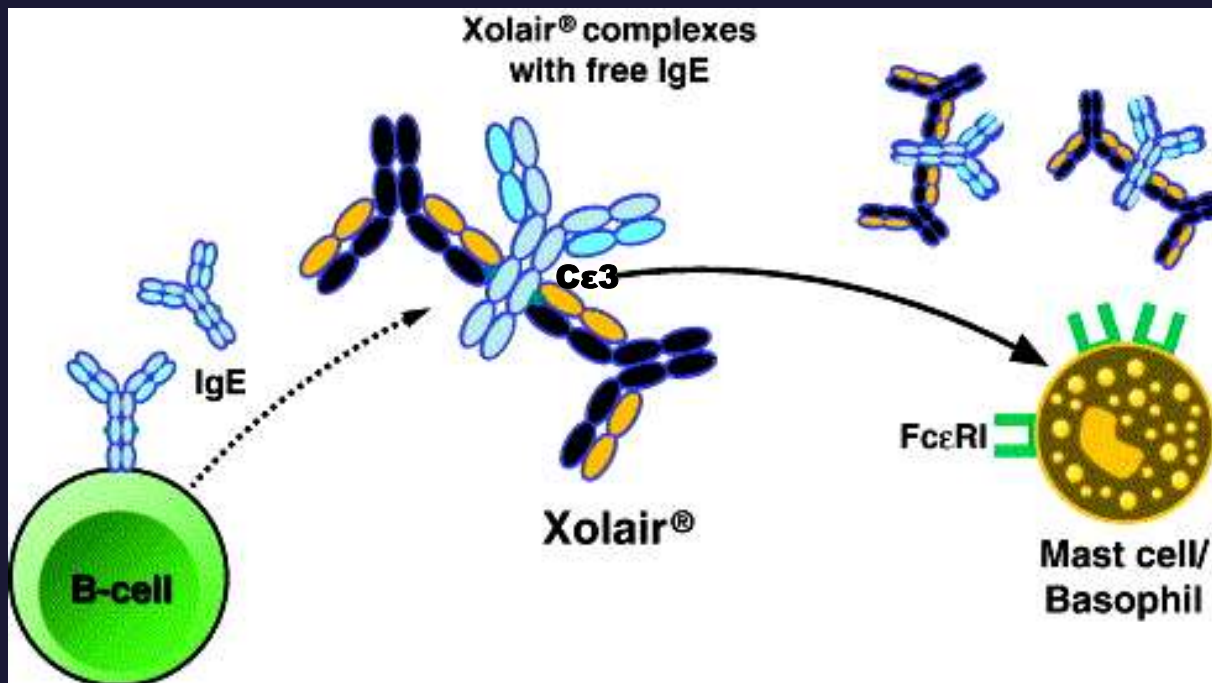
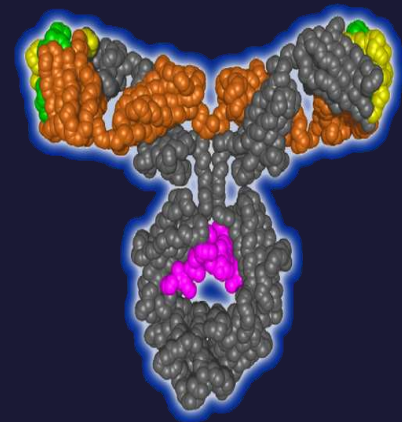
Anticorpo monoclonale: Omalizumab

- Anticorpo monoclonale (PM ~150kD)
- “Umanizzato”, con potenziale immunogenico basso / nullo
- *Lega solo le IgE circolanti*
- *Previene il legame delle IgE a recettori ad alta e bassa affinità*
- Forma complessi con le IgE piccoli e biologicamente inerti
- Non fissa il complemento
- Non causa anafilassi



Omalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE

Lega le IgE libere in corrispondenza del dominio Cε3, responsabile dell'interazione dell'immunoglobulina col recettore specifico.



Alta specificità nei confronti delle IgE

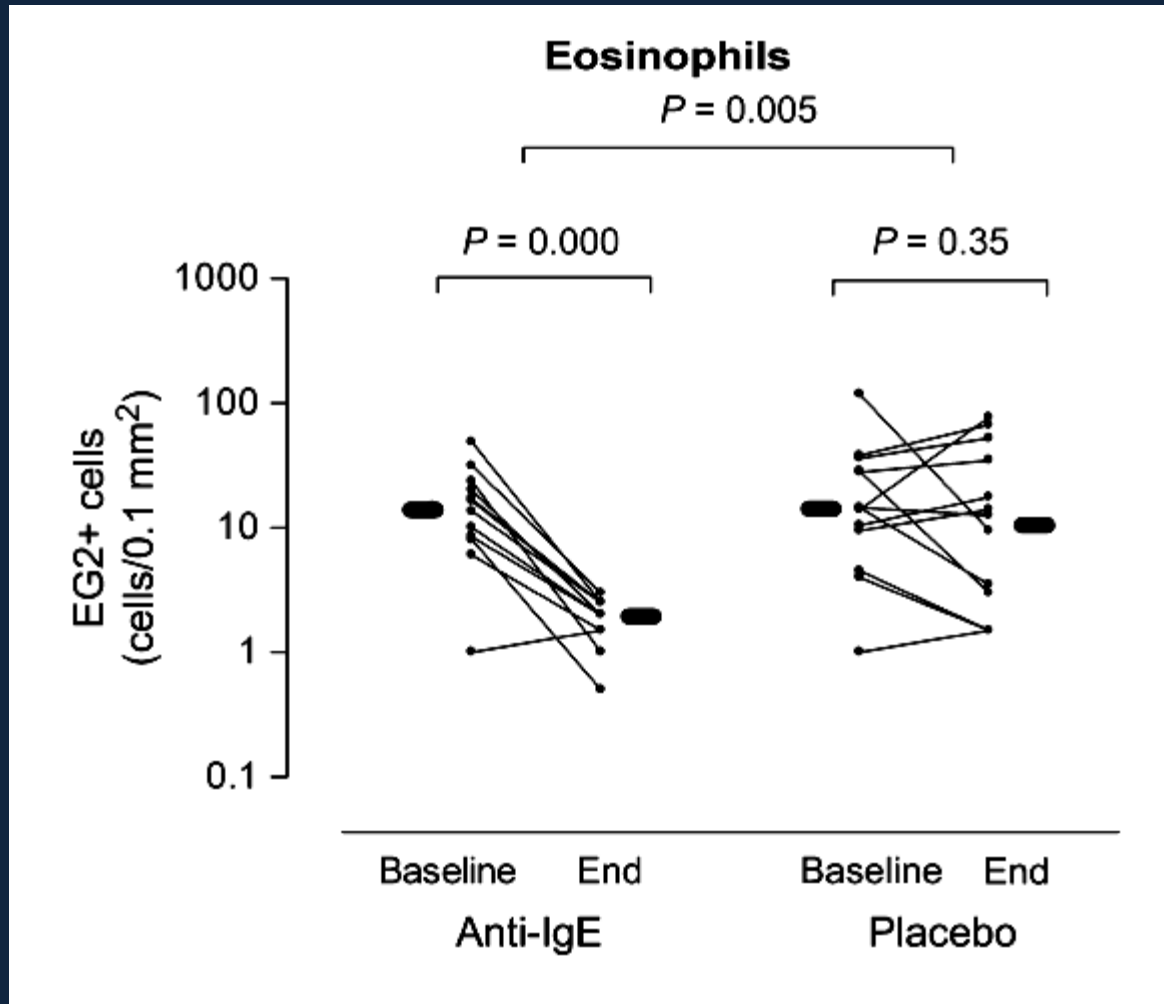
Valutazione dell'*efficacia* di omalizumab prendendo in considerazione diversi parametri:

- *Effetti biologici*
- *Esacerbazioni severe*
- *Visite d'urgenza*
- *Funzionalità polmonare*
- *Uso di altri farmaci*
- *Sintomatologia*
- *Qualità della vita del paziente*

Valutazione dell'*efficacia* di omalizumab prendendo in considerazione diversi parametri:

- *Effetti biologici*
- *Esacerbazioni severe*
- *Visite d'urgenza*
- *Funzionalità polmonare*
- *Uso di altri farmaci*
- *Sintomatologia*
- *Qualità della vita del paziente*

Effetti antiinfiammatori di Omalizumab: ↓ eosinofili

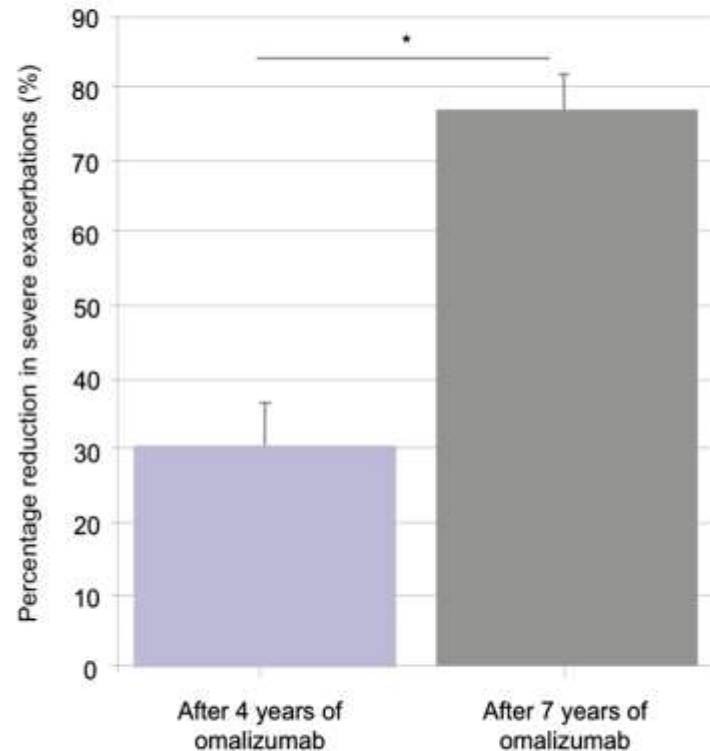
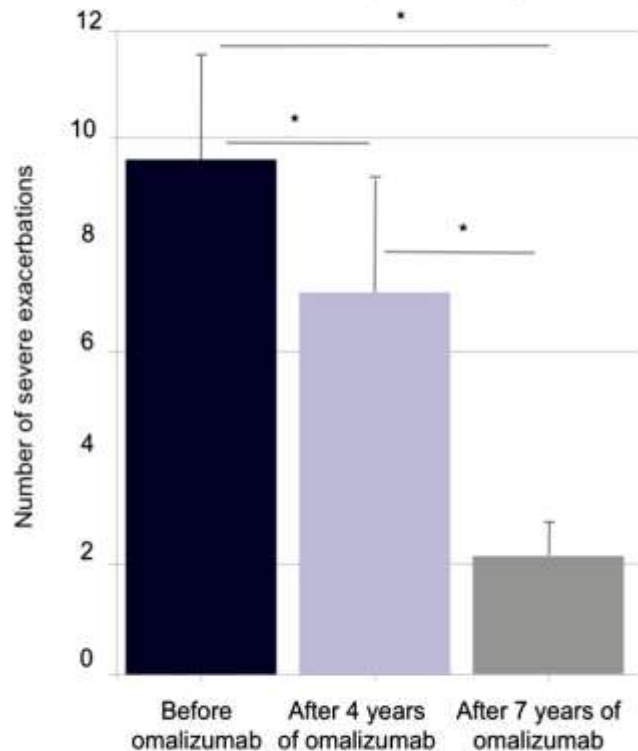


Valutazione dell'*efficacia* di omalizumab prendendo in considerazione diversi parametri:

- *Effetti biologici*
- ***Esacerbazioni severe***
- *Visite d'urgenza*
- *Funzionalità polmonare*
- *Uso di altri farmaci*
- *Sintomatologia*
- *Qualità della vita del paziente*

Effetto di Omalizumab sulle esacerbazioni dopo 4 e 7 anni di terapia

Results of a 7-year, open-label sub-analysis of a prospective clinical study (CIGE0250011) with three extensions in seven patients aged 50 ± 8 years with SAA



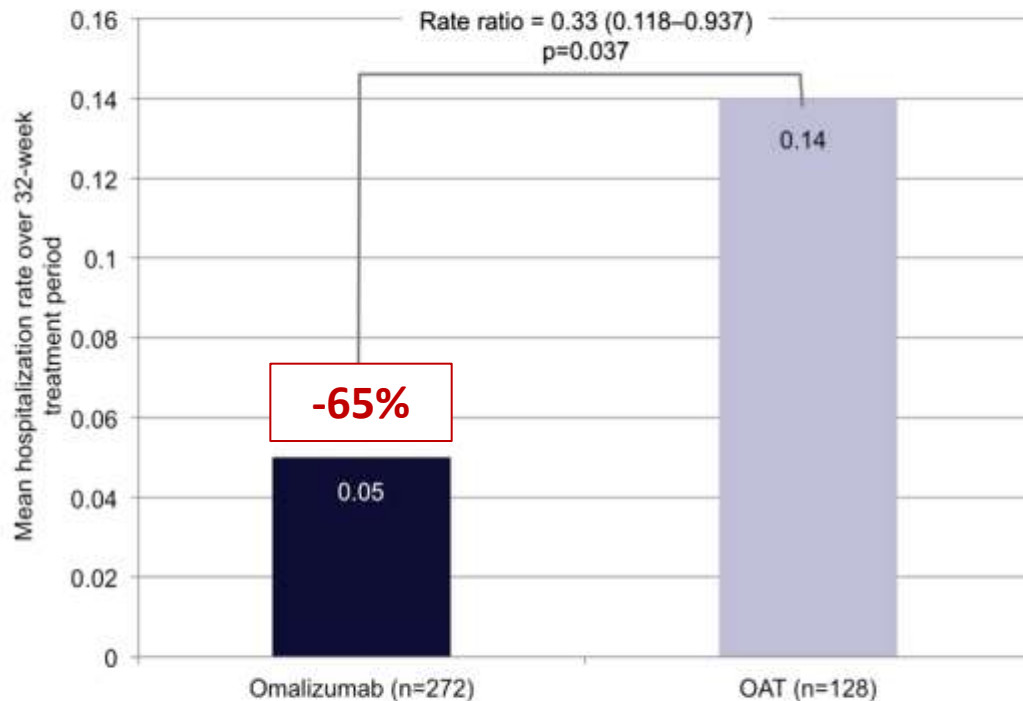
* $p < 0.05$

Valutazione dell'*efficacia* di omalizumab prendendo in considerazione diversi parametri:

- *Effetti biologici*
- *Esacerbazioni severe*
- ***Visite d'urgenza***
- *Funzionalità polmonare*
- *Uso di altri farmaci*
- *Sintomatologia*
- *Qualità della vita del paziente*

Effetto di Omalizumab sulle ospedalizzazioni verso terapia ottimale

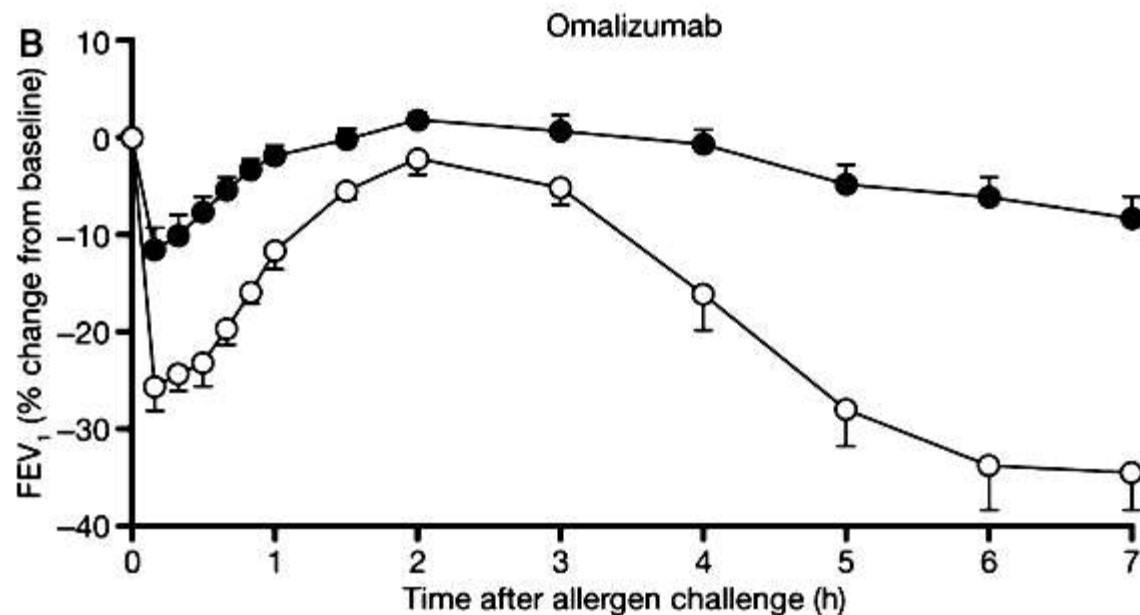
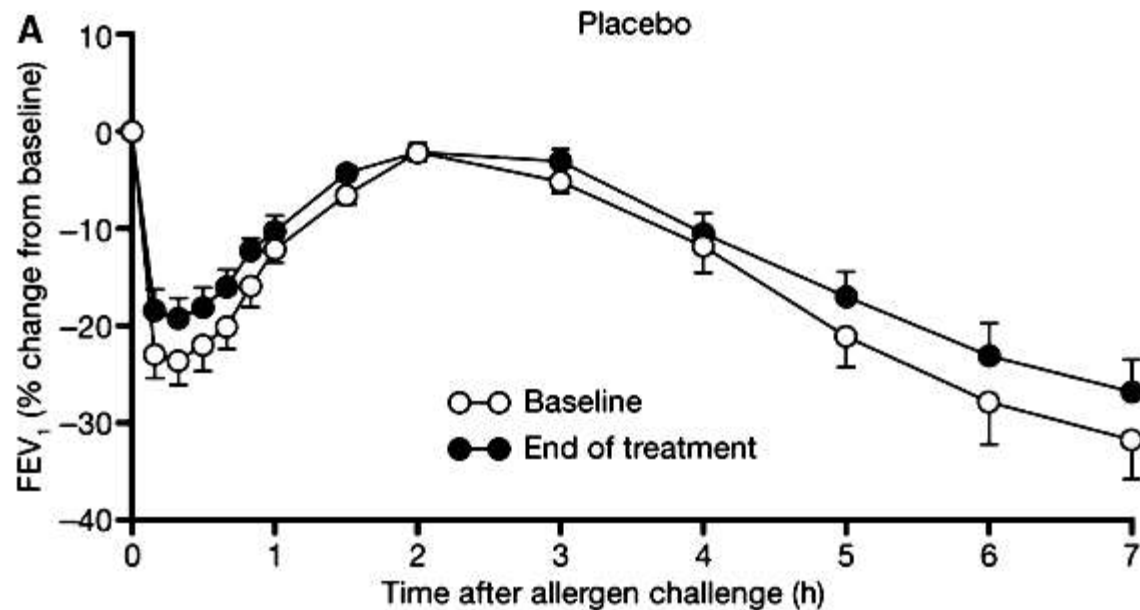
Results of a 32-week study in 400 patients (aged 12–75 years) with SAA



Valutazione dell'*efficacia* di omalizumab prendendo in considerazione diversi parametri:

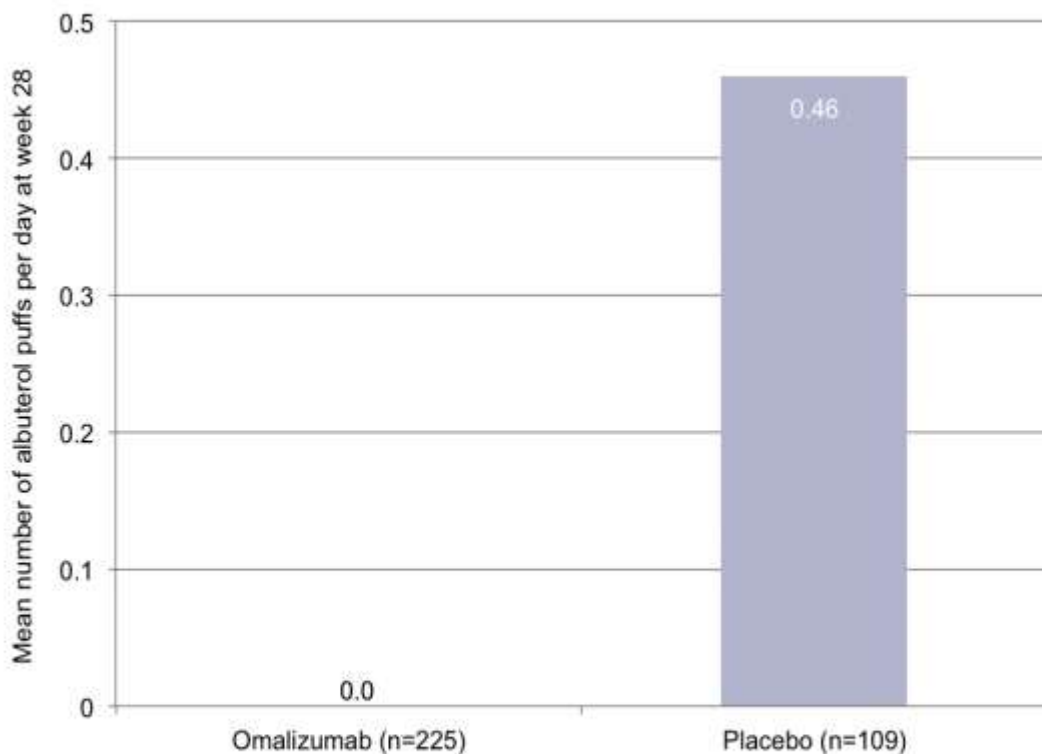
- *Effetti biologici*
- *Esacerbazioni severe*
- *Visite d'urgenza*
- ***Funzionalità polmonare***
- ***Uso di altri farmaci***
- ***Sintomatologia***
- ***Qualità della vita del paziente***

Effetto di omalizumab sulla funzionalità polmonare: FEV₁



Effetto di Omalizumab sulla riduzione del consumo di farmaco al bisogno

Results of a 28-week study with 334 patients aged 6–12 years with moderate-to-severe allergic asthma

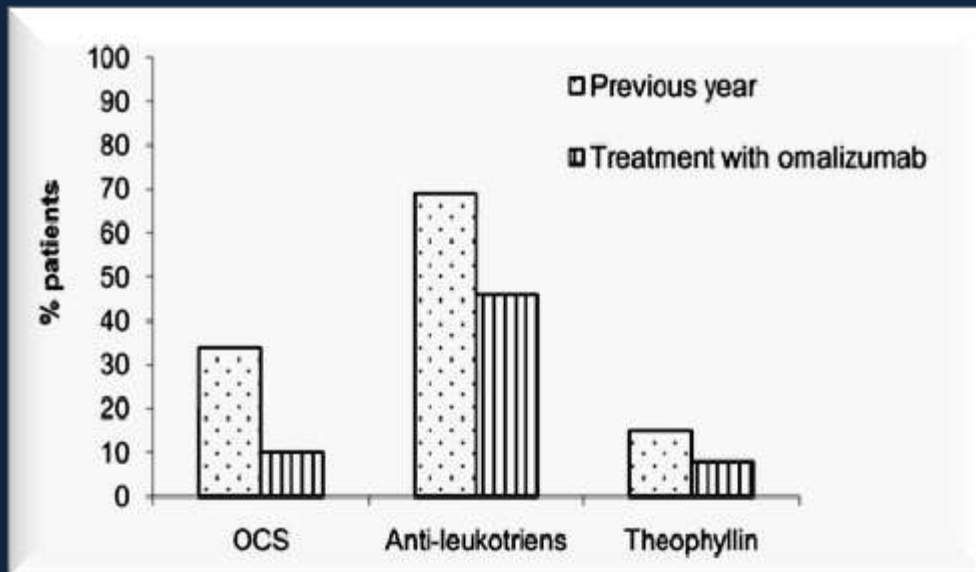


The difference between the omalizumab and placebo groups is statistically significant ($p=0.004$)

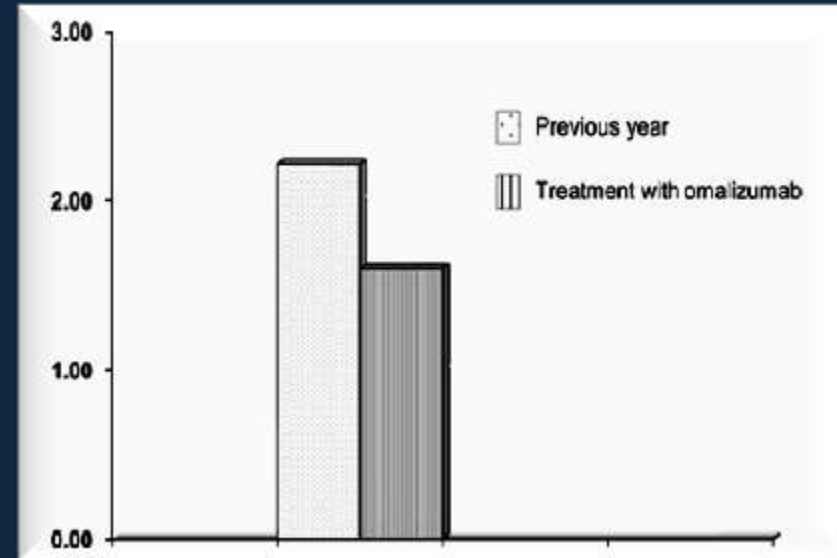
Riduzione uso di altri farmaci



Real life



Riduzione uso di ICS



2,2 → 1,6 mg/die

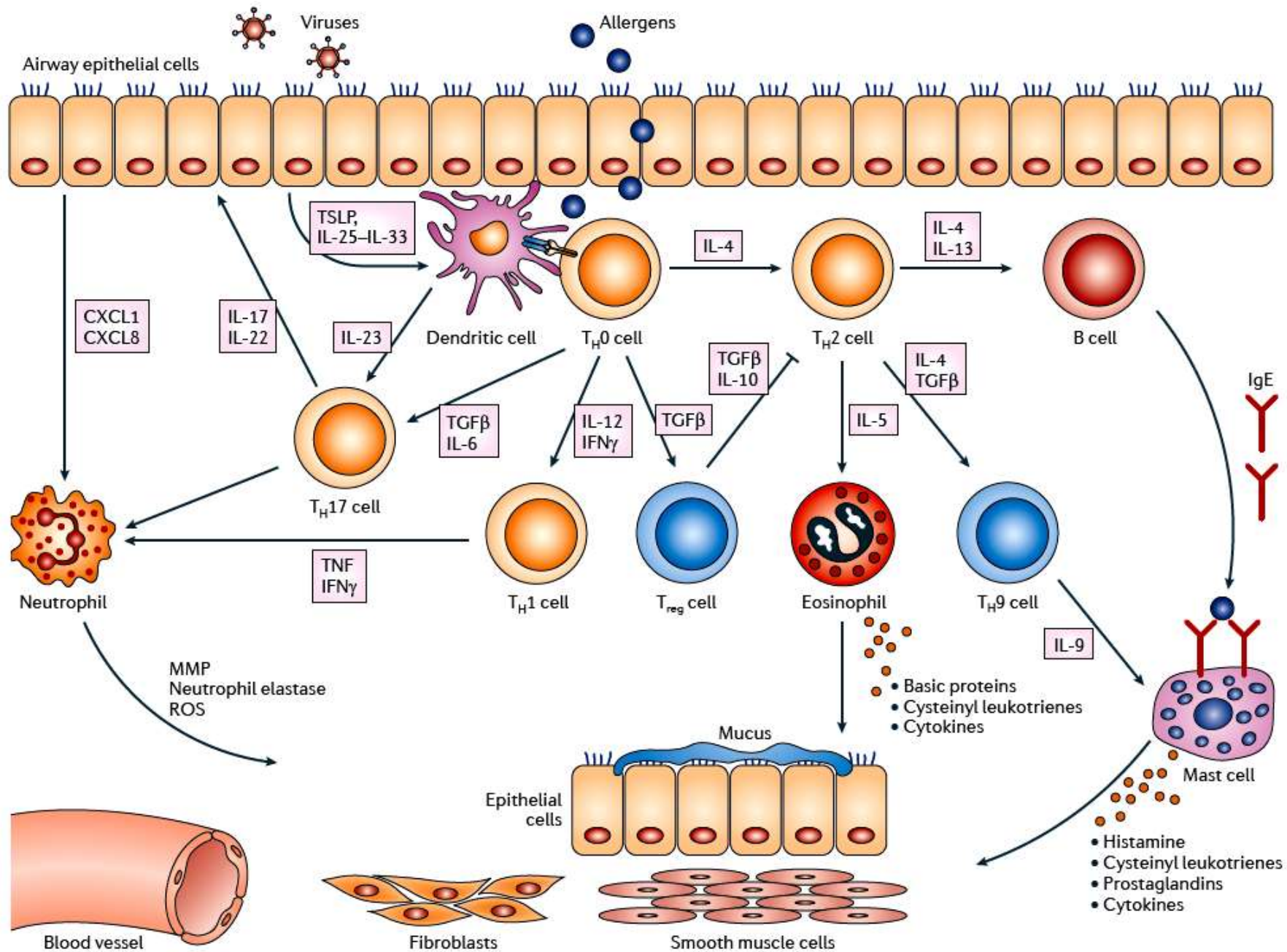
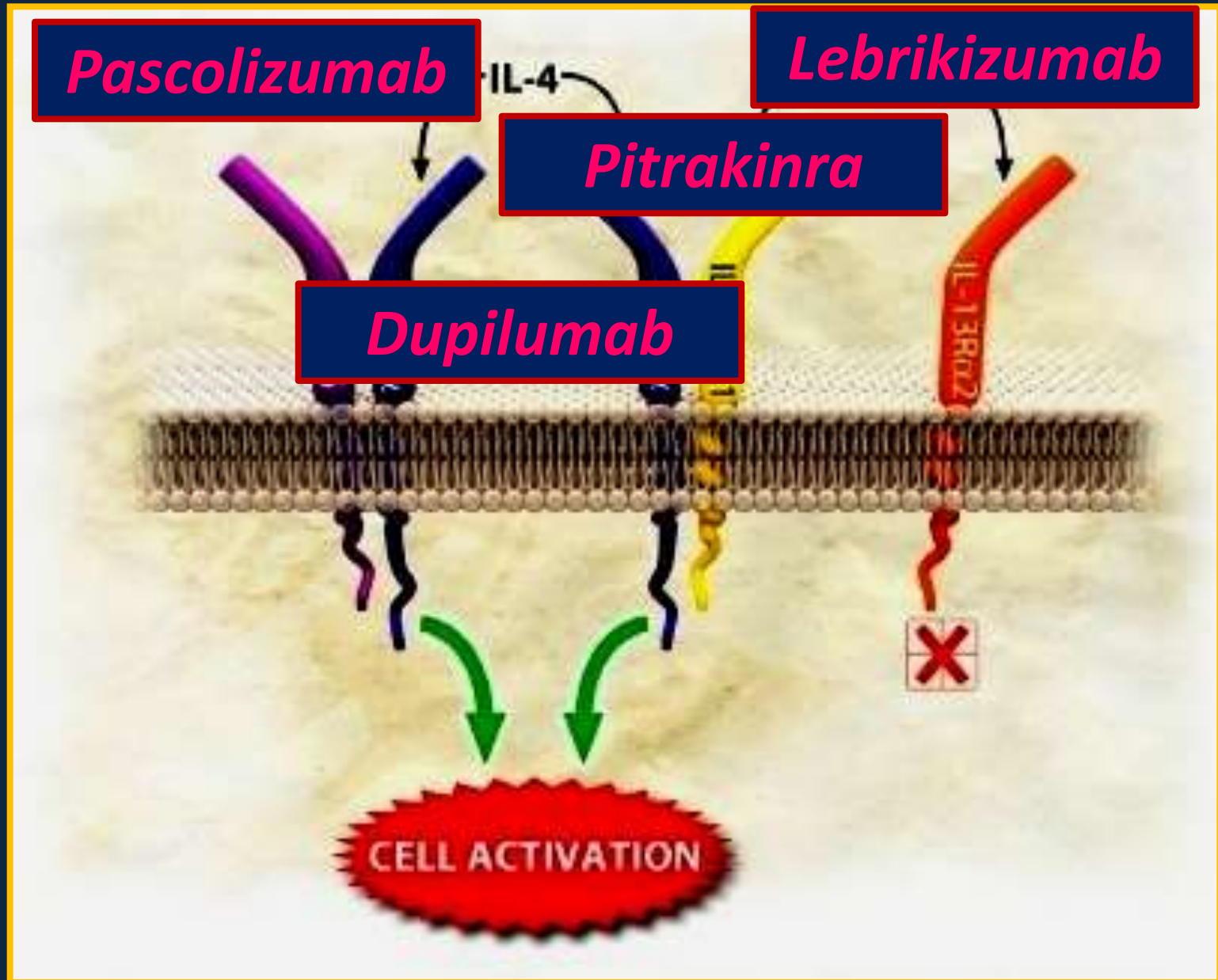


Figure 1 | Pathobiology of asthma.

IL-4 e IL-13

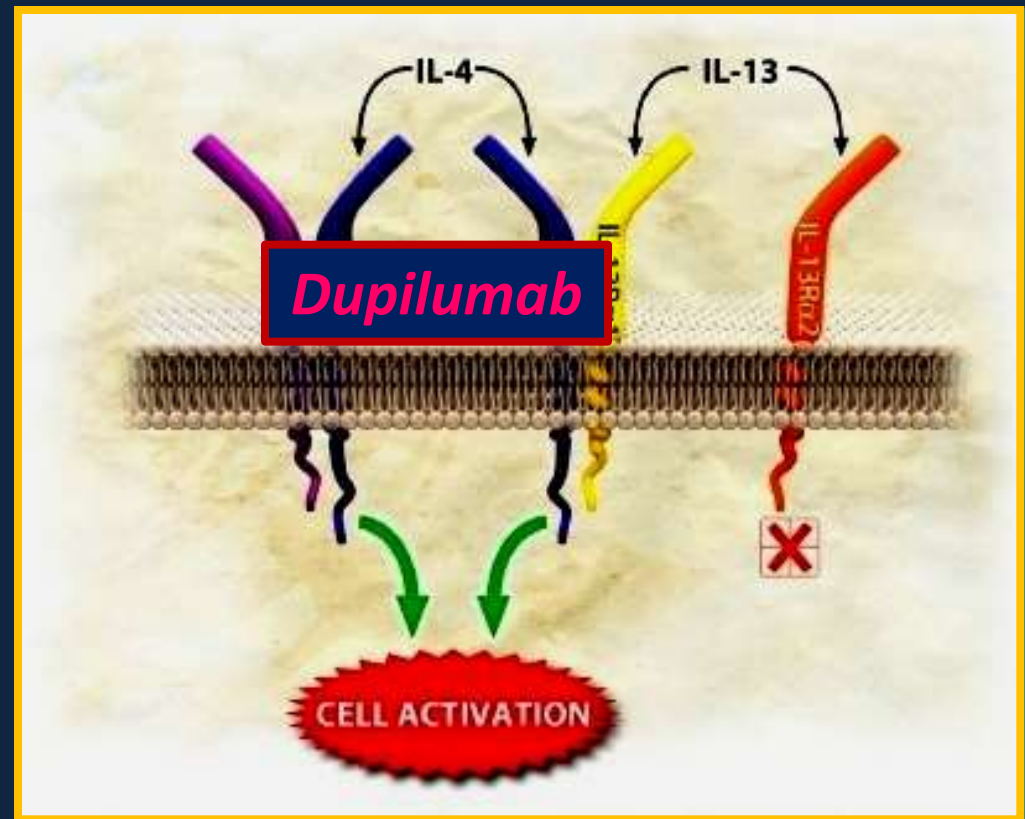


Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels

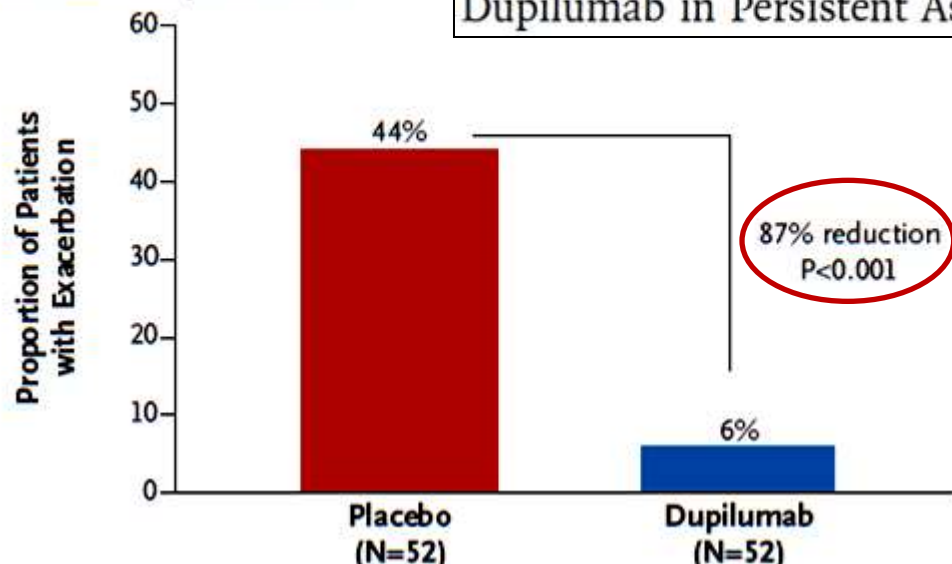
Sally Wenzel, M.D., Linda Ford, M.D., David Pearlman, M.D., Sheldon Spector, M.D., Lawrence Sher, M.D., Franck Skobieranda, M.D., Lin Wang, Ph.D., Stephane Kirkesseli, M.D., Ross Rocklin, M.D., Brian Bock, D.O., Jennifer Hamilton, Ph.D., Jeffrey E. Ming, M.D., Ph.D., Allen Radin, M.D., Neil Stahl, Ph.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Neil Graham, M.D., and Gianluca Pirozzi, M.D., Ph.D.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale che inibisce il segnale di IL-4 e IL-13 attraverso l'inibizione della subunità α del recettore per IL-4 (IL-4R α).

Utilizzato in pazienti con asma persistente da moderato a severo ed elevati livelli di eosinofili.



A Exacerbations — Primary End Point



Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels

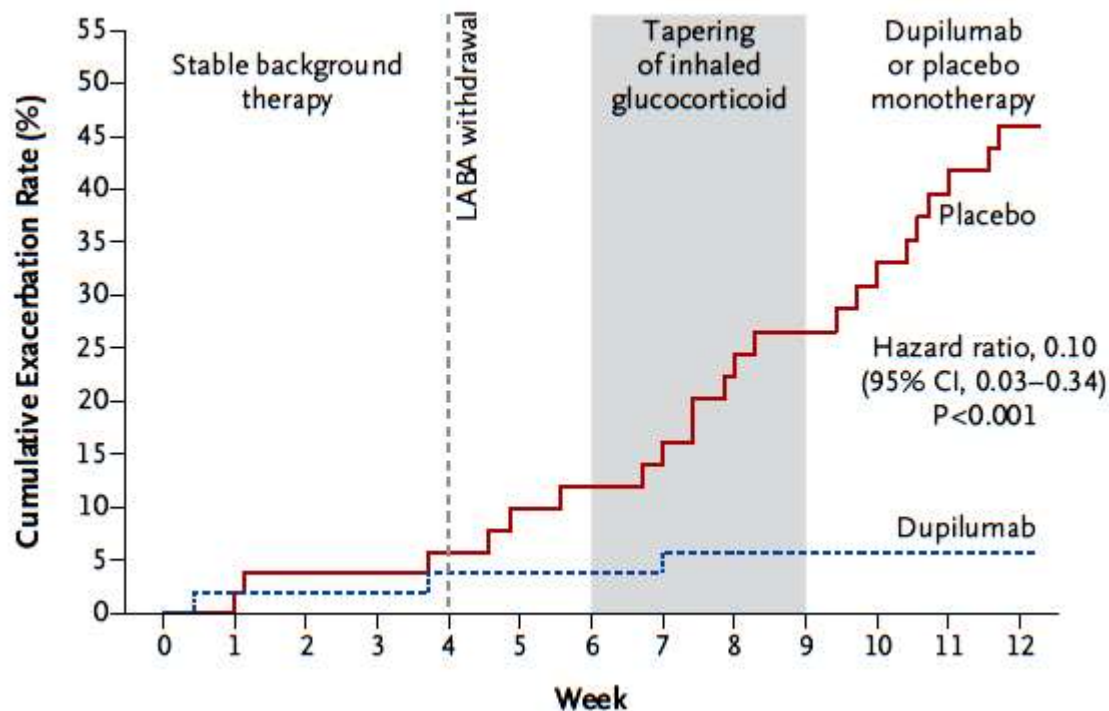
The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of *MEDICINE*

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 27, 2013

VOL. 368 NO. 26

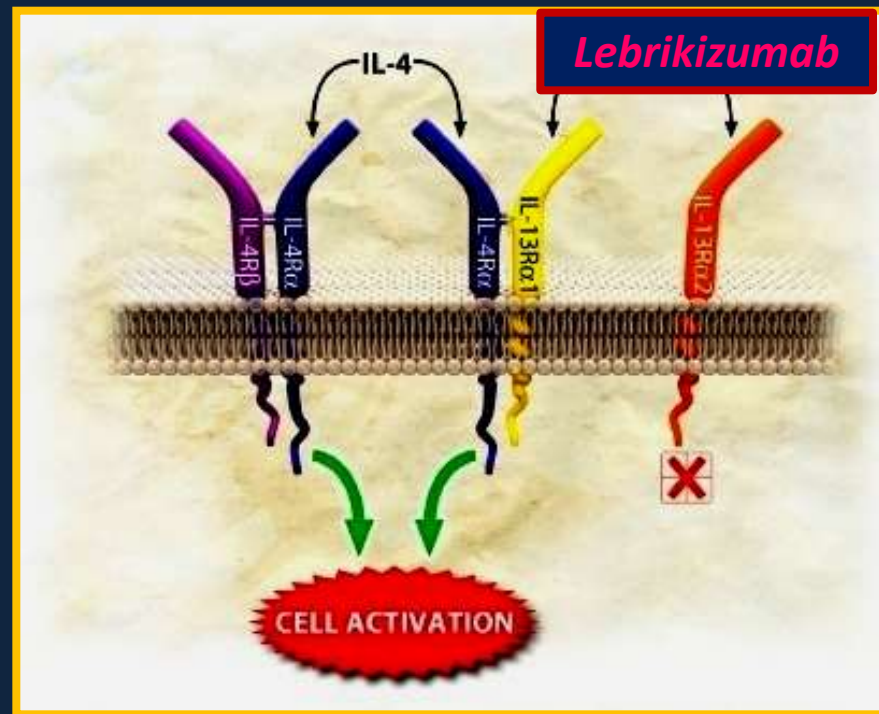
B Time to Exacerbation



Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma

Jonathan Corren, M.D., Robert F. Lemanske, Jr., M.D., Nicola A. Hanania, M.D.,
Phillip E. Korenblat, M.D., Merdad V. Parsey, M.D., Ph.D., Joseph R. Arron, M.D., Ph.D.,
Jeffrey M. Harris, M.D., Ph.D., Heleen Scheerens, Ph.D., Lauren C. Wu, Ph.D.,
Zheng Su, Ph.D., Sofia Mosesova, Ph.D., Mark D. Eisner, M.D., M.P.H.,
Sean P. Bohlen, M.D., Ph.D., and John G. Matthews, M.B., B.S., Ph.D.

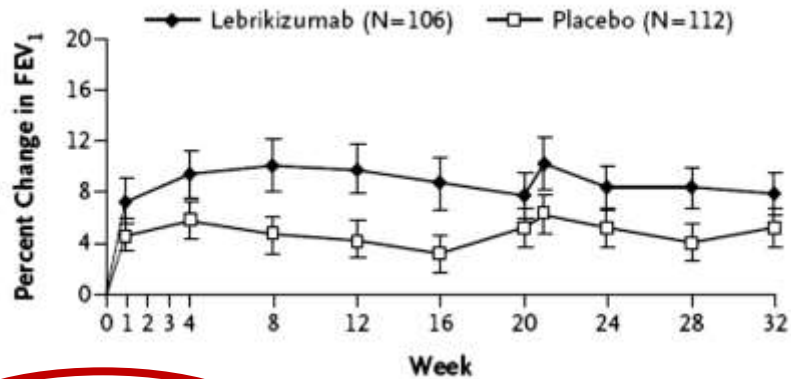
Lebrikizumab è un anti
corpo monoclonale
IgG4 umanizzato che
lega l'IL-13 e inibisce la
sua funzione.



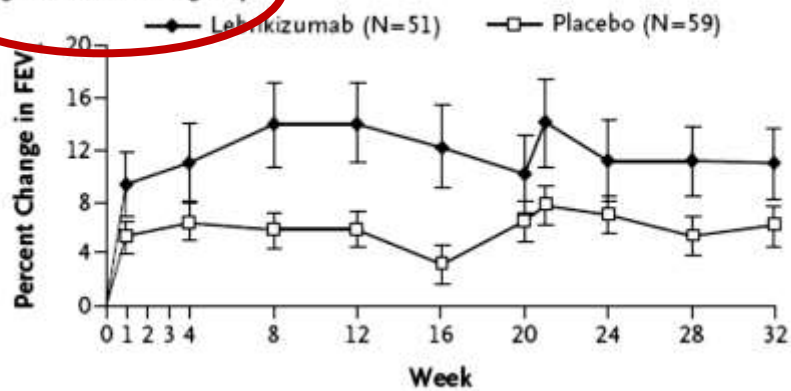
IL-13, Asma severo e livelli di Periostina

- Alcuni studi hanno dimostrato che i livelli di IL-13 sono correlati alla severità della patologia asmatica;
- Elevati livelli di IL-13 sono stati riscontrati nell'espettorato di pazienti con asma severo resistente all'uso di corticosteroidi;
- L'IL-13 induce la secrezione di *periostina* da parte delle cellule dell'epitelio bronchiale.
- La periostina è una proteina della matrice extracellulare;
- Questa può agire sia con meccanismo autocrino sulla funzione delle cellule epiteliali che con effetto paracrino sui fibroblasti;
- Per tali motivi si è ipotizzato che essa possa avere un ruolo chiave nel meccanismo di rimodellamento delle vie aeree nei soggetti asmatici.

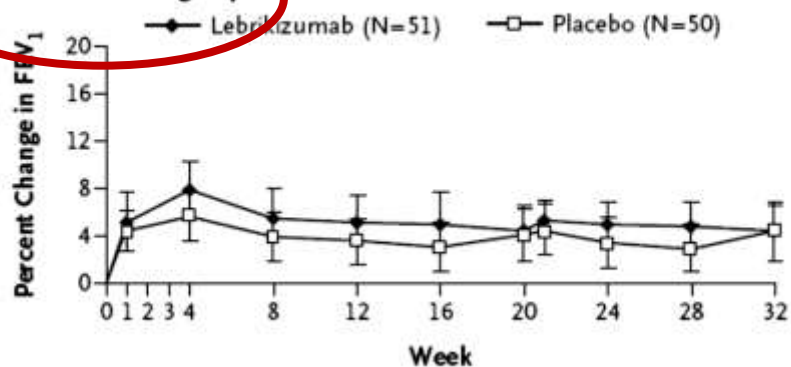
A Total Cohort



B High-Periostin Subgroup



C Low-Periostin Subgroup



L'efficacia del trattamento con Lebrikizumab, valutata in termini di miglioramento del FEV₁, è statisticamente significativa specie nei pazienti che presentano elevati livelli di periostina.

Conclusioni

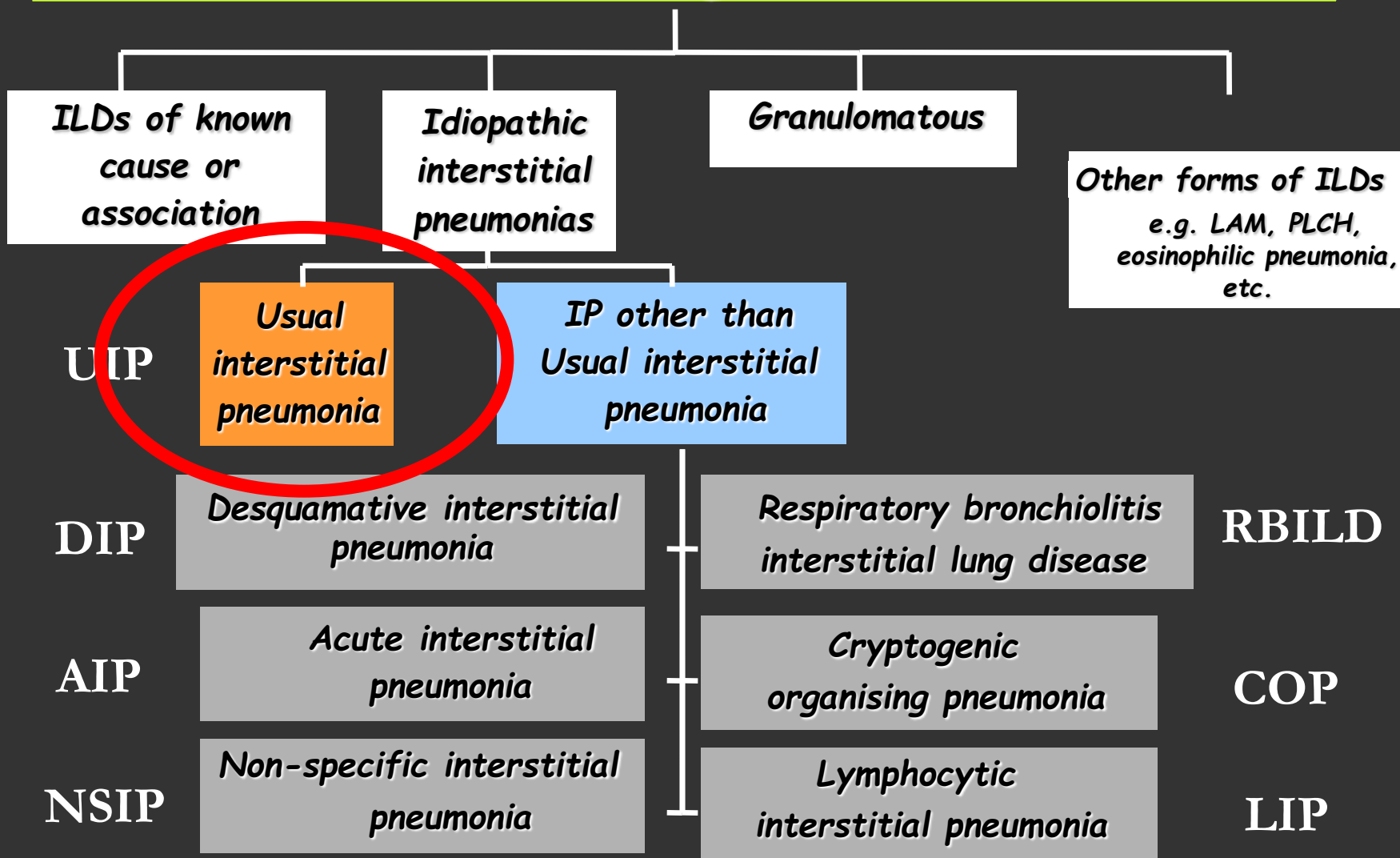
- Sebbene i pazienti con asma severo non controllato rappresentino solo il 5-10% degli asmatici, è importante individuare, caratterizzare e trattare al meglio tale popolazione al fine di migliorare la loro scarsa qualità di vita e ridurre i costi enormi che questi assorbono.
- I farmaci biologici rappresentano una valida opzione terapeutica, purchè si riescano ad individuare i fenotipi sensibili.

Appropriatezza prescrittiva nelle malattie respiratorie

- Patologie Ostruttive
- Patologie Restrittive
- Patologie Neoplastiche
- Asma e BPCO
- Interstiziopatie
- Cancro Polmone



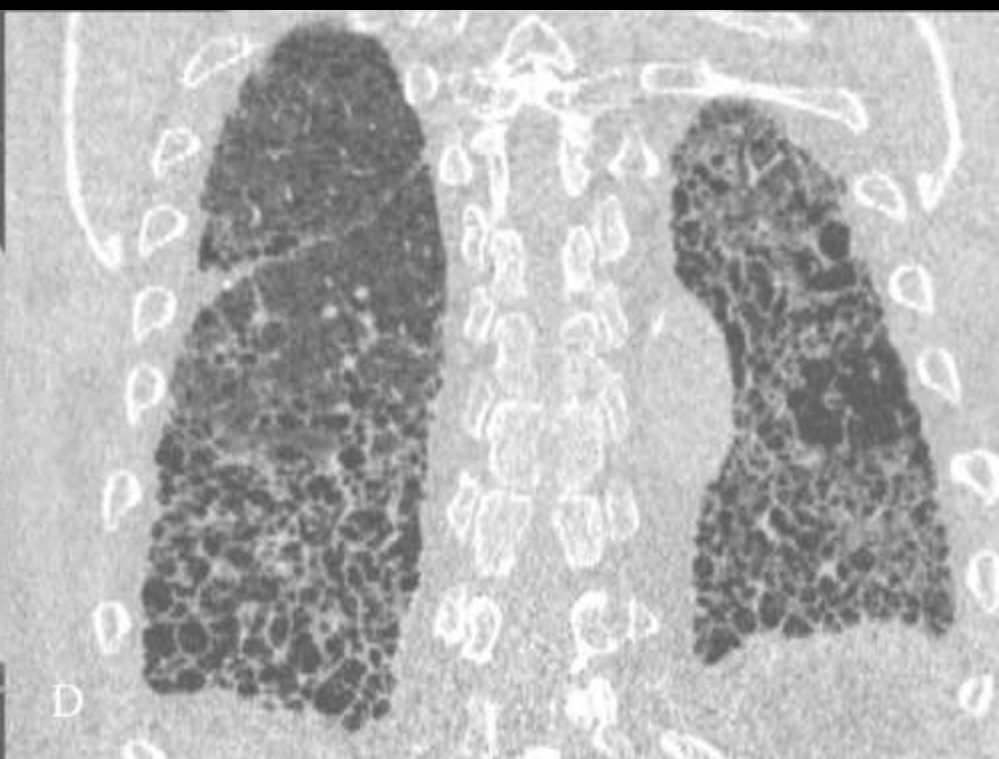
Interstitial Lung Diseases (ILDs)



PICTORIAL REVIEW

Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): a pictorial review

Stefano Palmucci • Federica Roccasalva • Silvia Puglisi • Sebastiano Emanuele Torrisi • Virginia Vindigni • Letizia Antonella Mauro • Giovanni Carlo Ettore • Marina Piccoli • Carlo Vancheri



INCIDENZA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (solo UIP) IN **SICILIA**

Popolazione residente in Sicilia = **5.042.781 abitanti**

Seguendo il modello
di calcolo proposto
da Raghu negli
USA, si stima che
in **Sicilia**
dovrebbero esserci
da **400** a **800**
casi di **IPF** ogni
anno !!!



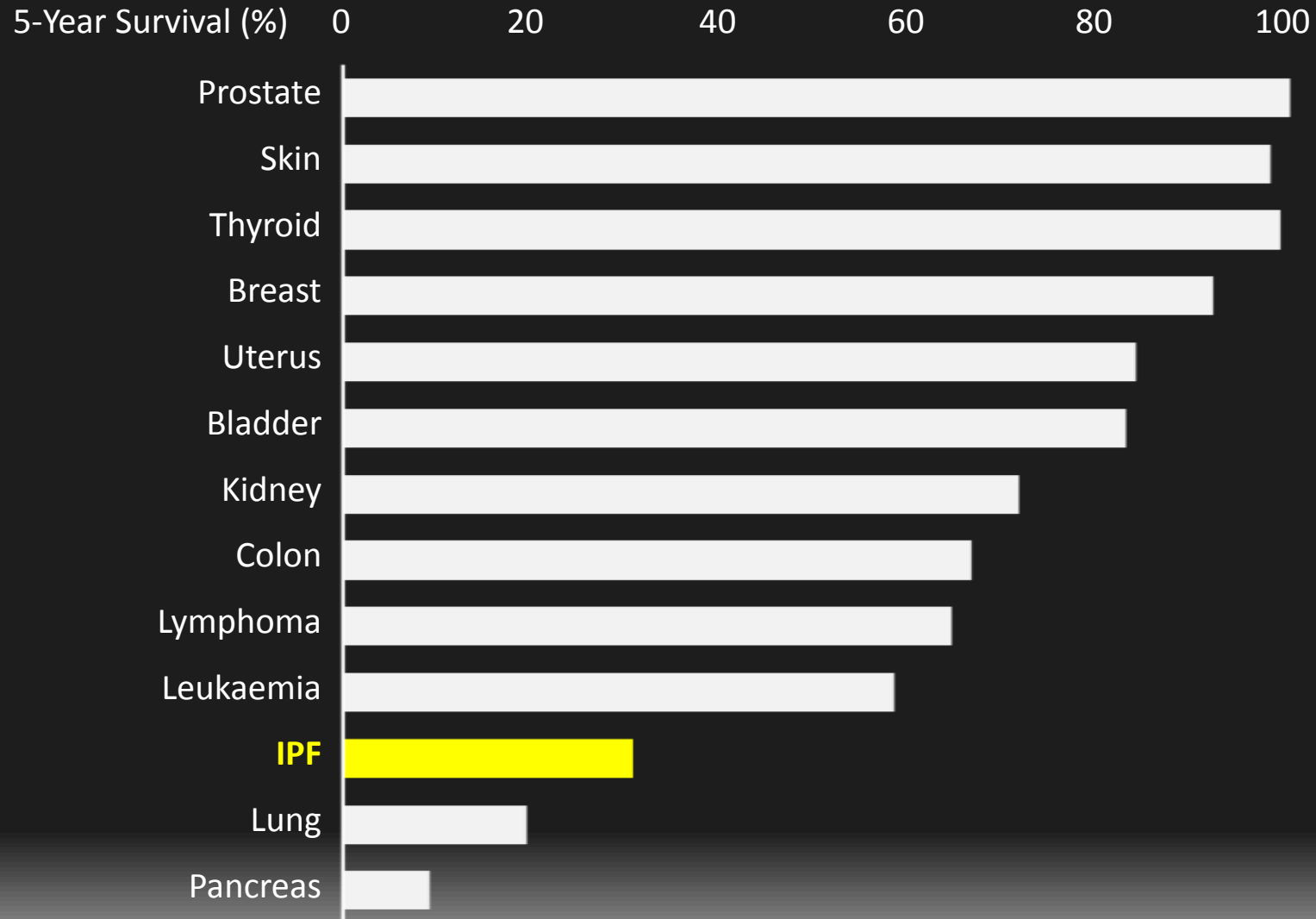
Incidenza IPF (solo UIP) in ITALIA

Abitanti = 60.000.000

Pazienti con IPF 4.800-9.200

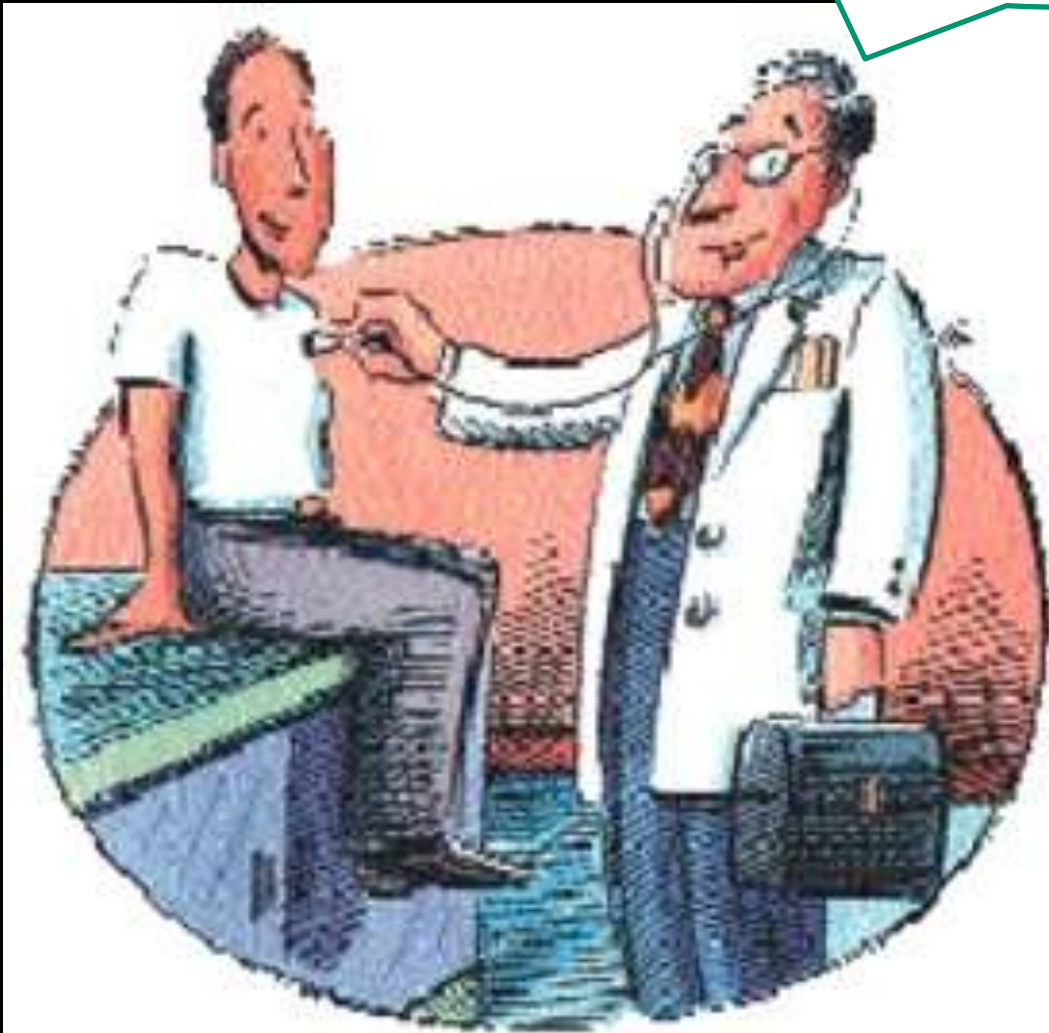


IPF: PROGNOSI PEGGIORE DEL CANCRO



Vancheri et al, Eur Respir J 2010; 35: 496-504

Non si preoccupi è la
sua USUALE
bronchite cronica



Tempo di
diagnosi dalla
prima comparsa
dei sintomi è di
circa 16-18 mesi

*Perché oggi più di ieri è
necessario fare una
diagnosi precoce e corretta
di IPF?*

Since 2011, when was approved by EMA, pirfenidone is used in Europe in different countries



NHS



Individual patient program

**Belgium/Luxemburg/
Netherland:** present with
individual patient program
and/or the NHS since 2011

UK & Ireland: present with
individual patient program
since 2011 and through the
NHS since 2013

France: present through
NHS since 2012

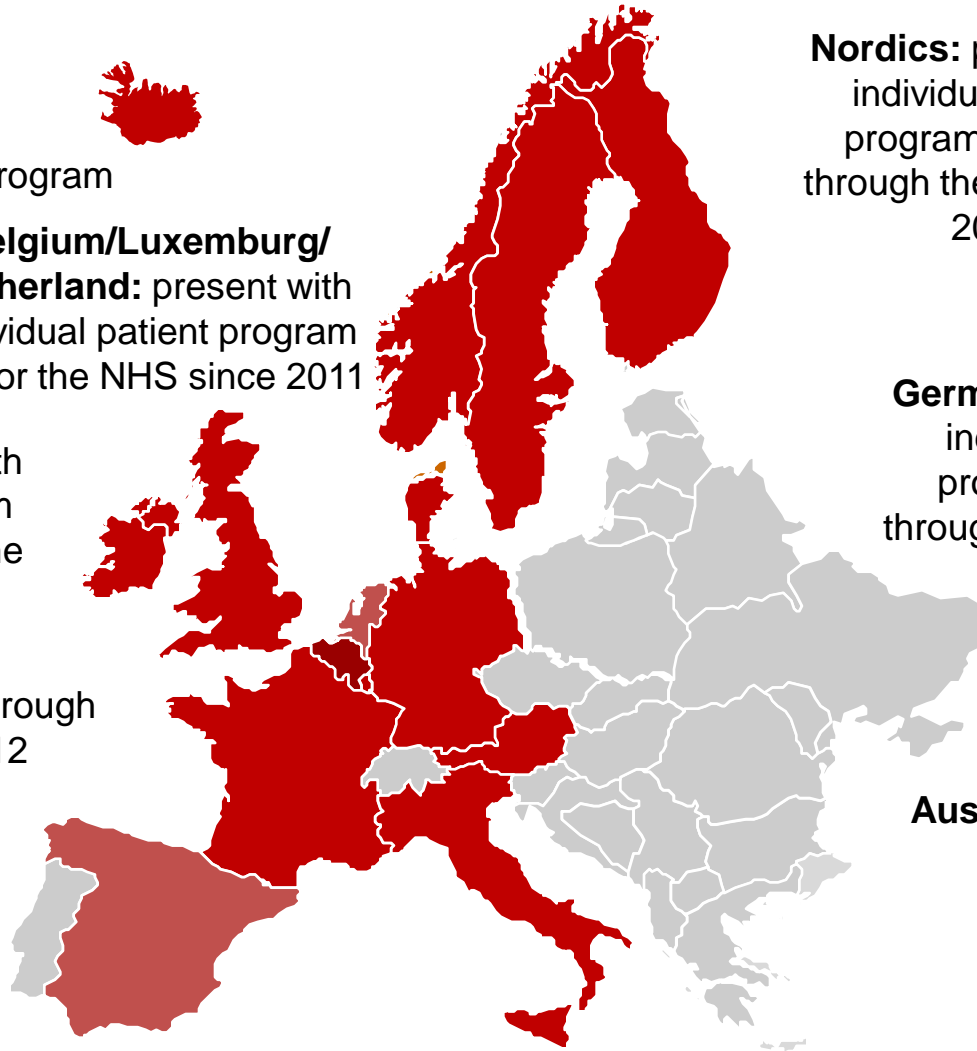
Spain: present with
individual patient
program since 2011

Nordics: present with
individual patient
program and then
through the NHS since
2011

Germany: present with
individual patient
program and then
through NHS since 2011

Austria: present through
NHS since 2012

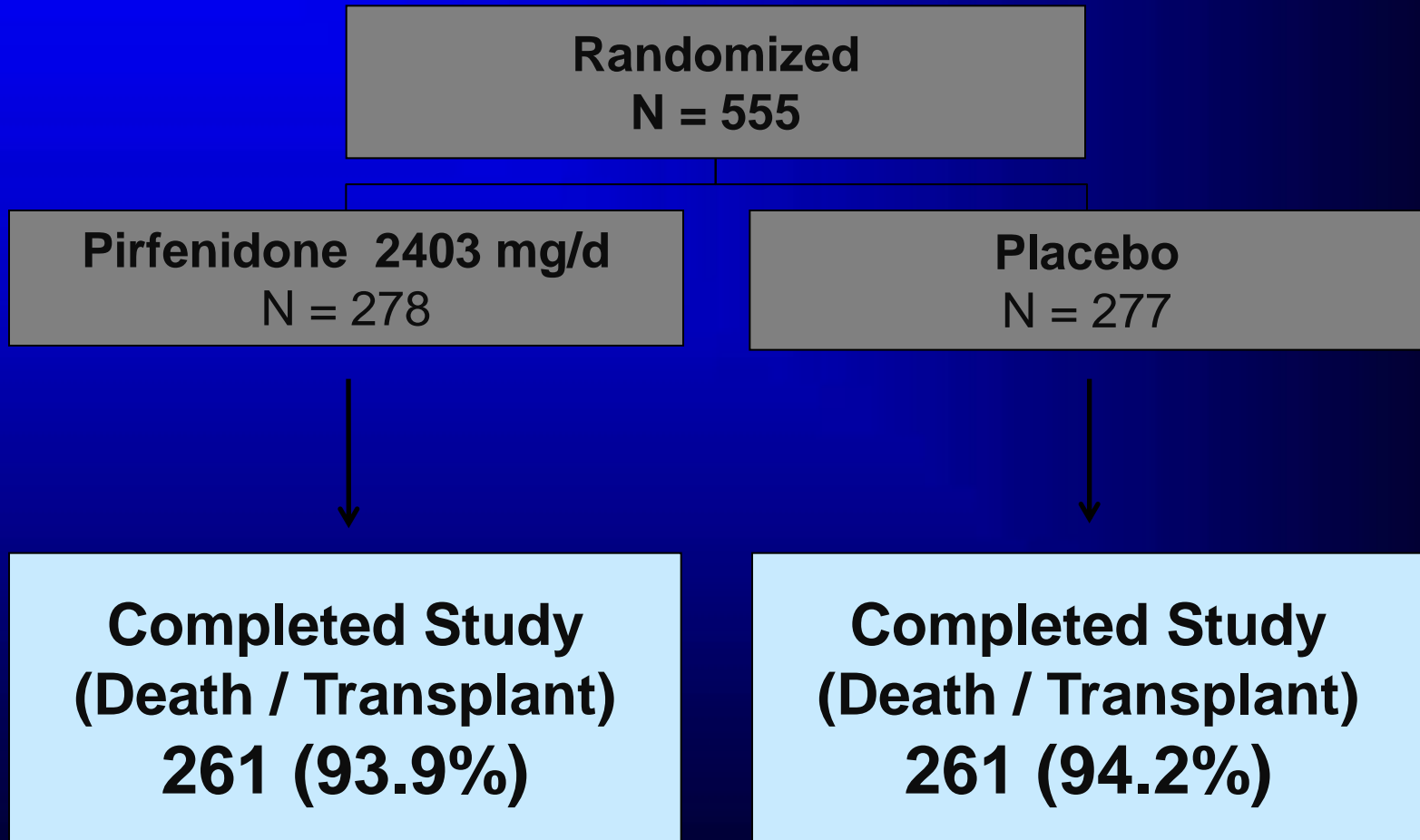
Italy: present with
individual patient program
since 2011 and through
the NHS since 2013





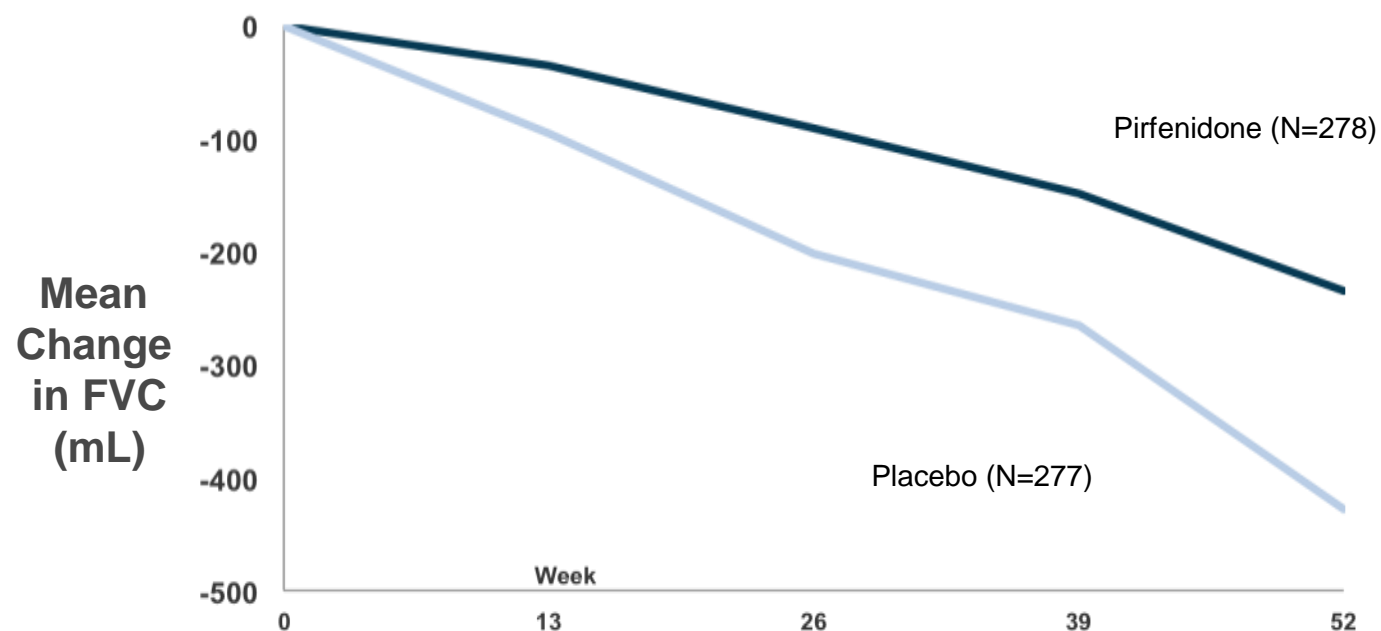
ASCEND Study Patient Disposition

94% of patients in both treatment groups completed the study



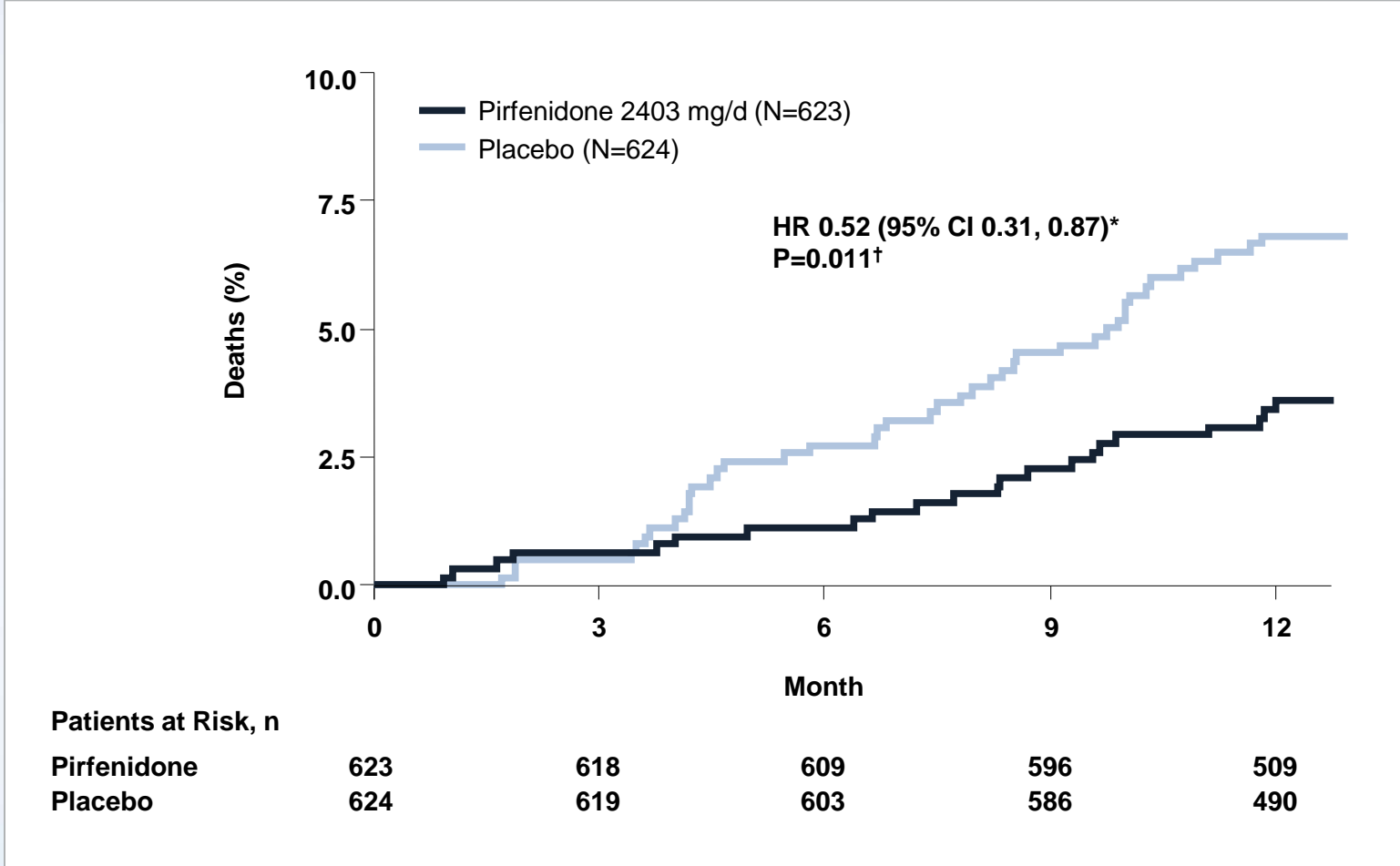
Supportive Analyses of the Primary Endpoint

Treatment group difference of 193 mL at Week 52 - 45% relative reduction in the mean change in FVC



Absolute difference	59.6 mL	111.0 mL	116.7 mL	192.8 mL
Relative difference	62.5%	54.9%	43.9%	45.1%
Rank ANCOVA P-value	<0.000001	<0.000001	0.000002	<0.000001

Pooled All-cause Mortality (Week 52): Treatment group curves diverge early and continue separating throughout the study period

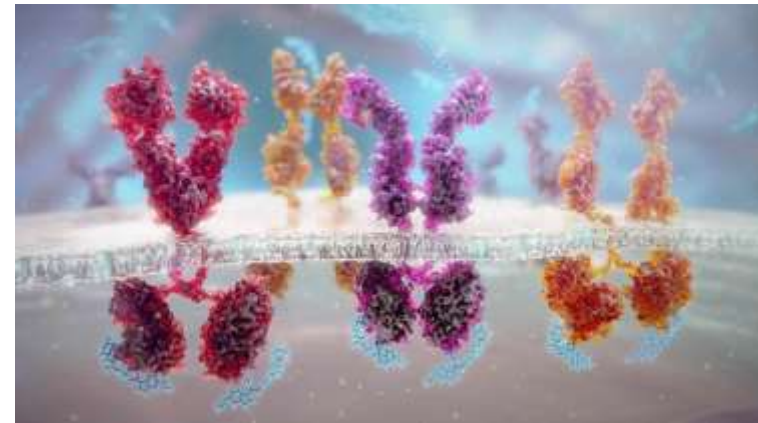


* Cox proportional hazards model)
† Log-rank test

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Arata Azuma, M.D., Ph.D., Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D., Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D., David M. Hansell, M.D., Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D., Dong Soon Kim, M.D., Martin Kolb, M.D., Ph.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Paul W. Noble, M.D., Moisés Selman, M.D., Hiroyuki Taniguchi, M.D., Ph.D., Michèle Brun, M.Sc., Florence Le Maulf, M.Sc., Mannaïg Girard, M.Sc., Susanne Stowasser, M.D., Rozsa Schlenker-Herceg, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., and Harold R. Collard, M.D.,
for the INPULSIS Trial Investigators*



- Nintedanib
 - An intracellular inhibitor of tyrosine kinases^{1,2}
 - Targets FGF, PDGF and VEGF receptors^{1,2}
- Phase II TOMORROW study
 - 12 months' treatment with nintedanib 150 mg bid may reduce lung function decline and acute exacerbations in patients with IPF³
- INPULSIS trials⁴
 - Two replicate 52-week, randomized, double-blind, Phase III trials

FGF, fibroblast growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor

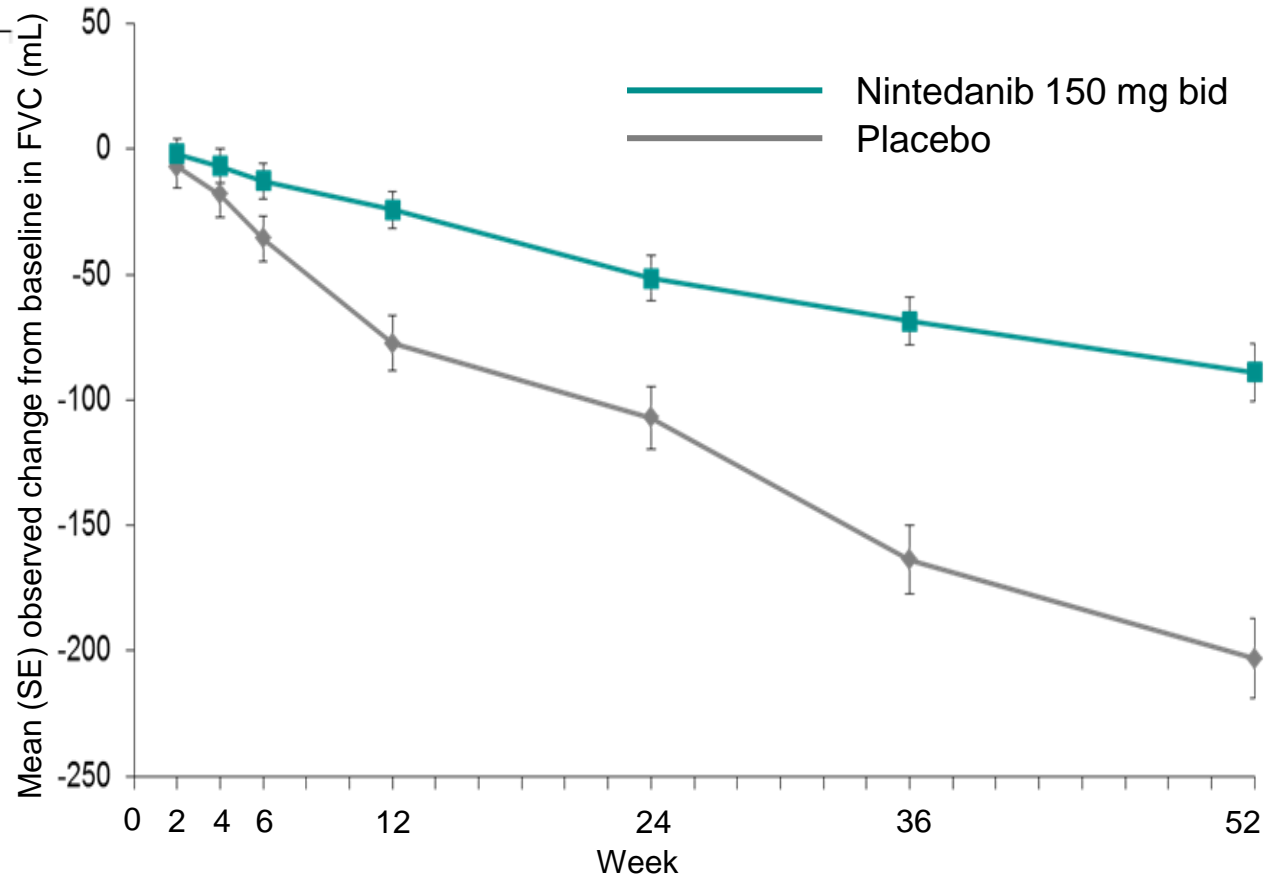
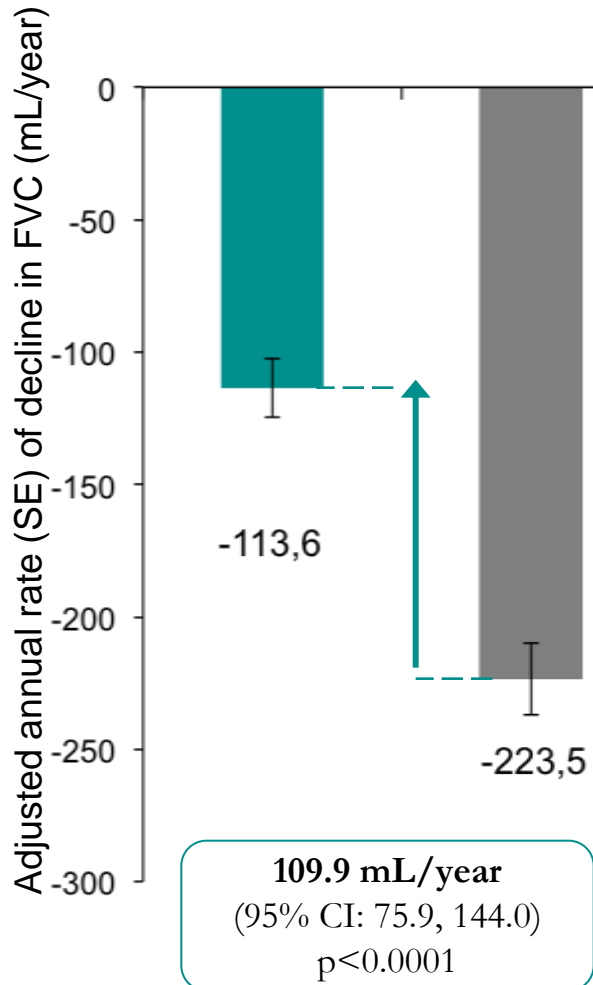
1. Hilberg F, et al. *Cancer Res* 2008;68:4774–82; 2. Wollin L, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:209–20;

3. Richeldi L, et al. *N Engl J Med* 2011;365:1079–87; 4. Richeldi L, et al. *N Engl J Med* 2014; published online May 18, 2014

PATIENT DISPOSITION

	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Nintedanib 150 mg bid	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	Placebo
Screened patients, n	718		794	
Screen failure rate	28%		31%	
Randomized patients, n	309	206	331	220
Treated patients, n	309	204	329	219
Prematurely discontinued trial medication due to adverse event, n (%)	65 (21.0)	24 (11.8)	62 (18.8)	35 (16.0)

PRIMARY EFFICACY ENDPOINT IN POOLED DATA

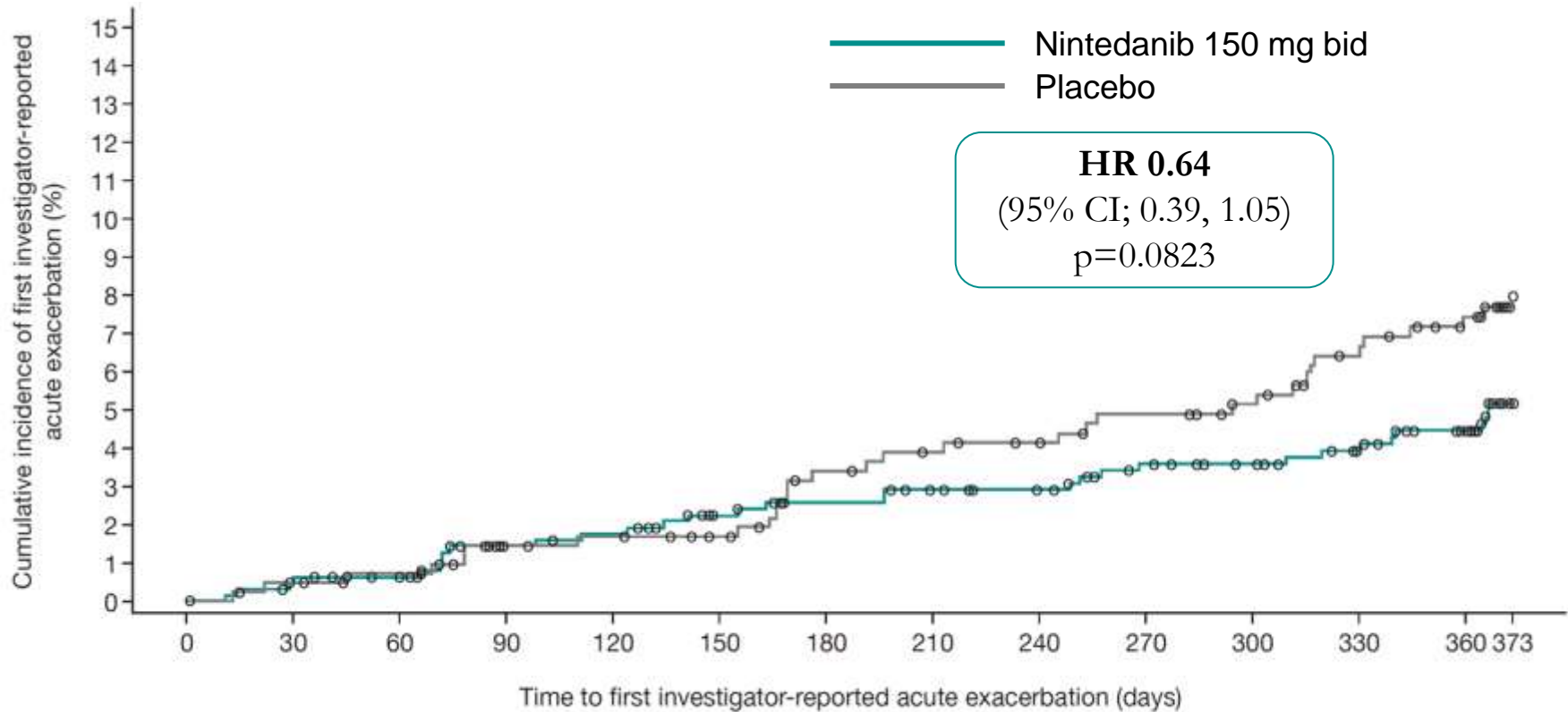


No. of patients

Nintedanib	626	616	613	604	587	569	519
Placebo	417	408	407	403	395	383	345

■ Nintedanib 150 mg bid (n=638)
 ■ Placebo (n=423)

TIME TO FIRST ACUTE EXACERBATION (INVESTIGATOR-REPORTED) IN POOLED DATA



No. of patients

Nintedanib	638	632	627	609	605	595	589	584	580	570	562	553	537	492
Placebo	423	419	415	408	407	403	393	389	386	381	376	367	359	341

	Nintedanib 150 mg bid (n=638)	Placebo (n=423)
Patients with ≥ 1 acute exacerbation, n (%)	31 (4.9)	32 (7.6)

The Sicilian experience in real life



NAMED PATIENT PROGRAM (NPP)

From September 2011 → September 2012
n= 61

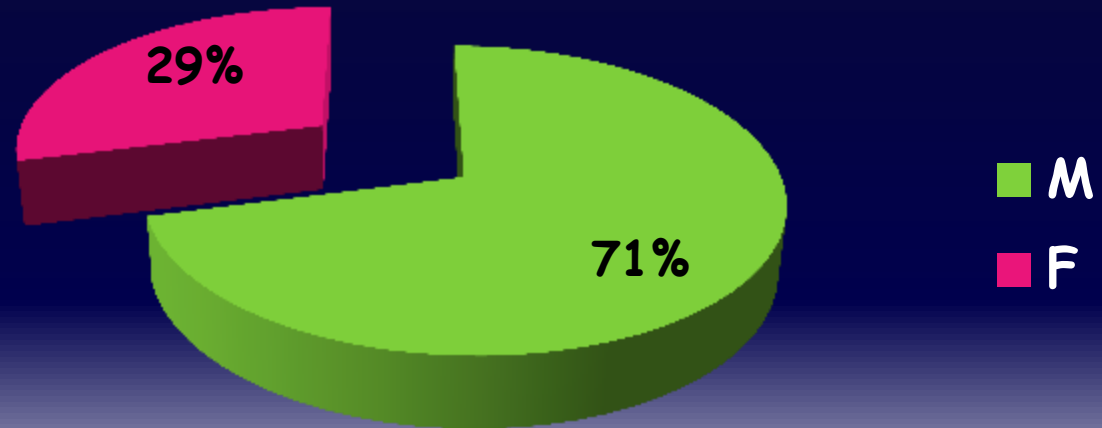
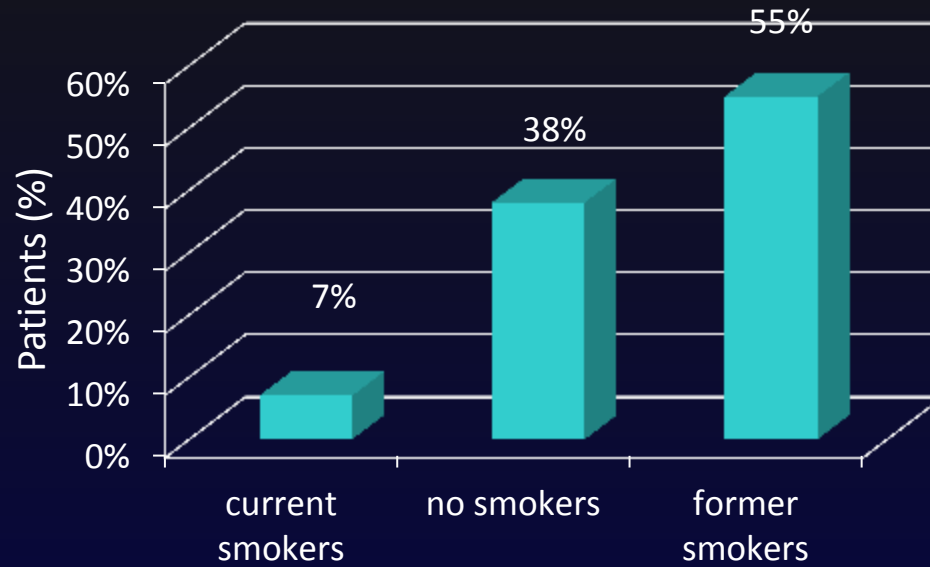


From September 2013 → April 2014
n= 47 (NAIVE)



108
patients

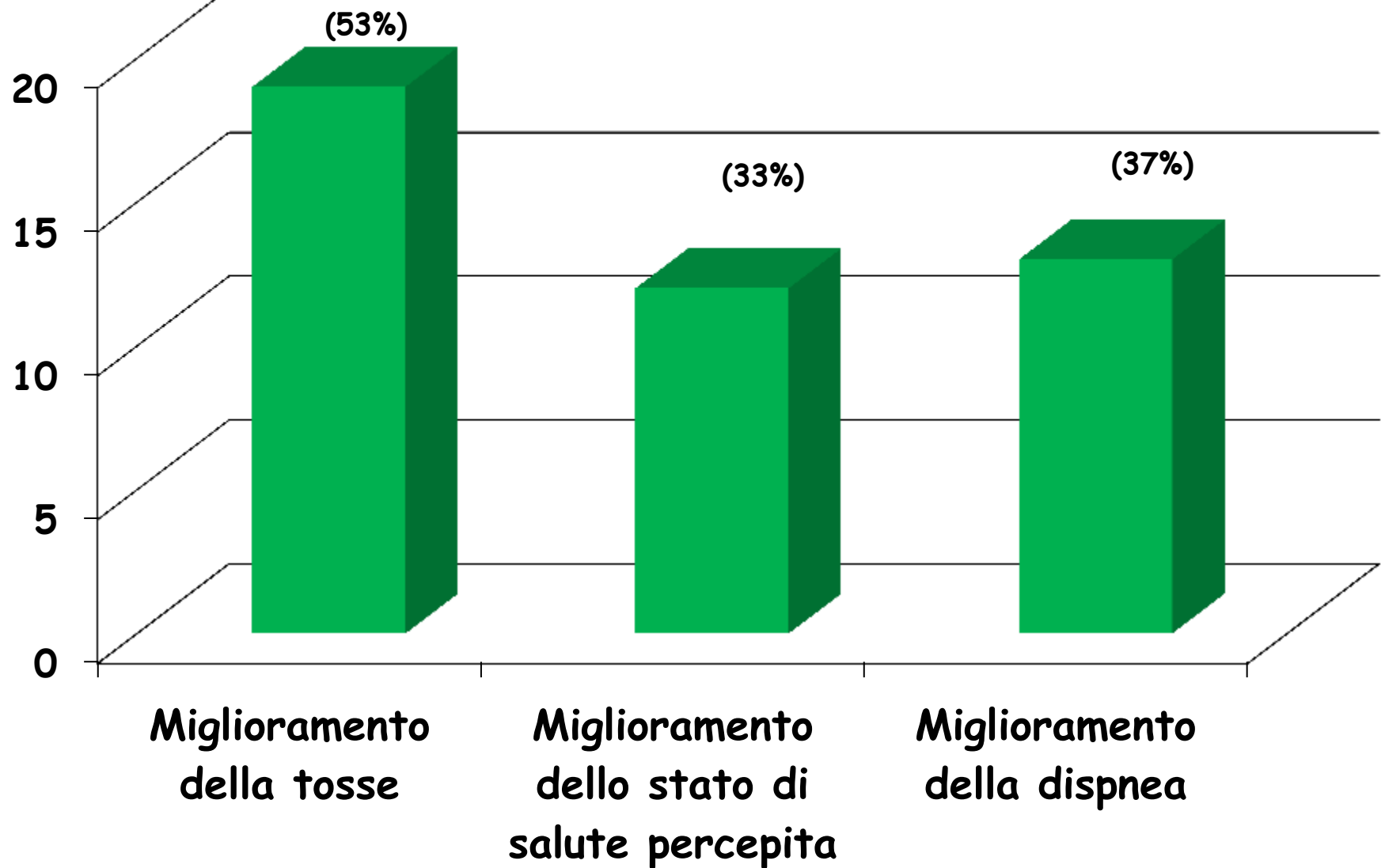
Cigarette smoking



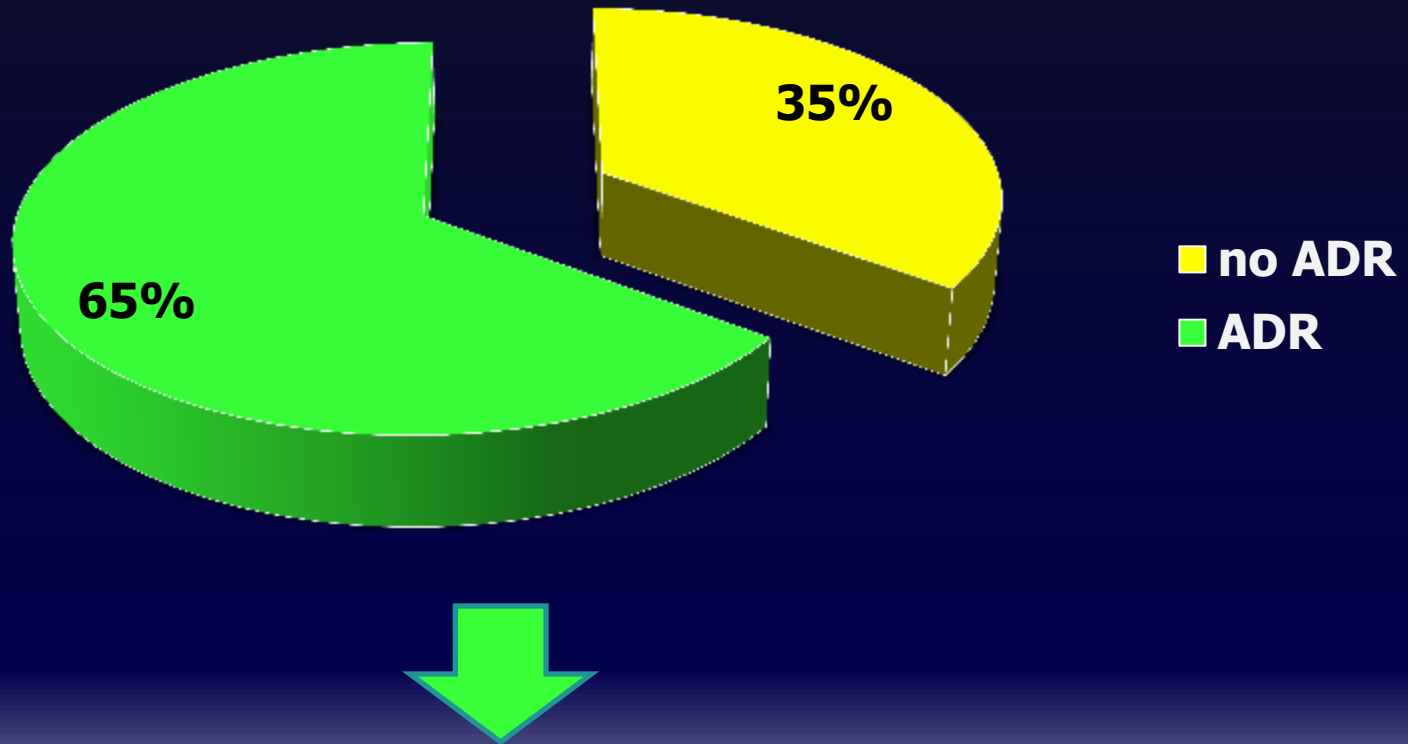
FVC changes at month 3,6,9,12 after pirfenidone

	Stable FVC<5%	Increase FVC>5%	Decrease FVC>5%
3 months	69%	10%	21%
6 months	68%	12%	20%
9 months	67%	11%	22%
12 months	65%	9%	26%

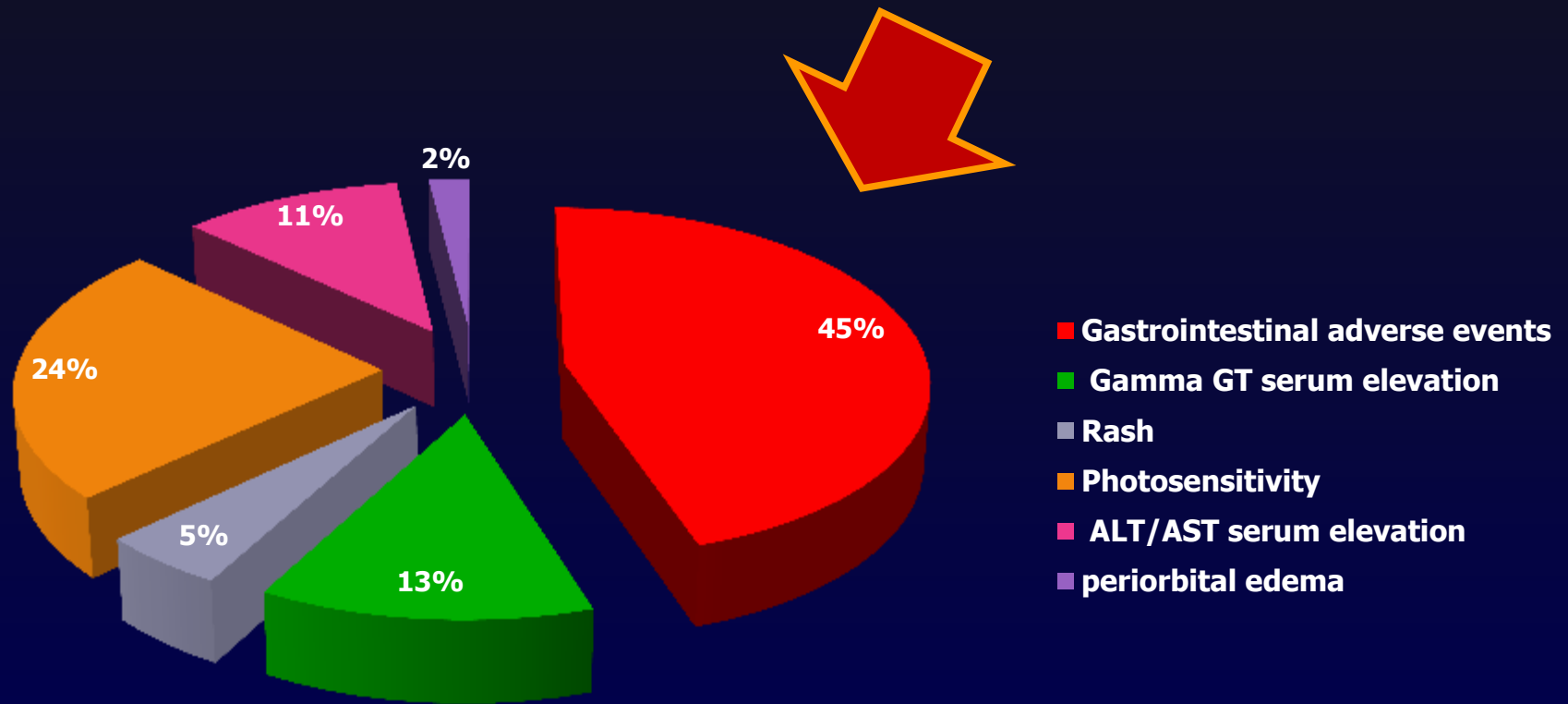
MIGLIORAMENTO SOGGETTIVO



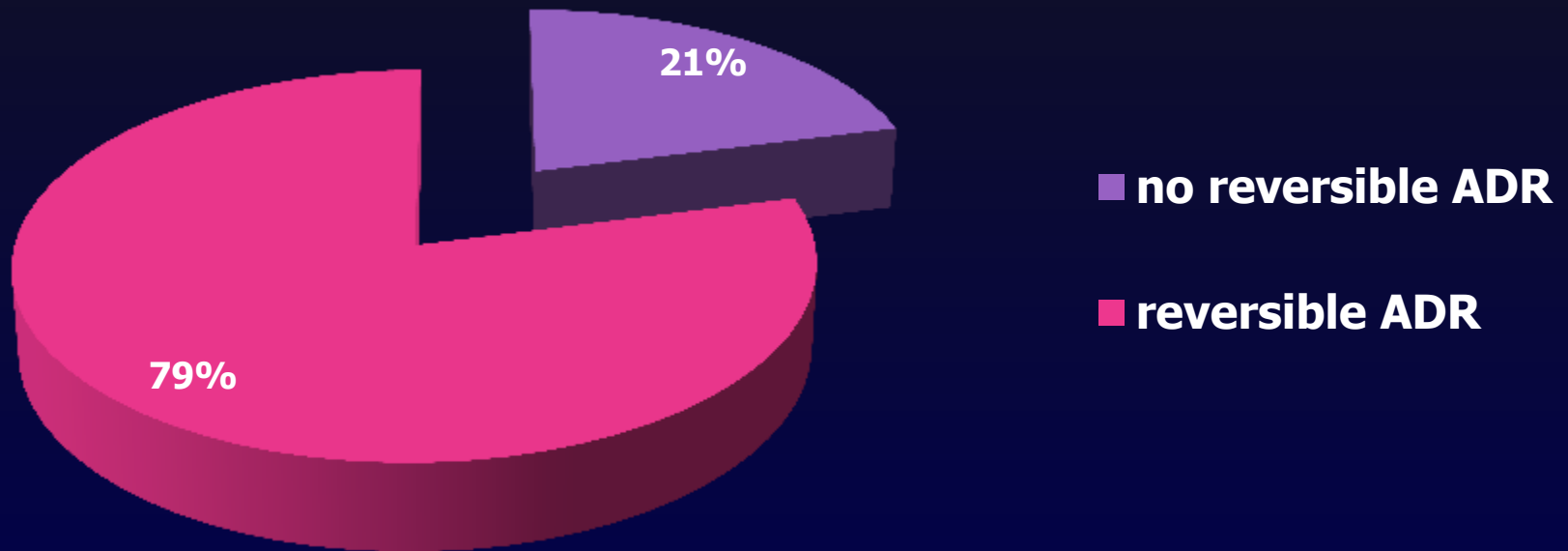
Adverse drug reactions (ADR) related to pirfenidone treatment



Adverse drug reactions (ADR) related to pirfenidone treatment



TIPS and TRICKS may help in making “adverse drug reactions” (ADR) due to pirfenidone reversible in most of the cases



Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Expert Panel Discussion on the Management of Drug-Related Adverse Events

Ulrich Costabel · Elisabeth Bendstrup · Vincent Cottin · Pieter Dewint · Jim J. J. Egan · James Ferguson · Richard Groves · Per M. Hellström · Michael Kreuter · Toby M. Maher · Maria Molina-Molina · Klas Nordlind · Alexandre Sarafidis · Carlo Vancheri

General approaches to preventing and managing pirfenidone-related AEs

Pirfenidone administration and dose modifications

Pirfenidone capsules (267 mg) should be taken individually, over the course of a meal; fine tuning should take into account cultural dietary habits

If nausea is experienced in the morning, the morning dose may be delayed or reduced

A maximum of three capsules (801 mg) should be taken with the main meal of the day, while fewer [1 or 2 capsules (267–534 mg)] may be taken with lighter meals

Upon treatment initiation, the up-titration scheme can be extended to 4 weeks until the daily recommended dose is reached

Temporary treatment interruptions should be considered if symptoms do not resolve following dose reduction

Following dose interruption, pirfenidone could be re-introduced with a slower re-escalation scheme to the full dose

All treatment-related decisions should be made following discussion with the patient and with the aim of balancing quality of life and efficacy benefits

Additional measures to manage GI AEs

Prokinetic agents may help mitigate GI AEs

Additional measures to prevention and manage skin AEs

Prevention of photosensitivity reactions

Change behavior to avoid sun exposure:

- Seek to avoid sun exposure as much as possible, especially at mid-day, in the late afternoon, and during seasonal high UV periods. Remember that the sun's UVA component can penetrate clouds, clothing, and car windows
- Avoid sun exposure for a few hours after the meal at which pirfenidone was administered

Protect skin from the sun with appropriate clothing: use of wide-brimmed hats, sunglasses, long-sleeve shirts, and trousers is recommended, as are gloves for driving and outdoor activities

Protect skin from the sun with sunscreen: frequent and thorough application of a broad-spectrum SPF50 sunscreen with both UVA and UVB protection is mandatory

Management of skin rashes

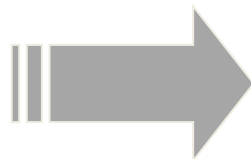
In case of rashes, pirfenidone dose should be reduced. If rashes still persist after 7 days, pirfenidone therapy should be discontinued for 15 days and may be slowly re-introduced once symptoms have resolved

If rashes are due to an allergic reaction, pirfenidone therapy should be permanently discontinued

Success fee procedure

Beginning of treatment for new patients

Success measurement
based on FVC parameter



Single evaluation
at month 6

NON- RESPONDERS

RESPONDERS

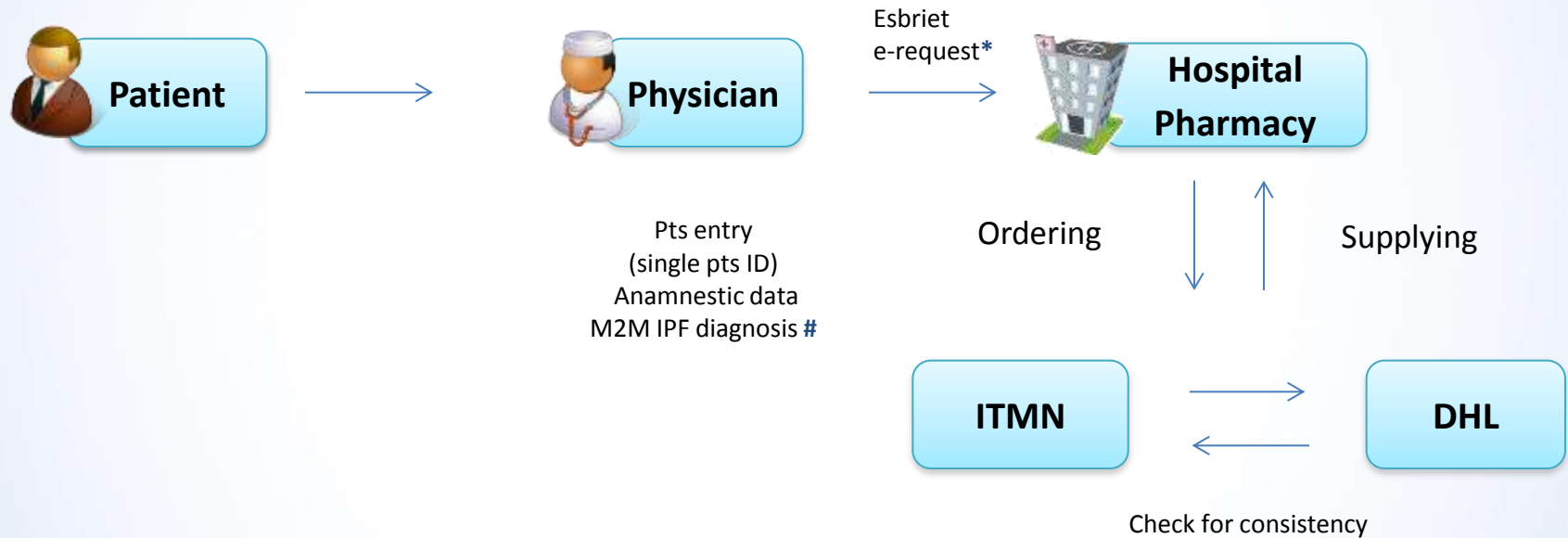
Treatment is stopped

Treatment is continued

Response to treatment with pirfenidone can be defined as a stabilisation of disease progression demonstrated by a decline of less than 10% FVC within the first 6 months of treatment

AIFA Success Fee Web Registry

Months 0-6



*Every month in the first 6 months of treatment

Only at first visit

ESBRIET
Registro AIFA

Anagrafica paziente

Modifica Anagrafica Paziente

Anagrafica Dati di Residenza Trattamenti

Anagrafica Paziente

Codice Paziente

2014021110303700000164

Paziente possiede Codice Fiscale. In caso di paziente straniero munito di codice STP (Straniero Temporaneamente Presente) togliere il flag

Codice Fiscale*:

GRGLNE73M69B201X

Cognome*:

GIORGI

Nome*:

ELENA

Sesso*:

F

Data di nascita (gg/mm/aaaa)*:

29/08/1973

Nazione di Nascita*:

ITALIA

Regione di Nascita*:

LOMBARDIA

Provincia di Nascita*:

PAVIA

Comune di Nascita*:

BRONI

Nel caso in cui il medico non inserisca un identificativo paziente, il sistema genera automaticamente un codice numerico di 22 cifre

I campi contrassegnati dall'* sono obbligatori

Nome del medico

intermune.medico intermune.medico

Data di compilazione (gg/mm/aaaa)

11/02/2014

Nuovo Paziente

Abilita Modifiche

Elimina

Ricerca Paziente

Dati di residenza

Modifica Anagrafica Paziente

Anagrafica **Dati di Residenza** Trattamenti

Dati di Residenza Paziente

ASL di Residenza*:
ASL di Domicilio*:
*Se diversa da quella di residenza Si

I campi contrassegnati dall'* sono obbligatori

Nome del medico
Data di compilazione (gg/mm/aaaa)



Nuovo Paziente

Abilita Modifiche

Elimina

Ricerca Paziente


Nuovo trattamento

 internune.medico
internune.medico 

Sceita farmaco

Selezionare la patologia:

Selezionare il farmaco:



Centri prescrittori



intermune.medico
intermune.medico

Scelta farmaco

Selezionare la patologia:

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Selezionare il farmaco:

ESBRIET

ATTENZIONE! La prescrizione di questo medicinale è soggetta a precise limitazioni, relative alla individuazione dei centri prescrittori autorizzati dalla Regione, attraverso uno specifico atto amministrativo.

Pertanto La invitiamo a verificare le limitazioni stabilite negli atti pubblicati (delibere e/o determine regionali) e di far riferimento al settore farmaceutico della regione di appartenenza per la puntuale verifica dei centri autorizzati.

La informiamo, nel contempo, che AIFA ha rilasciato alle singole regioni una funzionalità che consente la puntuale verifica dello stato delle prescrizioni e/o erogazioni da parte dei centri ospedalieri e territoriali.

Infine ci corre l'obbligo di informarLa che, in caso di prescrizione non autorizzata, il medicinale erogato non è soggetto a rimborsabilità a carico del SSN.

Ho puntualmente verificato se il centro a cui appartengo è nell'elenco di quelli autorizzati?

SI

NO

Indicazioni terapeutiche



Eleggibilità del paziente

Codice Paziente

2014021110303700000164

Centro

OSPEDALE SERRISTORI

Iniz. Paz.

EL.GI.

Data Registrazione

11/02/2014

Data di Nascita

29/08/1973

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- ESBRIET -

ESBRIET è indicato negli adulti per il trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata

Indicazioni

Per i pazienti già in trattamento le condizioni cliniche da riportare nella scheda AIFA sono quelle all'inizio del trattamento e che devono seguire l'indicazione approvata EMA e i criteri di eleggibilità della scheda AIFA. I trattamenti che non rispettano queste regole non vanno inseriti nel Registro AIFA: in questi casi i clinici devono fare riferimento alla Normativa sugli usi speciali dei medicinali.

Tabella sulle Richieste Farmaco

RF1	Titolazione	ST1 + ST2	3 cps/die + 6 cps/die
RF2	Mantenimento	ST3-6	9 cps/die
RF3	Mantenimento	ST7-10	9 cps/die
RF4	Mantenimento	ST11-14	9 cps/die
RF5	Mantenimento	ST15-18	9 cps/die
RF6	Mantenimento	ST19-22	9 cps/die
RF7	Mantenimento	ST23-26	9 cps/die

(E) Entità *:

Selezionare il valore ▼

(E) Esordio insidioso o dispnea da sforzo non spiegabile altrimenti da ≥ 3 mesi *:

Selezionare il valore ▼

(E) Presenza di Pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia) alla Tomografia ad alta risoluzione (HRCT) *:

Selezionare il valore ▼

Eleggibilità

Per i pazienti già in trattamento le condizioni cliniche da riportare nella scheda AIFA sono quelle all'inizio del trattamento e che devono seguire l'indicazione approvata EMA e i criteri di eleggibilità della scheda AIFA. I trattamenti che non rispettano queste regole non vanno inseriti nel Registro AIFA: in questi casi i clinici devono fare riferimento alla Normativa sugli usi speciali dei medicinali.

Tabella sulle Richieste Farmaco

RF1	Titolazione	ST1 + ST2	3 cps/die + 6 cps/die
RF2	Mantenimento	ST3-6	9 cps/die
RF3	Mantenimento	ST7-10	9 cps/die
RF4	Mantenimento	ST11-14	9 cps/die
RF5	Mantenimento	ST15-18	9 cps/die
RF6	Mantenimento	ST19-22	9 cps/die
RF7	Mantenimento	ST23-26	9 cps/die

(E) Entità *:	Selezionare il valore ▼
(E) Esordio insidioso o dispnea da sforzo non spiegabile altrimenti da \geq 3 mesi *:	Selezionare il valore ▼
(E) Presenza di Pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia) alla Tomografia ad alta risoluzione (HRCT) *:	Selezionare il valore ▼
(E) Il paziente ha eseguito il test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento? *:	Selezionare il valore ▼
Il paziente è fumatore *:	Selezionare il valore ▼
Punteggio dispnea prima di iniziare il trattamento *:	<input type="text"/>
Il paziente è in lista per trapianto polmonare *:	Selezionare il valore ▼
Il paziente ha assunto altri farmaci prima della terapia con pirfenidone *:	Selezionare il valore ▼
Il paziente aveva necessità di ossigenoterapia prima della terapia con pirfenidone? *:	Selezionare il valore ▼
Paziente già in trattamento con pirfenidone secondo le indicazioni autorizzate EMA e secondo i criteri di eleggibilità della scheda AIFA *:	Selezionare il valore ▼

Data Valutazione



Controlla eleggibilità

Salva eleggibilità

Indietro

Eleggibilità: pattern UIP positivo

(E) Entità *:	Moderata	▼
(E) Esordio insidioso o dispnea da sforzo non spiegabile altrimenti da ≥ 3 mesi *:	Sì	▼
(E) Presenza di Pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia) alla Tomografia ad alta risoluzione (HRCT) *:	Sì	▼
(E) Il paziente ha eseguito il test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento? *:	Sì	▼
Se sì indicare la funzionalità epatica *:	Normale	▼
Il paziente è fumatore *:	Sì	▼
Punteggio dispnea prima di iniziare il trattamento *:	3	
Il paziente è in lista per trapianto polmonare *:	No	▼
Il paziente ha assunto altri farmaci prima della terapia con pirfenidone *:	Sì	▼
Se sì, indicare i farmaci utilizzati *:		<input type="checkbox"/> Cortisonici
		<input type="checkbox"/> Ciclofosfamide
		<input type="checkbox"/> Interferone gamma
		<input type="checkbox"/> Azatiopirina
		<input checked="" type="checkbox"/> N-acetilcisteina
		<input type="checkbox"/> Bosentan
		<input type="checkbox"/> Etanercept
		<input type="checkbox"/> Anticoagulanti
		<input type="checkbox"/> Altro

Campo Obbligatorio



Eleggibilità: pattern UIP negativo

(E) Entità *:	Moderata	▼
(E) Esordio insidioso o dispnea da sforzo non spiegabile altrimenti da ≥ 3 mesi *:	Si	▼
(E) Presenza di Pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia) alla Tomografia ad alta risoluzione (HRCT) *:	No	▼
(E) Biopsia polmonare chirurgica a cielo aperto o biopsia chirurgica toracoscopica video-assistita (VATS) che dimostra probabile o definita UIP *:	Selezionare il valore	▼
(E) Il paziente ha eseguito il test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento? *:	Si	▼
Se sì indicare la funzionalità epatica *:	Normale	▼
Il paziente è fumatore *:	Si	▼
Punteggio dispnea prima di iniziare il trattamento *:	3	
Il paziente è in lista per trapianto polmonare *:	No	▼
Il paziente ha assunto altri farmaci prima della terapia con pirfenidone *:	Si	▼
Se sì, indicare i farmaci utilizzati *:	<input type="checkbox"/> Cortisonici <input type="checkbox"/> Ciclofosfamide <input type="checkbox"/> Interferone gamma <input type="checkbox"/> Azatiopirina <input checked="" type="checkbox"/> N-acetilcisteina <input type="checkbox"/> Bosentan <input type="checkbox"/> Etanercept <input type="checkbox"/> Anticoagulanti	

Eleggibilità: trapianto

RF4	Mantenimento	ST11-14	9 cps/die
RF5	Mantenimento	ST15-18	9 cps/die
RF6	Mantenimento	ST19-22	9 cps/die
RF7	Mantenimento	ST23-26	9 cps/die

(E) Entità *:	Moderata	▼
(E) Esordio insidioso o dispnea da sforzo non spiegabile altrimenti da \geq 3 mesi *:	Sì	▼
(E) Presenza di Pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia) alla Tomografia ad alta risoluzione (HRCT) *:	No	▼
(E) Biopsia polmonare chirurgica a cielo aperto o biopsia chirurgica toracoscopica video-assistita (VATS) che dimostra probabile o definita UIP *:	Sì	▼
(E) Il paziente ha eseguito il test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento? *:	Sì	▼
Se sì indicare la funzionalità epatica *:	Normale	▼
Il paziente è fumatore *:	No	▼
Punteggio dispnea prima di iniziare il trattamento *:	5	▼
Il paziente è in lista per trapianto polmonare *:	Selezionare il valore	▼
Il paziente ha assunto altri farmaci prima della terapia con pirfenidone *:	Sì	▼

Campo Obbligatorio

Selezionare il valore

Sì

No

Sì ▼

Se sì, indicare i farmaci utilizzati *:

Il fatto che il paziente sia o meno in lista d'attesa per il trapianto non compromette l'eleggibilità

- Cortisonici
- Ciclofosfamide
- Interferone gamma
- Azatiopirina
- N-acetilcisteina
- Bosentan
- Etanercept
- Anticoagulanti

Prescrizione

Codice Paziente	Iniz. Paz.	Data Registrazione	Data di Nascita
3014021316335500000104	DE.MO.	13/02/2014	22/04/1972

MODULO DI RICHIESTA FARMACO:	ESBRIET - FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA
Numero della richiesta:	7
Codice identificativo univoco della richiesta:	13984
Centro prescrittore:	OSPEDALE SERRISTORI
Medico prescrittore:	intermune.medico intermune.medico

Reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente: No

Dose/Die o Dose calcolata in base alla posologia: 2403 mg

Dose totale richiesta: 67284 mg

Data richiesta farmaco: 13/02/2014

Durata richiesta farmaco (in giorni): 28

Il paziente ha eseguito il test di funzionalità epatica prima di ogni RF?: Si

Farmacia di riferimento: Farmacia Ospedaliera

INDICAZIONI PER IL PAZIENTE:

Per ottenere il farmaco che Le è stato prescritto si dovrà recare presso la Farmacia della struttura che Le è stata indicata dal medico che Le ha prescritto il farmaco.

Se fa presente che, nel caso in cui l'ASL indicata nel modulo non corrisponda all'ASL domiciliare, sarà opportuno recarsi presso l'ASL di domicilio attuale ed esibire comunque il seguente modulo, in quanto la ASL potrà in ogni caso prendere in carico la richiesta.

INDICAZIONI PER LA FARMACIA TERRITORIALE:

La presente richiesta è stata generata utilizzando l'attuale piattaforma web transitoria dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio, alla quale hanno accesso medici e farmacisti. Come sopra riportato, in base alle informazioni fornite dal medico prescrittore sotto la propria responsabilità, il paziente è risultato eleggibile al trattamento farmacologico richiesto che pertanto sarà somministrato secondo indicazione terapeutica approvata e rimborsata. Si prega pertanto di procedere alla dispensazione del farmaco al paziente, conservando copia della presente ed avendo particolare cura di annotare il codice identificativo unico della richiesta sopra riportato per ricercare la richiesta farmaco caricata nella banca dati. I dati relativi alla presente dispensazione saranno registrati nel sistema, pertanto la dispensazione sarà riferita e riconducibile alla Vostra farmacia e sarà visualizzabile nella piattaforma web dei Registri dei Farmaci sottoposti a Monitoraggio. Si ringrazia per la collaborazione.

N.B.: Se il farmacista territoriale non è ancora dotato di password di accesso ai Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio, dovrà registrarsi seguendo le indicazioni riportate sul portale istituzionale dell'AIFA, sezione Registri:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

Eventi avversi

⚠ E' necessario cliccare il pulsante 'Conferma' per inviare la scheda.

Codice Paziente	Centro	Iniz. Paz.	Data Registrazione	Data di Nascita
<input type="text" value="2014021110303700000164"/>	<input type="text" value="OSPEDALE SERRISTORI"/>	<input type="text" value="EL.GI."/>	<input type="text" value="11/02/2014"/>	<input type="text" value="29/08/1973"/>

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

ESBRIET

ESBRIET è indicato negli adulti per il trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata

I campi contrassegnati dall* sono obbligatori

Richiesta numero:

Codice identificativo univoco della richiesta farmaco:

Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?* [E' necessario compilare il modulo ministeriale](#)

Posologia:*

Dose/Die o Dose calcolata in base alla posologia: mg

Dose totale richiesta:* mg

Data richiesta farmaco (gg/mm/aaaa):*

Farmacia di riferimento:*
 Farmacia Ospedaliera
 Farmacia territoriale ASL di domicilio
 Altra farmacia (altra Struttura, altra ASL, ecc.)

Denominazione farmacia:

Data di interruzione ciclo:

Il paziente ha eseguito il test di funzionalità epatica prima di ogni RF? *:

Salva

Conferma

Modifica

Elimina

Interrompi

Stampa

Indietro

Rivalutazione


Numero di somministrazioni ricevute*:

Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente? Si No

*

[E' necessario compilare il modulo ministeriale](#)

Data esami*:

FVC prevista*:

 %

DL co prevista*:

 %


Test del cammino di 6 minuti (6MWT)*:

 m


Il paziente ha avuto necessità di ossigenoterapia*:


Delta FVC:

 % 

Delta DL co:

 % 

Delta Test del Cammino di 6 minuti (6MWT):

 % 

Punteggio dispnea*:

Il paziente prosegue il trattamento?*

 Si No

Salva

Conferma

Modifica

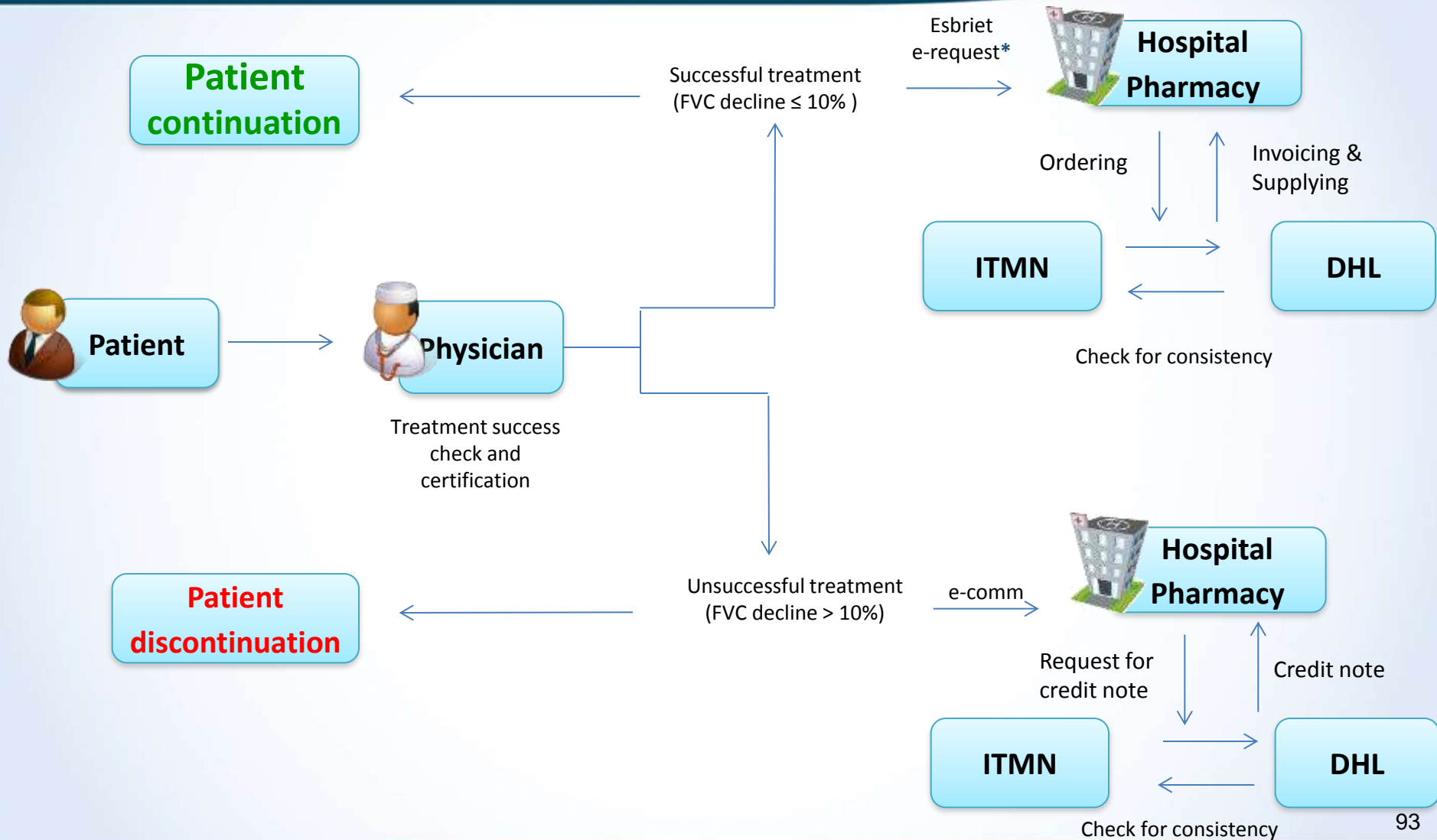
Elimina

Indietro

FVC decline ≥ 10
E
DLco decline ≥ 15

AIFA Success Fee Web Registry

At month 6



IPF World week 2013



Subito dopo la IPF world week del 2012 abbiamo fondato a Catania e in Sicilia un'associazione dedicata ai pazienti affetti da malattie rare polmonari e alle loro famiglie.

RespiRARE

Onlus per le Malattie Rare del Polmone