



Nintedanib nel trattamento di
pazienti adulti con malattie
interstiziali polmonari (ILD)
fibrosanti croniche con
fenotipo progressivo

Documento di indirizzo
regionale

a cura del Gruppo di Lavoro regionale

Documento PTR n. 335

Giugno 2022

Gruppo di lavoro

AOU Parma

Burlone Emanuela -Pneumologia

Sverzellati Nicola - Radiologia

AUSL Piacenza

Franco Cosimo - Pneumologia

Burattini Cecilia - Pneumologia

AUSL Reggio Emilia

Facciolongo Cosimo Nicola - Pneumologia

Salvarani Carlo - Reumatologia-

AOU di Modena

Cerri Stefania -Pneumologia – Centro per le Malattie Rare del Polmone

AOU Bologna

Bassi Ilaria - Pneumologia

Fusconi Marco - Medicina interna ad indirizzo reumatologico

Guerrieri Aldo - Pneumologia

AOU Ferrara

Govoni Marcello - Reumatologia

Marchi Irene - Pneumologia

Papi Alberto - Pneumologia

AUSL Romagna

Bezzi Alessandra – Reumatologia

Poletti Venerino - Pneumologia

DG Sanità RER

Giroldini Roberta

Marata Anna Maria

Pasi Elisabetta

Rozzi Elisa

Volta Matteo

Premessa

Il presente Documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia-Romagna, si propone di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo di nintedanib 150 mg o 100 mg per somministrazione orale per l'indicazione ***“negli adulti per il trattamento di malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo.”***

Per questa indicazione nintedanib è stato recentemente rimborsato dal SSN in classe H Ricetta Non Ripetibile Limitativa (RNRL) con prescrizione da parte di Centri ospedalieri (pneumologi, reumatologi, immunologi, internisti) individuati dalle Regioni e compilazione del registro AIFA *web-based* (GU n. 64 del 17 marzo 2022).

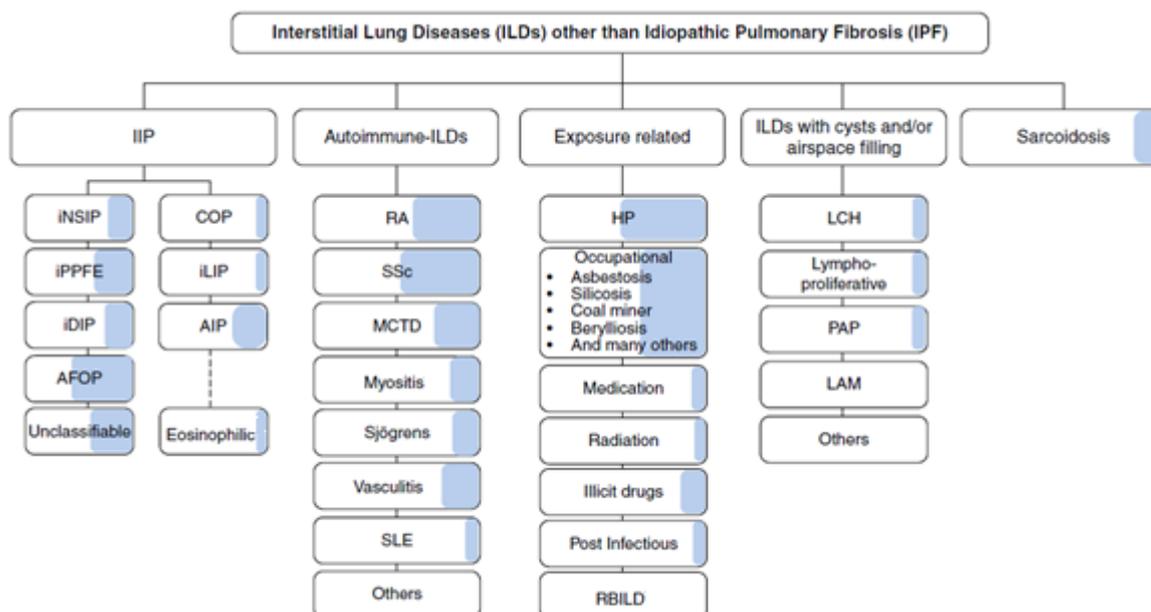
Nintedanib è stato inoltre autorizzato da EMA per le seguenti indicazioni:

- *“negli adulti per il trattamento di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF).”*
Per questa indicazione è rimborsato SSN in classe H RNRL su prescrizione da parte di Centri ospedalieri (pneumologi) individuati dalle Regioni e compilazione del registro AIFA *web-based* F (GU n. 81 del 7 aprile 2016) e inserimento nel Prontuario terapeutico Regionale.
- *“negli adulti per il trattamento di pazienti con malattia interstiziale polmonare associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD).”* Questa indicazione NON è rimborsata dal SSN (GU n.125 del 17 maggio 2021).

Definizioni

Malattie interstiziali polmonari fibrosanti croniche

Le malattie interstiziali del polmone (*Interstitial Lung Diseases - ILDs*), sono un gruppo eterogeneo a cui appartengono numerose malattie che condividono aspetti clinici e radiografici simili. Sono caratterizzate primariamente da infiammazione e/o fibrosi dell'interstizio polmonare, anche se in particolari malattie possono essere maggiormente o congiuntamente coinvolti gli spazi aerei, i bronchioli e la pleura. Un sottogruppo di pazienti con ILD (circa il 30%) è caratterizzato da una progressiva estensione della fibrosi polmonare (PF-ILD), con conseguente peggioramento dei sintomi respiratori, un declino della funzionalità polmonare nonostante la terapia con immunosoppressori e prognosi peggiore. Si tratta di pazienti con malattie a diversa eziopatogenesi, alcune delle quali presentano un interessamento polmonare primitivo, altre secondario a diverse condizioni morbose, le più frequenti delle quali sono le malattie del tessuto connettivo (CTD, *Connective Tissue Diseases*), come riportato nella figura 1



Da: Raghu G. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022

Figura 1 Malattie interstiziali polmonari (ILDs) che non comprendono la fibrosi polmonare idiopatica.

Le aree ombreggiate in azzurro rappresentano la stima della percentuale di malattie che manifestano una progressione della fibrosi.

AFOP = polmonite fibrinosa organizzativa acuta; AIP= polmonite interstiziale acuta; COP= polmonite organizzativa criptogenetica; DM= dermatomiosite; HP= polmonite da ipersensibilità; iDIP= Polmonite interstiziale desquamativa idiopatica; IIP= polmonite interstiziale linfoide idiopatica; iNSIP= polmonite interstiziale aspecifica idiopatica; iPPFE= fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica; LAM= linfoangioleiomiomatosi; LCH= istiocitosi da cellule di Langerhans; MCTD= malattia mista del tessuto connettivo; PAP= proteinosi alveolare polmonare; PM= polimiosite; RA= artrite reumatoide; SLE= lupus eritematoso sistemico; SSc= sclerosi sistemica.

Come per la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) anche nella PF-ILD non è possibile prevedere la storia naturale della malattia in ogni singolo paziente al momento della diagnosi. Sono identificabili tre diversi tipi di andamento clinico: uno caratterizzato da una protratta stabilità del quadro fibrotico, uno da una lenta e graduale progressione dell'estensione della fibrosi, accompagnata ad un lento deterioramento clinico e strumentale, ed infine uno nel quale si assiste ad un rapido peggioramento clinico e strumentale (*Selman M 2007*). Va segnalato come alcuni pazienti possano manifestare episodi di peggioramento respiratorio acuto, indipendentemente dal pattern di progressione fibrotica.

Dati di prevalenza ed incidenza

I dati di letteratura sono ancora incompleti e riportano una prevalenza di ILD pari a 0,06-0,7/1.000 abitanti ed una incidenza di 1-31/100.000 abitanti/anno (*Kaul. B 2021*).

Un recente studio condotto in Italia ha mostrato che il 31% dei pazienti con ILD ha sviluppato un fenotipo progressivo, definito sulla base dei criteri dello studio INBUILD (*Faverio P 2020*).

Criteri diagnostici della malattia interstiziale polmonare fibrosante

In questo gruppo di malattie sono comprese le ILD fibrosanti che non assolvono i criteri per la diagnosi di Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF), ma presentano un quadro HRCT fibrosante e/o una biopsia (chirurgica o con criosonda) che documenta la presenza di fibrosi parenchimale polmonare (*Raghu G 2022*).

Aspetti radiologici delle fibrosi polmonari

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) è uno strumento fondamentale per diagnosticare la fibrosi polmonare che è caratterizzata dai seguenti reperti: opacità reticolari, piccoli spazi cistici sub pleurici (*honeycombing*), bronchiectasie da trazione, segni di riduzione di volume polmonare e opacità a vetro smerigliato (*ground glass*). Queste alterazioni possono localizzarsi in porzioni del polmone in combinazione variabile, dando origine a pattern differenti. Il pattern UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*) è essenzialmente caratterizzato da opacità reticolari, bronchiectasie da trazione e *honeycombing*, distribuiti nelle regioni sub pleuriche del polmone con predominanza basale; è il pattern più grave e deve essere prontamente diagnosticato dal radiologo.

Rispetto al reperto HRCT si possono distinguere le tipologie di seguito descritte (vedi Tab. 1).

Tab. 1 Criteri per la diagnosi di UIP mediante HRCT (Da: *Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2022*)

	Pattern HRCT			
	Pattern UIP	Pattern UIP Probabile	Pattern UIP Indeterminato	Reperti CT suggestivi di diagnosi alternative
Livello di confidenza per istologia UIP	Confidente (>90%)	Confidenza provvisoriamente alta (70-89%)	Confidenza provvisoriamente bassa (51-69%)	Confidenza bassa o molto bassa (≤50%)
Distribuzione	<ul style="list-style-type: none"> • Subpleurica e predominante alle basi • Spesso eterogenea (aree di polmone normale alternate a fibrosi) • Occasionalmente diffusa • Può essere asimmetrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Subpleurica e predominante alle basi • Spesso eterogenea (aree di polmone normale alternate a reticolazioni e bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diffusa, senza predominanza subpleurica 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalentemente peribroncovascolare e con risparmio subpleurico (considerare NSIP) • Distribuzione perilinfatica (considerare sarcoidosi) • Prevalente nel polmone medio e superiore (considerare HP fibrotica, CTD-ILD e sarcoidosi) • Risparmio subpleurico (considerare NSIP o IP fumo-correlata)
Caratteristiche CT	<ul style="list-style-type: none"> • Honeycombing con o senza bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione • Presenza di irregolare ispessimento dei setti interlobulari • Generalmente sovrapposto a un pattern reticolare, con GGO di lieve entità • Può presentare ossificazione polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> • Pattern reticolare con bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione • Può avere GGO di lieve entità • Assenza di risparmio subpleurico 	<ul style="list-style-type: none"> • Segni di fibrosi che non suggeriscono alcuna eziologia specifica 	<ul style="list-style-type: none"> • Reperti polmonari <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisti (considerare LAM, PLCH, LIP e DIP) ○ Attenuazione a mosaico o <i>three-density sign</i> (considerare HP) ○ GGO predominante (considerare HP, patologia fumo-correlata, tossicità da farmaci ed esacerbazione acuta di fibrosi) ○ Micronoduli centrolobulari profusi (considerare HP o patologia fumo-correlata) ○ Noduli (considerare sarcoidosi) ○ Consolidazioni (considerare polmonite organizzativa, etc.) • Reperti pleurici <ul style="list-style-type: none"> ○ Placche pleuriche (considerare asbestosi) ○ Esofago dilatato (considerare CTD)

Abbreviazioni: CT = tomografia computerizzata; CTD = malattia del tessuto connettivo; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; GGO = opacità a vetro smerigliato; HP = polmonite da ipersensibilità; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ILD = interstiziopatia polmonare; IP = polmonite interstiziale; LAM = linfangioleiomiomatosi; LIP = polmonite interstiziale linfocitaria; NSIP = polmonite interstiziale non specifica; PLCH = istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans; UIP = polmonite interstiziale usuale

Tra i reperti suggestivi di diagnosi alternative, il reperto definito come NSIP (*Non-Specific Interstitial Pneumonia*) è tipicamente secondario a connettivite, polmonite da esposizione ambientale o da farmaci; tale reperto differisce dal pattern UIP per una maggiore quota di opacità a vetro smerigliato e per una maggiore predilezione per le regioni peri bronco vasali del polmone.

La HRCT consente inoltre di monitorare l'andamento delle fibrosi polmonari nel tempo. La diagnosi di malattia fibrotica progressiva può essere posta anche in caso di sola progressione radiologica e dei sintomi del paziente.

Criteri che definiscono la progressione della malattia interstiziale polmonare fibrosante.

L'*American Thoracic Society* ha recentemente pubblicato un documento di "*clinical guidelines*" sulle malattie interstiziali polmonari ad andamento fibrotico progressivo che condivide con ERS (*European Respiratory Society*), JRS (*Japanese Respiratory Society*), ALAT (*Asociacion Latino-americana de Torax*) la definizione di fibrosi polmonare progressiva (PPF -*Progressive Pulmonary Fibrosis*).

Tale definizione è descritta in dettaglio nella Tab. 2

Tab. 2 Definizione della malattia interstiziale polmonare fibrosante progressiva (PPF)

Definizione di PPF
<p>In un paziente con malattia polmonare interstiziale (ILD) ad etiologia non nota e diversa dalla fibrosi polmonare idiopatica (IPF) con evidenza radiologica di fibrosi polmonare, si definisce PPF il quadro clinico caratterizzato da almeno 2 dei seguenti 3 criteri che si sono manifestati nel corso dell'anno precedente alla diagnosi e per i quali non esistono spiegazioni alternative:</p> <ol style="list-style-type: none">1. peggioramento dei sintomi respiratori2. evidenza funzionale di progressione della malattia (entrambi i seguenti)<ol style="list-style-type: none">a. declino di FVC $\geq 5\%$ del valore predetto (espresso come valore assoluto) negli ultimi 12 mesi di follow-upb. declino di DL_{CO} (corretto per Hb) $>10\%$ del valore predetto (espresso come valore assoluto) negli ultimi 12 mesi di follow-up3. evidenza radiologica di progressione di malattia (uno o più dei seguenti)<ol style="list-style-type: none">a. aumento in estensione o gravità delle bronchiectasie da trazione e delle bronchioloectasieb. comparse di nuove opacità a vetro smerigliato con bronchiectasie da trazionec. comparsa di nuove aree di fine reticolazione intralobulared. incremento in estensione o in "<i>coarseness</i>" delle aree reticolarie. comparsa o incremento delle aree a nido d'apef. incremento della perdita di volume lobare

Da: Raghu G. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022

Per quanto riguarda nintedanib i criteri utilizzati nello studio registrativo INBUILD sono rappresentati dalla presenza di almeno 1 dei tre scenari seguenti:

- declino della Capacità Vitale Forzata (FVC) $\geq 10\%$ (in termini relativi) del valore predetto negli ultimi 24 mesi;
- declino dell'FVC dal 5 al 9% (in termini relativi) del valore predetto associato a peggioramento del quadro clinico (incremento della dispnea, della tosse) o a peggioramento dell'impegno radiologico alla HRCT del torace;
- contestuale peggioramento del quadro clinico (incremento della dispnea, della tosse) e dell'impegno radiologico alla HRCT del torace. Questo peggioramento funzionale clinico e radiologico non deve trovare una spiegazione in cause concorrenti o concomitanti (infezione, tromboembolia, scompenso cardiaco, etc.).

Prove di efficacia disponibili per nintedanib nel trattamento delle malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo in pazienti adulti.

L'unico studio disponibile è quello registrativo (INBUILD Study- Flaherty KR 2019); è un RCT di fase 3 multicentrico in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di nintedanib (NIN) in pazienti adulti con ILD fibrosante progressiva. Lo studio ha arruolato 663 pazienti randomizzati a 2 gruppi (1:1) a ricevere:

- NIN 150 mg per via orale due volte al giorno (N=332 pazienti).
- Placebo per via orale due volte al giorno (N=331 pazienti).

In caso di comparsa di eventi avversi era consentita la riduzione della dose a 100 mg due volte al giorno o l'interruzione del trattamento.

Principali criteri di inclusione:

- **età ≥ 18 anni**
- **diagnosi di interstiziopatia polmonare** che, nonostante il trattamento con farmaci non approvati nella pratica clinica per tale indicazione (off-label) presentavano, **entro 24 mesi** dallo screening (visita 1) almeno uno dei seguenti criteri:
 - a. **riduzione relativa dell'FVC ≥ 10% del valore predetto**
 - b. oppure
 - c. **riduzione relativa dell'FVC ≥ 5% e < 10% del valore predetto associato ad un peggioramento dei sintomi respiratori oppure ad un incremento dell'interessamento polmonare alla HRCT oppure**
 - d. **un peggioramento dei sintomi respiratori ed un incremento dell'interessamento polmonare alla HRCT;**
- **FVC ≥ 45% del valore predetto**
- **DL_{CO} 30-79% del valore predetto** (corretto per l'Hb)
- **malattia fibrosante alla HRCT** (entro 12 mesi dalla visita 1) definita come: anomalie reticolari associate a bronchiectasie da trazione con o senza aspetto del polmone a "nido d'ape" **ed estensione > 10%**;
- per i pazienti con malattia del tessuto connettivo (CTD), questa doveva essere stabile (stabilità definita come nessuna modifica o sospensione della terapia in corso da almeno 6 mesi al momento dello screening).

Sono evidenziati in grassetto i criteri di inclusione dello studio INBUILD che sono oggetto di eleggibilità alla prescrizione (E) nel registro AIFA.

Principali criteri di esclusione

- **insufficienza renale cronica grave (VFG < 30 ml/min),**
- **cirrosi epatica con segni di insufficienza funzionale (Child B o C),**
- diagnosi di IPF secondo le Linee-guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011
- FEV₁/FVC < 0,7 (pre-broncodilatatore);
- **ipertensione polmonare di grado severo,**
- **ipertensione arteriosa sistemica mal controllata,**
- malattie cardiovascolari;

- INR > 2; aPTT ratio > 1,5 ULN
- **associazione con pirfenidone**
- **gravidanza**

Sono evidenziati in grassetto i criteri di esclusione dello studio INBUILD che sono oggetto di blocco alla prescrizione (E) nel registro AIFA.

Nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione non era consentito il trattamento con azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetile, tacrolimus, glucocorticoidi orali >20 mg/die o la combinazione di glucocorticoidi orali, azatioprina e N-acetilcisteina. Il trattamento con ciclofosfamide non era consentito nelle 8 settimane precedenti la randomizzazione; quello con rituximab nei 6 mesi precedenti la randomizzazione.

In caso di un peggioramento clinicamente rilevante era possibile iniziare una terapia di associazione con i farmaci soprariportati a 6 mesi dall'inizio dello studio (visita 7) a giudizio dello sperimentatore.

I pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione in base al pattern fibrotico (UIP e non-UIP) alla HRCT, tramite la valutazione da parte dei revisori centrali dei seguenti criteri:

- aspetto del polmone a "nido di ape" con predominanza alle basi ed in periferia;
- opacità reticolari **ASSOCIATE** a bronchiectasie da trazione, con predominanza alle basi ed in periferia;
- ASSENZA di aspetti atipici, in particolare: noduli e consolidazioni. Opacità "ground glass", se presenti, con estensione inferiore alle opacità a pattern reticolare.

I pazienti che soddisfacevano i criteri A, B e C, oppure i criteri A e C o i criteri B e C, sono stati indicati come pazienti con pattern fibrotico UIP; gli altri come pazienti a diverso pattern fibrotico all'HRCT.

Esiti valutati

Esito primario:

- tasso annuale di decremento di FVC (espresso in ml) dopo 52 settimane di trattamento.

Esiti secondari (principali) alla 52° settimana:

- Δ assoluta K-BILD totale rispetto al basale;
- tempo alla prima riacutizzazione o tempo alla morte;
- tempo alla morte per cause respiratorie o tempo alla progressione (definita come decremento della FVC $\geq 10\%$) o morte);
- % di pz con decremento della FVC $\geq 10\%$;
- % di pz con decremento della FVC $\geq 5\%$;
- Δ assoluto rispetto al basale degli items di dispnea e di tosse *del Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF).

Risultati.

Le caratteristiche demografiche e cliniche al baseline erano simili fra i due gruppi di pazienti: circa il 54% di loro era maschio, l'età media era di 66 anni ($\pm 9,8$) e il 61% della popolazione aveva almeno 65 anni di età (quasi il 70% nella popolazione con pattern UIP); circa la metà dei soggetti arruolati non aveva mai fumato. Rispetto alla diagnosi, un quarto dei pazienti presentava una polmonite da ipersensibilità e ILD autoimmuni, quasi un quinto una polmonite interstiziale idiopatica non specifica e polmonite interstiziale idiopatica non classificabile e i rimanenti presentavano altre tipologie di ILD. Nello specifico si riportano di seguito i raggruppamenti per diagnosi ILD nella popolazione arruolata (vedi Tab. 3)

Tab. 3 Distribuzione delle diverse etiopatogenesi dei casi di ILD nei due gruppi studiati

	Nintedanib n = 332 n. (%)	Placebo n = 331 n. (%)
Polmonite da ipersensibilità	84 (25,3)	89 (26,9)
ILD di origine autoimmune	82 (24,7)	88 (26,6)
ILD associata all'AR	42 (12,7)	47 (14,2)
ILD associata alla sclerosi sistemica	23 (6,9)	16 (4,8)
ILD associata a patologie del tessuto connettivo	7 (2,1)	12 (3,6)
ILD associata ad altre patologie autoimmuni	10 (3,0)	13 (3,9)
Polmonite interstiziale aspecifica idiopatica	64 (19,3)	61 (18,4)
Polmonite interstiziale idiopatica non classificabile	64 (19,3)	50 (18,4)
Altre ILD*	38 (11,4)	43 (13,0)

* include sarcoidosi, HILD legate ad esposizione etc.

Da: Flaherty KR, et Al. NEJM 2019-Tab S2

Il tempo medio dalla diagnosi radiologica di ILD era di 3,77 anni e nella metà dei pazienti era inferiore o uguale ai 3 anni; circa la metà dei pazienti aveva avuto un calo clinicamente rilevante della percentuale relativa di FVC predetta ($\geq 10\%$) entro 24 mesi dallo screening; il 33% dei pazienti nel braccio NIN ed il 29% nel braccio placebo aveva una riduzione relativa dell'FVC predetta $\geq 5\%$ e $< 10\%$ associata ad un peggioramento dei sintomi respiratori o ad un incremento dell'interessamento polmonare alla HRCT, mentre il 18% circa dei pazienti in entrambi i bracci riportava un peggioramento dei sintomi respiratori ed un incremento dell'interessamento polmonare alla HRCT. La FVC rispetto al teorico era pari al 69% e la DLco media era del 46%.

Esito primario: nintedanib ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo il decremento della FVC rispetto a placebo [diff assoluta pari a 107 ml/anno (IC95% 65,4-148,5)]; il decremento della FVC osservato dopo 52 settimane è stato di -80,8 ml per il gruppo nintedanib rispetto a quello osservato nel gruppo di controllo pari a -187,8 ml. La superiorità di nintedanib rispetto al placebo è stata dimostrata indipendentemente dalla presenza di un pattern UIP con una tendenza ad una maggior efficacia nel sottogruppo UIP senza raggiungere la significatività statistica (diff. NIN vs P= 127,8 ml/anno [IC95%: 74,3-181,2]) rispetto al gruppo non UIP (diff. NIN vs P=75,4 ml/anno [IC95% 9,5-141,4]).

Riguardo agli esiti secondari valutati dallo studio, non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa fra NIN e placebo, inclusa l'analisi della mortalità per tutte le

cause o per eventi avversi fatali effettuata sia nella popolazione *overall* che nel sottogruppo di soggetti con pattern UIP.

Sicurezza.

Il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello osservato nei precedenti studi di nintedanib sulla fibrosi polmonare idiopatica e sulla ILD associata alla sclerodermia. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra il gruppo in trattamento attivo e quello in placebo per quanto riguarda il numero totale di eventi avversi (EA) ed eventi avversi gravi (EAS). Nel gruppo trattato con nintedanib è stata documentata una maggiore prevalenza rispetto a placebo di diarrea (66,9% vs 23,9%), nausea (28,9% vs 9,4%), vomito (18,4% vs 5,1%), aumento delle GPT (13% vs 3,6%).

Infine, è risultata essere statisticamente significativa anche la % dei pz trattati che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di EA (19,6% vs 10,3% del placebo) e che hanno dovuto ridurre stabilmente la posologia a causa di EA (33,1% vs 4,2%)

Commenti del gruppo di lavoro e raccomandazione

Il GdL da un'analisi approfondita dello studio INBUILD ha identificato le seguenti criticità:

- i criteri ATS (Raghu G 2022) sono stati elaborati successivamente alla esecuzione degli studi registrativi sui principali farmaci utilizzabili per il trattamento delle malattie polmonari con fibrosi e rispetto a questi i criteri dello studio INBUILD sono meno restrittivi in quanto definiscono il declino di FVC rispetto al valore predetto al basale in termini relativi e non assoluti e nell'ambito temporale di un massimo di 24 mesi invece che di 12;
- nel protocollo dello studio non è stato definito in modo quantitativo o semi-quantitativo l'entità dell'incremento delle lesioni alla HRCT che definiscono la progressione anche se l'incremento delle lesioni doveva essere associato ad un peggioramento dei sintomi e ad un declino della funzionalità respiratoria;
- i pazienti venivano arruolati nello studio se affetti da malattia interstiziale polmonare progressiva in cui il criterio di progressione prevedeva di avere fallito una prima linea di trattamento secondo "*the best clinical practice*" entro 24 mesi dallo screening (visita 1) dove la *best clinical practice* era identificata nell'uso di alcuni farmaci, fra cui vari immunosoppressori, privi di indicazione (*off-label*), ma di uso consolidato nella pratica clinica anche se non basato su prove di efficacia di qualità adeguata. Poiché non è nota la percentuale di pazienti eventualmente trattati con nintedanib come prima linea di terapia, in deviazione dal protocollo, la trasferibilità dei risultati dello studio è da considerare limitata ai criteri di inclusione dello studio stesso e cioè ad una popolazione

di pazienti che hanno fallito un primo trattamento con farmaci di uso consolidato nella pratica clinica.

Una ulteriore criticità individuata dal GdL riguarda i costi per il paziente derivanti dal monitoraggio della patologia e della terapia: alcune di queste forme cliniche, infatti, sono associate a codici di esenzione che non rimborsano completamente gli esami che il paziente deve sostenere. In particolare, sia nella fase iniziale sia durante la fase di mantenimento della terapia con nintedanib nell'RCP al punto 4.4 è previsto un monitoraggio frequente della funzionalità epatica. Inoltre, spesso anche le prove di funzionalità ventilatoria che devono essere ripetute con cadenza semestrale, non sono previste nelle esenzioni di tutte le forme cliniche. Ad esempio, la polmonite cronica da ipersensibilità o alveolite allergica estrinseca, pur essendo classificata come malattia rara dal database europeo Orphanet (ORPHAcode:31740), non è inserita nell'elenco delle malattie rare che godono di esenzione ai sensi dell'allegato 7 al DPCM del 12.01.2017 (aggiornamento LEA).

Raccomandazione del Gruppo di lavoro

Sulla base:

- dei criteri di inclusione, dei risultati dello studio registrativo (INBUILD) e delle criticità rilevate nello studio stesso,
- delle indicazioni autorizzate da EMA,
- delle indicazioni rimborsate da AIFA e delle conseguenti limitazioni prescrittive definite dal registro,

Il Gruppo di lavoro esprime la seguente raccomandazione:

la scelta di iniziare il trattamento con nintedanib 150 mg ogni 12 ore per via orale (100 mg ogni 12 ore in chi non tollera la dose piena) nel **trattamento delle malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo** in pazienti adulti dovrà essere fatta caso per caso:

- sulla base di una valutazione clinica, radiologica e funzionale all'interno di un gruppo multidisciplinare che preveda almeno la presenza di uno pneumologo, un radiologo, un reumatologo ed un anatomico patologo;
- considerando tutti i criteri di inclusione/esclusione dello studio registrativo che ne condizionano la trasferibilità dei risultati. Tali criteri di inclusione comprendono anche:
 - che la progressione della fibrosi sia stata osservata dopo un trattamento di primo livello con farmaci di uso consolidato quali immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamide, micofenolato di mofetil, anti-TNF alfa), gli anticorpi monoclonali anti-CD20 ed altri, in un periodo al massimo di 24 mesi di follow-up (tale criterio non è presente nel registro AIFA).
Una deroga a tale criterio potrà essere accettata in casi eccezionali adeguatamente motivati.
- tenendo in considerazione che l'aumento della mortalità nei pazienti con IPF è stato dimostrato in pazienti con decrementi assoluti di FVC > 10% in 12 mesi.

Rispetto alla prescrivibilità di nintedanib per questa indicazione il gruppo di lavoro ritiene che la necessità di eseguire un monitoraggio funzionale strumentale, di competenza esclusivamente pneumologica, suggerisca che pur in un contesto multidisciplinare, la prescrizione del farmaco avvenga preferibilmente da parte dello specialista pneumologo, salvo diversa organizzazione locale. In particolare, il GdL condivide l'opportunità, per questi pazienti, di eseguire controlli funzionali (FVC; DL_{CO}) ogni sei mesi e radiologici con HRCT (annualmente in condizioni cliniche stabili o con altra cadenza in base al quadro clinico del paziente). Nei casi associati a patologie connettivitiche o autoimmuni sistemiche, il GdL concorda che, in rapporto all'organizzazione locale, si potrà valutare di affidare la prescrivibilità del farmaco anche al reumatologo, previa condivisione nell'ambito del *team* multidisciplinare della indicazione al trattamento e delle modalità di follow-up.

Bibliografia

- Assessment report Nintedanib (OFEV®) Procedure No. EMEA/H/C/003821/II/0027
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ofev-h-c-003821-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Cottin V et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190109.
- Faverio P, Piluso M, De Giacomo F, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian Referral Centers. *Respiration* 2020; 99:838-845
- Kaul B, Cottin V et al. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine* 2021; 8:751181.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New Engl J Med* 2019, 381:1718-27
- Raghu G et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788–824.
- Raghu G et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;205(9): e18-47.
- Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, Gaxiola M, Perez-Padilla R, Navarro C, Richards T, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE* 2007;2: e482.