

I nuovi scenari della patologia secondo i dati del Registro Italiano FC

Marco Salvatore

Responsabile Scientifico RIFC

Centro Nazionale Malattie Rare
Direttore – Struttura Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi
Istituto Superiore di Sanità, Roma



Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): Breve scheda informativa

- ✓ Il RIFC è uno dei **primi registri nazionali nel mondo** per la FC: istituito nel 1988.
- ✓ Dal 2004 è gestito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS, Centro Nazionale Malattie Rare)
- ✓ Si basa su collaborazione clinico-scientifica fra le principali parti coinvolte nella FC:
 - Centri Regionali di Riferimento (CRR) per FC
 - Centri Regionali di Supporto (SS) per FC
 - Ospedale Pediatrico Bambin Gesù (OPBG)
 - Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC)
 - Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)
 - Istituto Superiore di Sanità (ISS, Centro Nazionale Malattie Rare).

30 Centri FC inviano i dati direttamente al RIFC

- ✓ Condivisione dei dati nazionali a livello europeo con il **Registro Europeo Fibrosi Cistica** (ECFSP's Registry, <https://www.ecfs.eu/ecfspr>)

OBIETTIVI DEL RIFC – importanza/utilità del registro di patologia (1)

Contribuire al **miglioramento della gestione del paziente affetto da FC** attraverso:

1. disporre di dati epidemiologici sulla **prevalenza e incidenza** della malattia e delle loro variazioni nel tempo;
2. analizzare **tendenze di medio e lungo periodo** nelle caratteristiche clinico epidemiologiche della malattia;
3. identificare **necessità assistenziali sul territorio** nazionale utili anche per la programmazione sanitaria e per la distribuzione di risorse;
4. **disporre di dati numerici** significativi per l'identificazione di eventi rari e di correlazioni fra esiti e fattori di rischio;
5. operare **confronti con i dati epidemiologici internazionali**.



OBIETTIVI DEL RIFC – importanza/utilità del registro di patologia (2)

Contribuire alla comprensione e alla gestione di situazioni contingenti:

1. infezione da SARS-CoV-2
2. Valutazione efficacia di **specifici trattamenti su pazienti CF** (innovative CFTR modulators)



RIFC – organizzazione

Comitato Scientifico (CS)

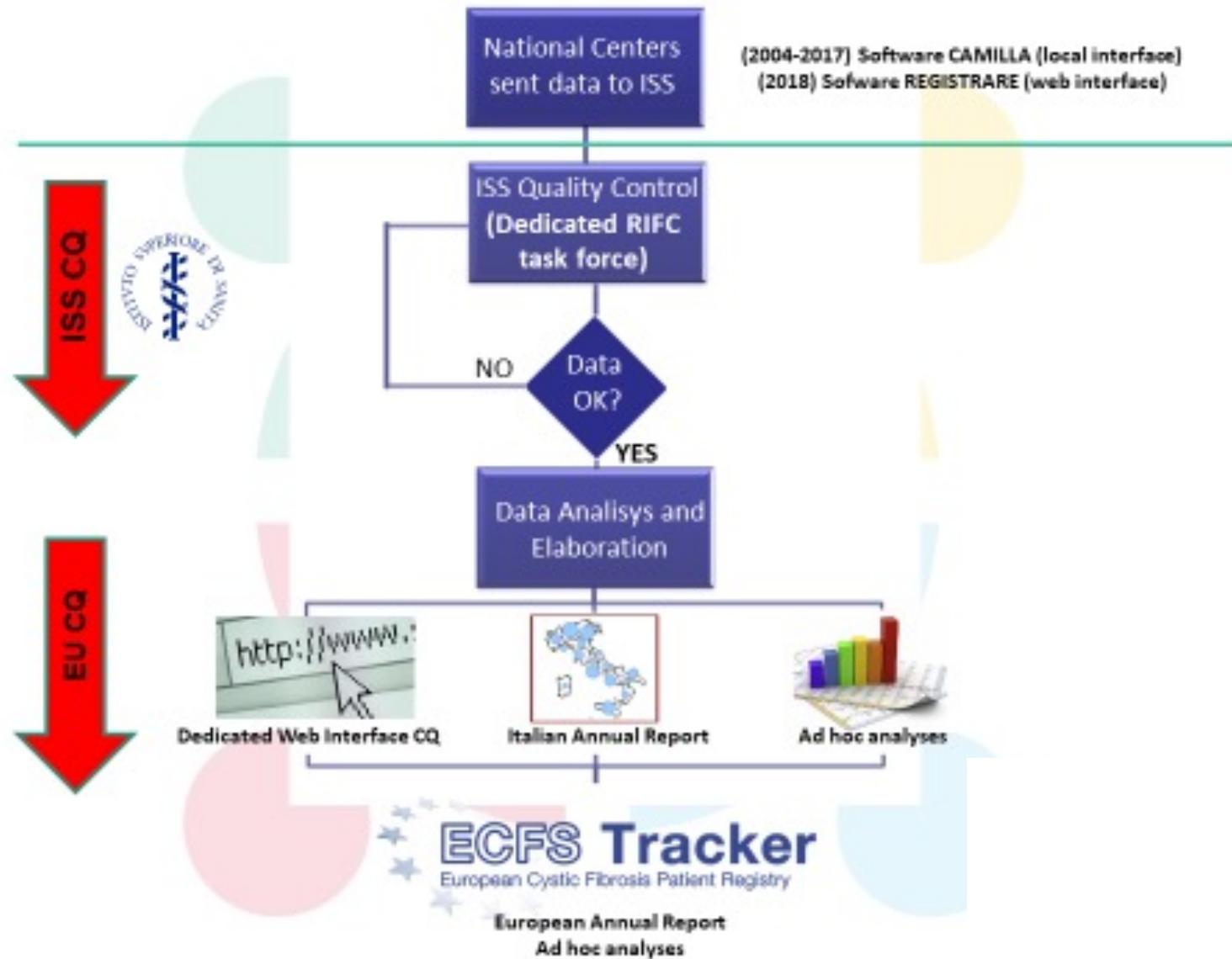
M. Salvatore, V. Carnovale, R. Padoan, S. Quattrucci, D. Salvatore, G. Floridia & D. Taruscio

- Coordinamento e indirizzo del RIFC da un punto di vista scientifico
- Decidere e controllare i contenuti del Report annuale RIFC
- Collaborare con il registro Europeo
-

Comitato Tecnico (CT)

A. Amato, F. Majo, G. Ferrari, G. Campagna

- Valutazione tecnica delle richieste accessi dati al RIFC
- Miglioramento delle prestazioni del registro e adeguamenti tecnici costanti
- Contatti con i Centri CF
- ...





LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

RIFC – RISULTATI

10° Forum italiano sulla Fibrosi Cistica

The screenshot shows the homepage of the journal 'E&P Epidemiologia & Prevenzione'. The header features a large orange 'e&p' logo and the title 'EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE' in white. Below it, it says 'Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia'. A navigation bar at the top includes links for 'HOME', 'CHI SIAMO', 'LA RIVISTA', 'INFO PER GLI AUTORI', 'SALA STAMPA', and 'ABBONAMENTI'. A 'LOGO' button is also present. The main content area displays several thumbnail images of past issues of the journal, including one from 2010 and others from 2011-2014.

The cover of the July/August 2022 issue of 'E&P Epidemiologia & Prevenzione'. It features the journal's logo and title in white on a black background. Below the title, it says 'REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC) RAPPORTO 2019-2020'. At the bottom, it says 'ITALIAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY (ICFR) REPORT 2019-2020'. The cover has a stylized orange ribbon graphic on the right side.

The cover of the 'REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA RAPPORTO 2010' (Italian Cystic Fibrosis Registry - Report 2010). It features a blue and white illustration of two stylized figures. Logos for 'LIFC', 'IFCR', and 'Inferenze' are visible at the bottom.

The cover of the 'REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC) RAPPORTO 2019-2020' (Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR) Report 2019-2020). It features a stylized orange ribbon graphic. Logos for 'LIFC', 'IFCR', and 'Inferenze' are visible at the bottom.

<https://epiprev.it/pubblicazioni/registro-italiano-fibrosi-cistica-rifc-rapporto-2019-2020>



At-a-glance Report (dati dal 2014 al 2020)

**Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC)
Rapporto anno 2020**

LIFC Lega Italiana Fibrosi Cistica

RIFC Registro Italiano Fibrosi Cistica

Questo documento rappresenta un breve riassunto dei dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) per l'anno 2020 e ne riporta in maniera semplice le informazioni più significative sullo stato della popolazione FC Italiana.

I centri Italiani che forniscono i dati al RIFC sono 29 (mancano le informazioni riguardanti i pazienti seguiti presso i centri FC in Sardegna).

Il numero totale di pazienti censiti nel 2020 è di 5.801 con una copertura del registro di circa il 98% rispetto alla popolazione FC italiana: sulla stima della copertura inferisce la mancanza del consenso alla trasmissione al registro dei propri dati da parte di una quota di pazienti e la mancata registrazione dei pazienti residenti che afferiscono ai centri FC in Sardegna.

La tabella seguente riassume alcune delle più importanti informazioni riguardanti la popolazione FC Italiana nell'anno 2020.

Anno 2020		
Maschi	Femmine	Totale
2990	2811	5801
23.0	21.7	22.4
62.1	58.7	60.5
67.4	68.5	67.9
53	43	96
9	7	16
32.5	34.5	33.4
34.4	42.5	39.0
8	9	17

Centri FC per numerosità di pazienti

Legend:
 N > 200: 12
 50 < N ≤ 200: 13
 N ≥ 50: 3

Sainta della prevalenza di FC per regione di residenza (ogni 100.000 residenti; fonte: Demo ISTAT - vista territoriale 1^a gennaio 2021)

Bambini vs Adulti: compromissione della funzione respiratoria (normale >70%; moderata 40-70%; grave <40%)

Infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa

7.6% (età < 18 anni)
38.9% (età ≥ 18)

Trapianti

La figura riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare. Nel 2020 si sono registrati complessivamente 17 trapianti.

Nuove diagnosi nell'anno 2020: 96 nuovi pazienti

Bambini (0-2 anni) 46,3%

L'93,7% dei pazienti diagnosticati entro il compimento del secondo anno di vita è stata identificata con screening neonatale.

Popolazione ≥ 18 anni 13,2%

Genetica

Il 13,2% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di fibrosi cistica in età adulta (età ≥18 anni) a dimostrazione del fatto che molti pazienti FC vengono diagnosticati in età adulta.

Il 99,9% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica: sono state identificate il 98,2% delle alterazioni del gene CFTR. La mutazione più frequente è la [delta]F508 (44,3%). Il 17,4% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione che conserva una funzione residua di CFTR.

* Altro include tutte le mutazioni non [delta]F508 e funzione residua
** Altro include tutte le altre mutazioni

Nutrizione: Gli indicatori sottostanti dimostrano un buono stato di salute dei pazienti italiani per tutte le fasce d'età.

% Buona nutrizione	
0-2 anni Peso per lunghezza ≥ 10 ^o pct	75.0 71.2
2-17 anni BMI ≥ 10 ^o pct	80.9 78.4
≥ 18 anni Peso Ottimale Normopeso Sottopeso	33.9 39.1 25.6 32.8 40.5 28.1 Totale di normopeso e ottimale 59.5 71.9

Funzione Respiratoria

La funzione respiratoria viene valutata mediante il volume di aria espirata durante il primo secondo di una espirazione forzata, detto FEV1 o Forced Expiratory Volume in the first second.
Il FEV1 viene espresso come percentuale rispetto al valore della popolazione di riferimento di ugual sesso, età ed altezza.
In figura sono riportati i valori mediani di FEV1% per classi di età in pazienti di età superiore o uguale a 6 anni non sottoposti a trapianto polmonare.
L'andamento della curva descrive la progressiva riduzione del FEV1% dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della malattia, con una stabilizzazione dei valori mediani nella quarta decade di vita.

Bambini vs Adulti: compromissione della funzione respiratoria (normale >70%; moderata 40-70%; grave <40%)

La figura a lato descrive la compromissione della funzione respiratoria (normale >70%; moderata 40-70%; grave <40%) nei bambini e negli adulti.
In particolare, il 76,5% dei pazienti di età compresa fra i 6 ed i 17 anni ha un valore di FEV1% normale o lievemente ridotto (≥70%), mentre nell'età adulta un FEV1 superiore o uguale al 70% del preddetto si osserva nel 46,7% dei pazienti.

Infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa

7.6% (età < 18 anni)
38.9% (età ≥ 18)

Trapianti

La figura riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare. Nel 2020 si sono registrati complessivamente 17 trapianti.

A Cura di:
 Comitato Scientifico RIFC: Marco Salvatore, Serena Quattrucci, Vincenzo Carnovale, Rita Padoan, Giovanna Floridia, Gianna Puppo Fornaro, Donatello Salvatore, Domenica Tarusco
 Comitato Tecnico RIFC: Annalisa Amato, Fabio Majoc, Gianluca Ferrari, Giuseppe Campagna

- Per i pazienti FC
- Facile da scaricare e consultare
- Facile da raccontare
- Informazioni dirette e immediate



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

2020

ECFS Patient Registry

Annual Data Report

European Cystic Fibrosis Society
Kastanieparken 7
7470 Karup
Denmark
www.ecfs.eu/ecfspr

European Cystic Fibrosis Society
Patient Registry

ECFSPR European Cystic Fibrosis Society Patient Registry		
Annual data report (year 2020) version 1.0		
Country	Centre/National Registry name	Contact
Georgia	1 individual centre: I. Tsitsishvili Children's Clinic, CF Centre, Tbilisi	Ia Khurtsilava Ia Khurtsilava Tsitino Parulava
Hungary	Cystic Fibrosis Registry of Hungary	Andrea Párniczky Géza Marsal
Iceland	1 individual centre: Children's Medical Center Landspítali – The National University Hospital of Iceland, Reykjavík, Iceland	Helga Eliðottir Helga Eliðottir
Ireland	Cystic Fibrosis Registry of Ireland	Gudfrey Fletcher <u>Laura Kirwan</u>
Israel	6 individual centres: Soroka Medical Centre, Ben Gurion University, Beer Sheva Carmel Medical Centre, Haifa Ruth Rappaport Children's Hospital, Rambam Medical Centre, Haifa Hadassah Medical Centre, Mount Scopus, Jerusalem Schneider Children's Medical Centre of Israel, Petach Tikvah Safra Children's Hospital, Sheba Medical Centre, Ramat Gan	Meir Mei-Zahav Micha Aviram Galit Livnat Michal Gur Malena Cohen-Cyberknob Meir Mei-Zahav Ori Efrati
Italy	Italian Cystic Fibrosis Registry	Rita Padoan <u>Marco Salvatore</u> Annalisa Amato Gianluca Ferrari
Latvia	1 individual centre: Riga Stradiņš University, Children's Clinical University Hospital, Department of Pneumology, Riga	Elīna Aleksejeva Elīna Aleksejeva Dita Gaīdule-Logina
Lithuania	2 individual centres: Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Adult Cystic Fibrosis Centre, Kaunas Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Centre of Pediatric Chronic Respiratory Diseases, Kaunas	Kęstutis Malakauskas Kęstutis Malakauskas Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė Valdone Misevičiene
Luxembourg	1 individual centre: Centre Hospitalier de Luxembourg	Anna-Maria Charatsi Romain Nati Anna-Maria Charatsi Meriem Mastouri Flore Nzangue
Rep. of North Macedonia	2 individual centres: Institute for respiratory diseases in children Kozle, Centre for cystic fibrosis, Children and adults, Kozle University Children's Hospital, Centre for Cystic Fibrosis, Skopje	Stojka Fustik, Tatjana Jakovska-Maretti Tatjana Jakovska-Maretti Ivana Arnaudova Danevska Stojka Fustik Ana Stamatova

10° Forum italiano sulla Fibrosi Cistica

I dati del RIFC al registro Europeo
FC per contribuire alla epidemiologia europea



List of scientific publications based on RIFC data

- Amato A, Ferrigno L, Salvatore M, Tocaceli V; Gruppo di lavoro RIFC/ICFR Working Group. **Italian Cystic Fibrosis Register. Report 2010** Epidemiol Prev 2016;40(2) Suppl 2:1-47. doi: 10.19191/EP16.2S2.P001.074
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Floridia G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M. **Italian Cystic Fibrosis Register (ICFR): Report 2011-2014** Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6. Poster 19.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Floridia G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M. **Pregnancy in CF women: an observational study from the Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR)** Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6. Presentazione orale 7.
- Padoan R, Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Floridia G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M. **Growth in Italy in the first two years of life. Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry** Ital J Pediatr 2018;44(Suppl 1):6. S6.
- Giordani B, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Padoan R. **A case-control study on pregnancy in Italian Cystic Fibrosis women. Data from the Italian Registry** Respir Med 2018;145:200-205. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11.009
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Floridia G, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC. **Italian Cystic Fibrosis Registry. Report 2011-2014** Epidemiol Prev 2018;42(1) Suppl 1:1-32. doi: 10.19191/EP18.1-S1.P001.001
- Giordani B, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Minicucci L, Padoan R, Floridia G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC. **Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2015-2016** Epidemiol Prev 2019;43(4) Suppl 1:1-36. doi: 10.19191/EP19.4.S1.067
- Salvatore D, Padoan R, Buzzetti R, Amato A, Giordani B, Ferrari G, Majo E. **Patients with cystic fibrosis having a residual function mutation: Data from the Italian registry** Pediatr Pulmonol 2019;54(2):150-157. doi: 10.1002/ppul.24215
- Mc Clenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, Ahern S, Burgel PR, Byrnes CA, Colombo C, Corvol H, Cheng SY, Daneau G, Elbert A, Faro A, Goss CH, Gulmans V, Gutierrez H, de Monestrol I, Jung A, Nährlich Justus L, Kashirskaya N, Marshall B, McKone E, Middleton PG, Mondejar-Lopez P, Pastor-Vivero MD, Padoan R, Rizvi S, Ruseckaite R, Salvatore M, Stephenson A, Vicente R da Silva Filho L, Melo J, Zampoli M, Carr SB. **The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis** J Cyst Fibros 2020;19(6):868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.10.003
- Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, Corvol H, Cheng SY, Elbert A, Faro A, Goss CH, Gulmans V, Marshall BC, McKone E, Middleton PG, Ruseckaite R, Stephenson AL, Carr SB; Global Registry Harmonization Group (Reid D, Warf P, Daneau G, Boussaud V, Brinchaul G, Coirier-Duet E, Dubus JC, Grenet D, de Miranda S, Beaumont L, Kanaan R, Lauraens M, Martin C, Mirtaine M, Prévotat A, Reynaud-Gaubert M, Sermet-Gaudelus I, Tatopoulos A, Nährlich L, Plant B, Gunaratnam C, Jackson A, de Winter-de Groot KM, Luijk B, Wesseling G, Allenby M, Duckers J, Gunn E, Jones A, Ian Ketchell R, Madge SL, Maitra A, Mujtaba G, Rodgers H, Shafi N, Simmonds N, Southern K, Watson D, Rizvi S, Seguin J, Garbarz J, Rosamilia K, Berdella M, Nick JA, Belkin R, Gilmore D, McBennett K, Padoan R, Salvatore M). **A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis** J Cyst Fibros 2020;19(3):355-358. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.012
- Bain R, Cosgriff R, Zampoli M, Elbert A, Burgel PR, Carr SB, Castafios C, Colombo C, Corvol H, Faro A, Goss CH, Gutierrez H, Jung A, Kashirskaya N, Marshall BC, Melo J, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Naehrlich L, Padoan R, Pastor-Viveros MD, Rizvi S, Salvatore M, da Silva Filho LVR, Brownlee KG, Haq IJ, Brodlie M. **Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study** J Cyst Fibros 2020;19(6):868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.021
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G. **Cystic fibrosis with non-G551D gating mutations in Italy: Epidemiology and clinical characteristics** Pediatr Pulmonol 2021;56(2):442-449. doi: 10.1002/ppul.25179
- Padoan R, Carnovale V, Salvatore D, Quattrucci S, Taruscio D, Floridia G, Amato A, Ferrari G, Campagna G, Salvatore M. **First and second wave of SARS-CoV2 in Italian Cystic Fibrosis patients: Data from Italian Cystic Fibrosis Registry** J Cyst Fibros 2021;51:569-593(21)00027-8. doi: 10.1016/j.jcf.2021.01.008
- Padoan R, Quattrucci S, Amato A, Carnovale V, Salvatore D, Salvatore M, Campagna G. **The Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adult Age. Data from the Italian Registry** Diagnostics (Basel) 2021;11(2):321. doi: 10.3390/diagnostics11020321
- Carr SB, Cosgriff R, Harutyunyan S, Middleton PG, Ruseckaite R, Ahern S, Daneau G, da Silva Filho LVR, Stephenson AL, Cheng SY, Melo J, Corvol H, Burgel OR, Nährlich L, McKone E, Colombo C, Salvatore M, Padman R, Abdrahmanov O, Gulmans V, Byrnes CA, Amelina E, Kondrayeva E, Zhukayte E, Kashirskaya N, Zampoli M, Pastor-Vivero MD, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Jung A, McClenaghan E, Browne K, Rizvi S, Goss CH, Elbert A, Faro A, Gutierrez H, Marshall BC. **COVID-19 vaccine prioritisation for people with cystic fibrosis** J Cyst Fibros 2021;20(4):715-716. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.028
- Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kaumi I, Harutyunyan S, Pfleger A, Keegan S, Daneau G, Petrova G, Tjelic-Drinkovic D, Yiallouris P, Bilkova A, Vebert Olesen H, Burgel PR, Parulata T, Diamantac P, Pamiczky A, McKone EF, Mei-Zahav M, Salvatore M, Colombo C, Alekajeva E, Malakauskas K, Schleser M, Fusnik S, Turcu O, Zomer-van Ommeren D, Semrad-Wathne A, Wozniacki I, Pereira L, Pop L, Kashirskaya N, Rodic M, Karyerova H, Krivec U, Mondejar-Lopez P, de Monestrol I, Dogru D, Makukh H, Cosgriff R, van Koningsbruggen-Rietveld S, Jung A, European Cystic Fibrosis COVID project group. **Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020** J Cyst Fibros 2021;20(4):566-577. doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.017
- Salvatore M. **Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): lo stato attuale e lo sviluppo futuro. (editoriale)** Orizzonti FC 2021;18(1):2-3.
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G. **Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: personalised medicine or over-medicalisation? (lettera)** J Cyst Fibros 2022;21(3):544-548. doi: 10.1016/j.jcf.2021.09.011
- Mondejar-Lopez P, Zolin A, Garcia-Marcos PW, Pastor-Vivero MD, Silveira MR, de Avis Sanchez-Martinez F, Salvatore D, Cimino G, Majo F, Sole-Jover A, de la Cruz OA, Calderazzo MA, Pizzamiglio G, Carrillo-Corullon S, Alvarez-Fernandez A, Garner S, Padoan R, Carnovale V, Salvatore M, Moya-Quiles MR, Orenti A, Glover G, Sanchez-Solis M. **Geographic distribution and phenotype of European people with cystic fibrosis carrying A1006E mutation** Respiratory Medicine 2022;192:106736. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106736
- Padoan R, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Salvatore D, Campagna G. **Perinatal outcomes in women with cystic fibrosis: Data from the Italian Cystic Fibrosis Registry** Acta Obstet Gynecol Scand 2021;100(8):1439-1444. doi: 10.1111/aogs.14190
- Campagna G, Amato A, Majo F, Ferrari G, Quattrucci S, Padoan R, Floridia G, Salvatore D, Carnovale V, Puppo Fornaro G, Taruscio D, Salvatore M; Gruppo di lavoro RIFC. **Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2017-2018** Epidemiol Prev 2021;45(3) Suppl 1:1-37. doi: 10.19191/EP21.3.51.050
- Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G. **Disease characterization of people with cystic fibrosis and a minimal function mutation: Data from the Italian registry** Pediatr Pulmonol 2021;56(10):3232-3241. doi: 10.1002/ppul.25616
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Floridia G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC); Amato A, Majo F, Ferrari G, Campagna G (Comitato Tecnico RIFC). **Valutazione dell'indicatore FEV1pp nella popolazione con fibrosi cistica in età pediatrica (6-18 anni) e con insufficienza pancreatica negli anni 2016-2019. Confronto fra centri (rubrica)** Orizzonti FC 2021;18(2):6-10.
- Salvatore M, Padoan R. **Anticipazioni dal Registro Italiano Fibrosi Cistica. COVID-19 e fibrosi cistica: com'è andato il 2021.** Notiziario Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Onlus 2021;59:6.
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Floridia G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC). **Valutazione comparativa dello stato nutrizionale mediante lo Z-score del BMI e dell'altezza nella popolazione con Fibrosi Cistica con insufficienza del pancreas di età compresa tra 6 e 18 anni. Confronto fra centri attraverso i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica (rubrica)** Orizzonti FC 2021;18(3):7-12.
- Salvatore D, Pepe A, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Quattrucci S, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G. **Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: personalised medicine or over-medicalisation? (lettera)** J Cyst Fibros 2022;21(3):544-548. doi: 10.1016/j.jcf.2021.09.011
- Padoan R, Quattrucci S, Carnovale V, Salvatore S, Floridia G, Taruscio D, Salvatore M (comitato scientifico RIFC). **La popolazione PC adulta in Italia: confronto fra Centri (rubrica)** Orizzonti FC 2022;19(1):7-12.

RIFC: 2010 vs 2020



		N.	Totale	Maschi	Femmine
Centri FC		N.	27		
Record individuali inviati dai centri		N.	5.271		
Pazienti registro italiano		N. %	4.159 100,0	2.161 52,0	1.998 48,0
Età mediana nel 2010	anni	17	17	17	17
Nuove diagnosi nel 2010	N. %	169 100,0	94 55,6	75 44,4	
Età mediana alla diagnosi	mesi	5	6	5	
Pazienti deceduti nel 2010	N. %	34 100,0	16 47,1	18 52,9	
Età mediana al decesso	anni	25	27	24	
Pazienti cogestiti*	N.	29			
Pazienti di età ≥ 18 anni (% sul totale dei maschi, delle femmine, e tot generale)	N. %	2.034 48,9	1.070 49,5	964 48,2	
Pazienti con almeno una mutazione $[delta]F508$ su un allele (% sul totale dei maschi, delle femmine, e totale generale)	N. %	2.799 67,3	1.463 67,7	1.336 66,9	
Totale pazienti inclusi nel registro europeo [#]	N.	4.119 [§]	2.131	1.956	

* Pazienti presi in carico da più di un centro FC per i quali è disponibile l'informazione di cogestione.

La differenza nel numero di pazienti inviati dal RIFC al registro europeo e quelli realmente inclusi in quest'ultimo è da attribuirsi ai diversi criteri di inclusione adottati. Per ulteriori informazioni si consulti l'apposita sezione in Appendice 1 e il Report europeo 2010².

§ Il totale dei pazienti del registro europeo include 32 pazienti missing per la variabile sesso.

Tabella 1. Sintesi dei dati RIFC, anno 2010. / **Table 1.** Summary of ICFR data report, year 2010.



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica



Copertura stimata del RIFC: >95%
5% dati mancanti dovuti a consensi non firmati e Regione Sardegna

10° Forum italiano sulla Fibrosi Cistica

	2020		
	Male	Female	Total
Pazienti in ICFR (CF diagnosis) n, (%)	2990 (51.5)	2811 (48.5)	5801 (100.0)
Patient Median age (min - max), years	23.0 (0.1 - 83.5)	21.7 (0.04 - 80.6)	22.4 (0.04 - 83.5)
Age at diagnosis			
Median (min - max), months	4.3 (0.0 - 849.7)	3.4 (0.0 - 931.4)	4.0 (0.0 - 931.4)
Median (min - max), years	0.36 (0.0 - 70.8)	0.28 (0.0 - 77.6)	0.33 (0.0 - 77.6)
Average±SD, years	6.6±12.4	6.0±12.4	6.3±12.4
Missing, n(%)	46 (1.54)	60 (2.13)	106 (1.83)
Patients ≥18 years, n (%)	1858 (62.1)	1650 (58.7)	3508 (60.5)
Patients with at least one [delta]F508 on one allele*	2015 (67.4)	1925 (68.5)	3940 (67.9)
New diagnoses, n (%)	53 (1.8)	43 (1.5)	96 (2.4)
Median age at diagnosis (min - max), months	2.9 (0.0 - 578.9)	2.2 (0.0 - 762.4)	2.3 (0.0 - 762.4)
Età mediana alla diagnosi (min - max), years	0.24 (0.0 - 48.2)	0.18 (0.0 - 63.5)	0.20 (0.0 - 63.5)
Died patients, n (%)	9 (0.30)	7 (0.25)	16 (0.28)
Median age at death (min - max), years	32.5 (1.8 - 58.3)	34.5 (15.2 - 46.0)	33.4 (1.8 - 58.3)
Median age at death without transplanted patients (min - max), years	34.4 (1.8 - 58.3)	42.5 (39.0 - 46.0)	39.0 (1.8 - 58.3)

2010 vs 2020 distribuzione per classi di età e confronto con popolazione italiana (solo 2020)

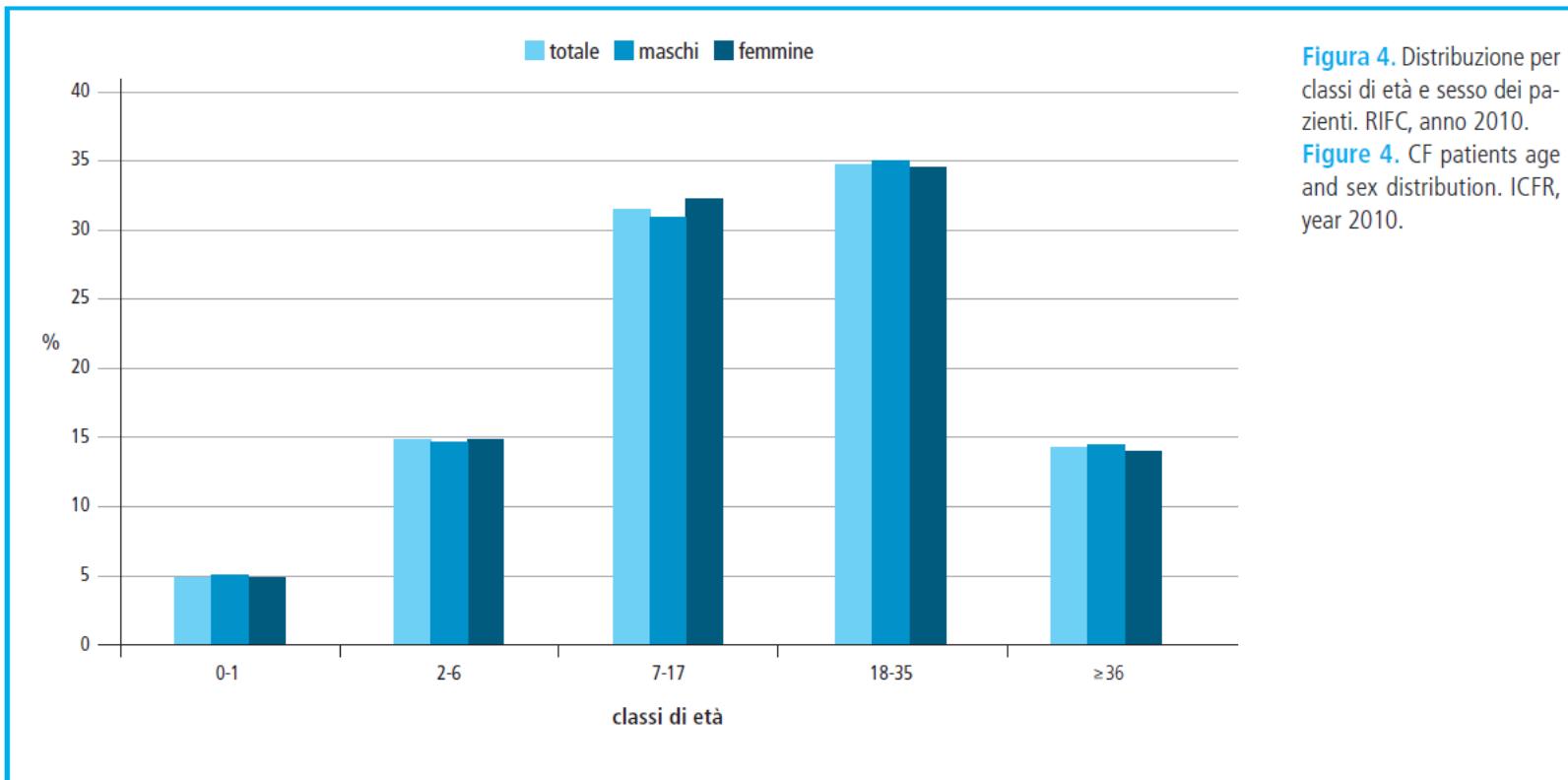
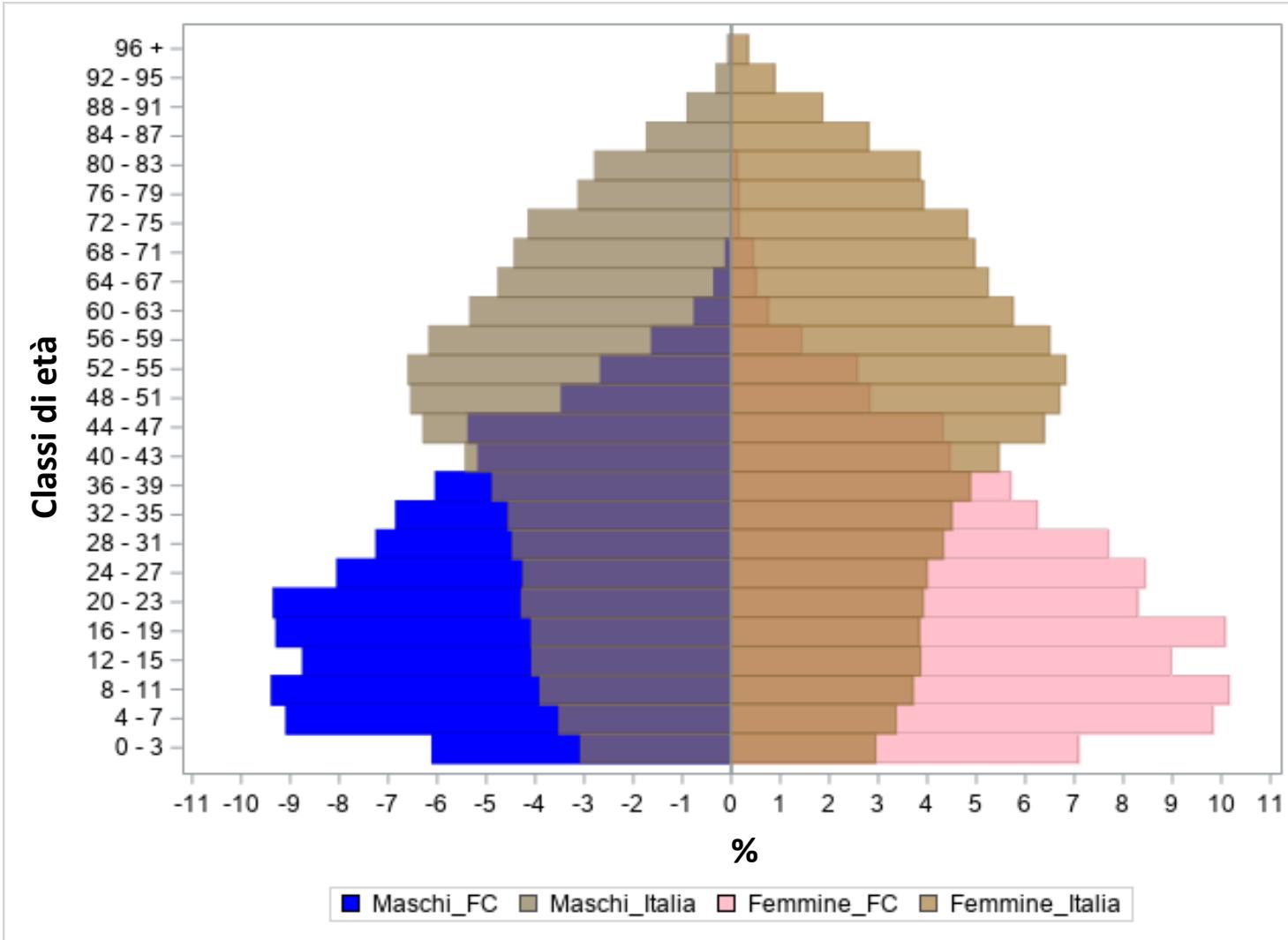


Figura 4. Distribuzione per classi di età e sesso dei pazienti. RIFC, anno 2010.
Figure 4. CF patients age and sex distribution. ICFR, year 2010.

- Popolazione CF in classi più giovani (7-35 aa)
- Presenza popolazione CF in sesta e settima decade di vita

Anno
2010

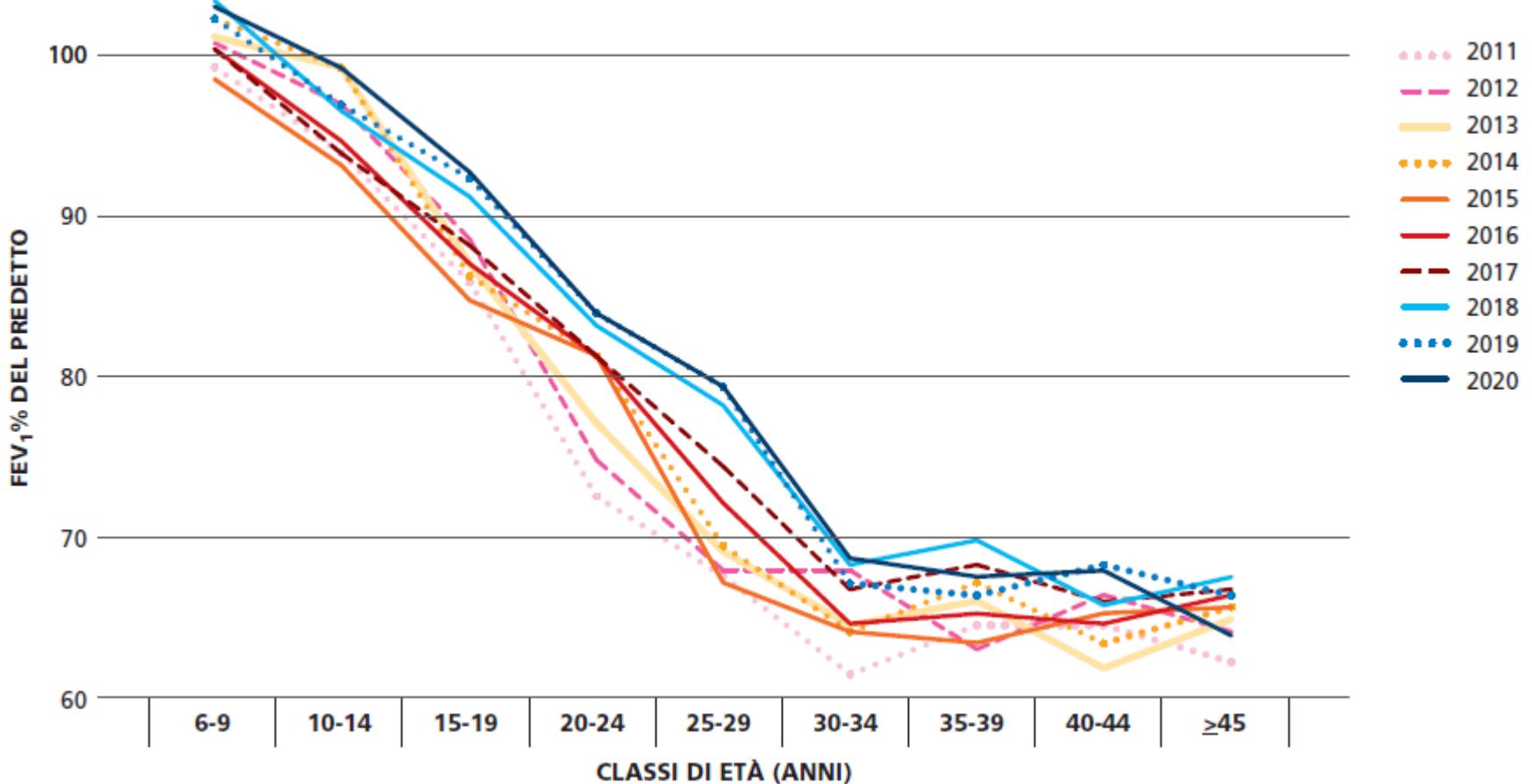
2020 piramide di classi di età vs popolazione italiana



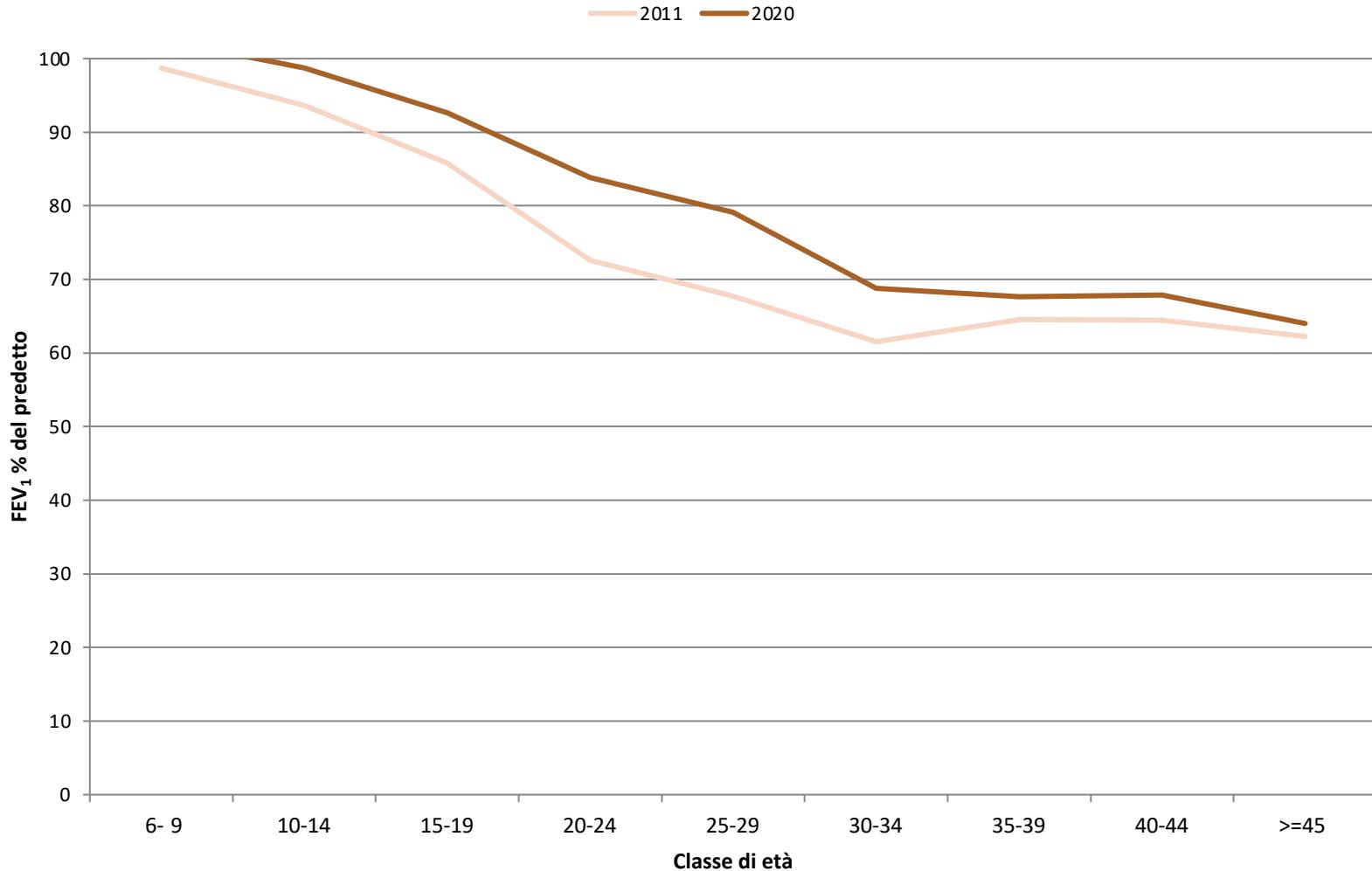
- Popolazione CF in classi più giovani (7-35 aa)
- Presenza popolazione CF in sesta e settima decade di vita



Forced Expiratory Value – Fev1%: 2011 – 2020



Forced Expiratory Value – Fev1%: 2011 vs 2020



- progressiva
riduzione
dall'età
adolescenziale,
in accordo con
la storia
naturale della
malattia

- La maggior
parte delle
persone di età
>18 anni ha ora
una percentuale
di FEV1 prevista
maggiori o
uguali a 70

European CF Registry Collaborations

ECFSPR
European Cystic Fibrosis Society Patient Registry

Grant Application_
Announcement_
vs 1

Announcement Grant application

Dear Country Coordinators,

We are delighted to announce that we signed agreements with Vertex Pharmaceuticals to conduct two pharmacovigilance studies with secondary use of data for:

- A **Post-authorisation efficacy study (PAES)** of Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) in 2-5 year old children with CF (study period 2018-2024);
and
- A **Drug utilisation study** (as part of a Post-authorisation safety study (PASS)) to monitor the real-world utilisation patterns of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor combination therapy (Kaftrio®) in patients with CF in Europe (study period 2020-2024).

For more information: www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43023

PAES – post authorization **efficacy** study

PASS – post authorization **safety** study

«Real-World Effects and Utilisation Patterns of Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor Combination Therapy (ELX/TEZ/IVA) in Patients with CF»

- ✓ **Coordinator:** European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (Project manager dr. Lutz Naehrlich)
- ✓ Pharmacovigilance (PMV) study, based on secondary use of data, to monitor the *safety and efficacy* of Lumacaftor/Ivacaftor in 2-5 year old F508del homozygote CF patients (study **period 2018-2024**)
- ✓ The **European Medical Agency (EMA)** has requested Vertex Pharmaceuticals to execute this study with the European CF Society Patient Registry (ECFSPR).
- ✓ The ECFSPR will analyse data from countries in Europe with access in 2019/2020 to Lumacaftor/Ivacaftor in the age group 2-5 years
- ✓ 2019: Austria, Denmark, Germany, Ireland, Netherland, Sweden; 2020: France, Slovenia, Switzerland, and UK.
- ✓ **Italy is asked to contribute data to this comparator group of 2-5 year old F508del homozygote CF patients.**



- ✓ This 5-year observational **post-authorisation safety study (PASS)** will evaluate **safety, effectiveness / CF disease progression, and pregnancy outcomes** in patients with CF who are treated with ELX/TEZ/IVA, as well as its drug utilization patterns using observational cohorts of patients receiving therapy in a real-world setting.
- ✓ **Existing CF registries** provide an established source to obtain data on long term effects in real world use for analysis. In the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR) and German CF Registry, within-cohort evaluation of outcomes in the 5-year periods before and after treatment initiation will be performed.
- ✓ Evaluation of the outcome patterns and trends in the 5-year pre-treatment period will place into context the outcome patterns and trends observed in the post-treatment period.
- ✓ In addition, the **European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR)** will be used to provide **additional** information for the evaluation of drug utilisation patterns in the European region.
- ✓ Information regarding the safety profile of the therapy under the real-world conditions of use will be informative to patients, caregivers, and prescribers. Existing CF registries provide an established source from which to obtain these data.



Full details: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=43023>



News

About Us

ENCePP Documents

Training in PhEpi and PV

Code of Conduct

Standards & Guidances

ENCePP Study Seal

Public Consultation

Glossary of terms

Resources Database

Partners forum

EU PAS Register

Administrative Details

Targets of the Study

Methodological Aspects

Documents

Status: Ongoing

First registered on: 15/09/2021

Last updated on: 27/01/2022

1. Study identification

EU PAS Register Number

EUPAS43022

Official title

Real-World Effects and Utilisation Patterns of Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor Combination Therapy (ELX/TEZ/IVA) in Patients with Cystic Fibrosis (CF)

Study title acronym

Observational study

Study type

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease with serious, chronically debilitating morbidities, and high premature mortality. ELX/TEZ/IVA is currently indicated for

Brief description of the study

Letter to JoCF editor sull'uso corretto del farmaco nei pazienti con FC

Journal of Cystic Fibrosis 21 (2022) 544–548

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

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



Letter to the Editor

Exacaftor/tezacaftor/ivacaftor for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: Personalised medicine or over-medicalisation?



Dear Editor,

Exacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) is a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator combination that was initially approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency for the treatment of people with cystic fibrosis (CF) and at least one *F508del* mutation. The FDA has also approved ETI for the treatment of CF in subjects aged ≥6 years who have at least one copy of the *F508del* mutation in the CFTR gene or one of 177 other mutations that have been found to be responsive *in vitro* [https://pi.vrtx.com/files/uspi_exacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf]. Further information about ETI, highly effective modulator therapy (HEMT), and patient eligibility can be found on the website <https://wwwVERTEXtreatments.com/>.

We examined all 178 mutations using the CFTR1 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/>), CFTR2 (<https://cftr2.org/>) and ClinVar databases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), and classified 92 (51.68%) as CF-causing/pathogenic mutations, 36 (20.22%) as variants of varying clinical consequence, 23 (12.92%) as mutations uncertainly interpreted as being pathogenic, 8 (4.49%) as mutations of unknown significance, and 16 (8.99%) as non CF-causing variants; three variants (1.68%) were not identified in the databases (Table 1).

Subsequently, in order to assess the real-world frequency of the three categories that may give rise to diagnostic uncertainty (mutations uncertainly interpreted as being pathogenic, mutations of unknown significance, and non CF-causing variants), we queried the Italian CF Registry (ICFR) and found that

113 (2.06%) of the 5,489 subjects registered and genotyped in 2018 had at least one such mutation: nine had four different mutations uncertainly interpreted as being pathogenic; three had two different mutations of unknown significance; and 101 had ten different non CF-causing variants.

These findings highlight an important question concerning the eligibility of subjects without a clearly diagnostic mutation for CFTR modulator treatment because the number of currently eligible patients has greatly increased and the annual retail cost of ETI exceeds \$300,000 per patient, which is much more expensive than the cost of other chronic CF treatments [1].

Is it a case of personalised medicine or over-medicalisation?

On the one hand, CF physicians often have to provide care for patients with rare CF genotypes in clinical practice, and so there is a need to test the potential efficacy of approved modulators in the treatment of rare CF-causing genotypes [2]. On the other, although it is true that robust clinical trial data may be very difficult (if not impossible) to obtain [3], we wonder whether *in vitro* data alone are sufficient to justify the use of a very expensive treatment, especially in the case of patients with a diagnosis of CF based on genotypes containing non CF-causing variants or variants whose clinical effect is doubtful or unknown.

The introduction of second-tier CFTR-extended genetic analyses in new-born screening programmes without filtering for all known CF variants with full penetrance would inevitably increase the number of eligible subjects. A significant number of infants with so-called CF transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome (CRMS)/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID) would be considered eligible for HEMT, and their parents would probably expect them to receive it only in the presence of mutations that were simply verifiable on a free-access website. However, the diagnosis of CF is and may remain inconclusive for a long time.

The wise use of economic resources is an important consideration when attempting to improve the access to treatment of patients who could really benefit from HEMT [4,5].



Cystic Fibrosis Research News

Title:

Exacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for CFTR variants giving rise to diagnostic uncertainty: personalised medicine or over-medicalisation?

Lay Title:

A serious consideration about the wise use of the new, highly efficient, very expensive, treatment for cystic fibrosis (Trikafta[®]/Kaftrio[®])

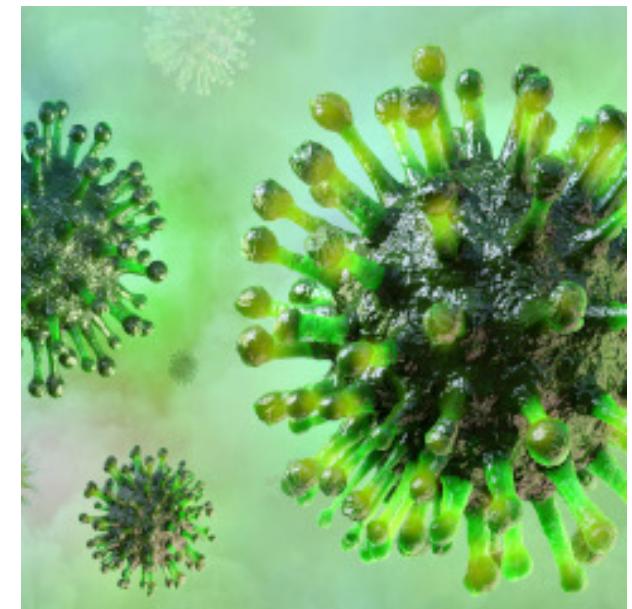
>750 pazienti FC hanno contratto SARS-CoV-2 infection

Febbraio 2020 – Ottobre 2022

Global Harmonization Registry Data Group: In the spring of 2020, the CF Registry Global Collaboration (formerly called the CF Registry Global Harmonization Group) mobilized and planned extraordinary meetings twice monthly to share case reports and create a core COVID-19 case report form.



The screenshot shows the homepage of the Registro Italiano Fibrosi Cistica (RTFC) website. The header features the logo "rtfc" in blue and red, followed by the text "Registro Italiano Fibrosi Cistica". The main banner has a dark background with a green and blue COVID-19 virus illustration. Overlaid on the banner is the text "Report pazienti positivi a infezione da SARS-Cov-2" and a button labeled "Vai alla pagina". Below the banner is a navigation bar with four circular icons: a doctor, a chart, the European Union flag, and a handshake. A "Mostra desk" button is located at the bottom right.



Pazienti positivi a infezione da SARS-CoV-2 (mesi febbraio - luglio):

report del questionario inviato ai Direttori dei Centri di Riferimento e di Supporto per la fibrosi cistica dal Comitato Tecnico e Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica

Il questionario è stato inviato nel mese di luglio (data 15 luglio 2020) a un totale di **29 centri** di Riferimento e Supporto per fibrosi cistica (Legge 548/93).

Nel periodo febbraio – luglio **21 pazienti con fibrosi cistica (FC) sono risultati positivi a infezione da SARS-CoV-2**; la loro distribuzione per mese è mostrata nella figura 1 (aggiornamento al 31 luglio 2020).

Non sono stati riportati ad oggi pazienti positivi nel mese di luglio.

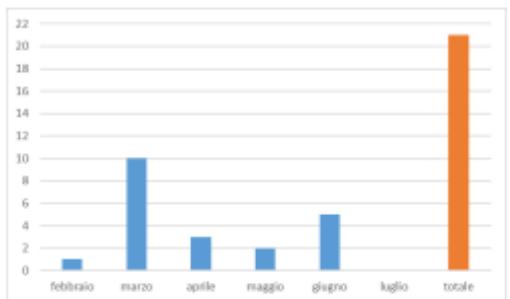


Figura 1

I pazienti positivi a infezione da SARS-CoV-2 afferivano ad un totale di **9 centri di riferimento e supporto** per la FC; 7 centri (N pazienti = 16) appartenevano all'area geografica del Nord Italia che comprende le regioni del Nord-Ovest (Liguria, Lombardia, Piemonte, Valle d'Aosta) e quelle del Nord-Est (Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Trentino-Alto Adige, Veneto); 2 centri appartenevano (N pazienti = 5) all'area del Sud Italia (Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Molise, Puglia, Sardegna, Sicilia) (definizione ISTAT). La figura 2 mostra la distribuzione dei pazienti FC-Covid positivi, età media e prevalenza di sesso per centro FC.

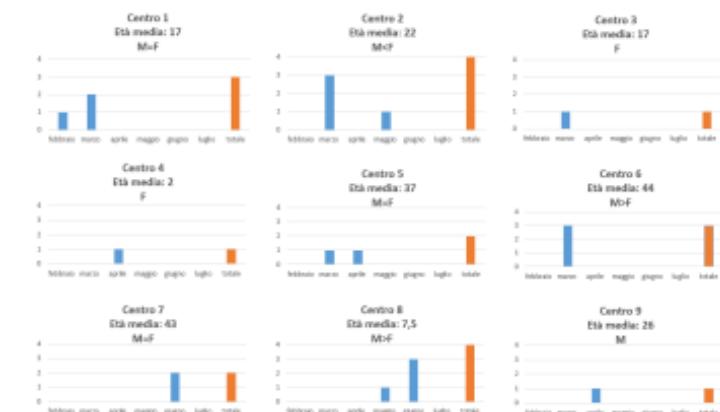


Figura 2

I primi report (febbraio 2020) erano diretti ai Pazienti FC

Semplici, immediati ma puntuali e precisi



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica

“Global Impact of COVID-19 in CF: An International Collaboration” (Toronto, Ca)

10° Forum italiano sulla Fibrosi Cistica

Objectives for Grant

1. Determine if **females** with CF are at **higher risk** of hospitalization and death after COVID-19
2. Describe **medium and long term** impact of COVID-19 on **lung function** and **nutrition**
3. Assess **time since transplant** on mortality and morbidity following COVID-19 infection
4. **Long covid effects**

Finanziamenti per lo sviluppo e l'implementazione di registri FC nell'Est Europa, Sud America e Sud Africa

Partecipazione del gruppo internazionale CF Global Covid

Carla Colombo
Rita Padoan
Marco Salvatore



CF REGISTRY
GLOBAL COLLABORATION

Canadian Institutes
of Health Research



Codice Paziente: [REDACTED] - Scheda Covid Global project 2022

Date this record was entered or extracted

20/04/2022

Diagnosis date (month) - data test covid

April

Diagnosis date (year) - data test covid

2022

Patient

INFO

Covid 19

La scheda Covid Global project 2022 è attiva dopo aver inserito e salvato la data del report e la data in cui è stato effettuato il test covid; ciò consente alla scheda di autocompilarsi con i dati RIFC dell'anno precedente (per la clinica pre-covid) rispetto alla data del test covid.

La vecchia scheda covid, se presente, sarà consultabile ma 'congelata' e i suoi dati trasferiti sulla nuova scheda covid global project 2022

OK

- Tutti i dati dal 2020 sono **importati**
- Scheda **molto semplice** (in inglese)
- Dati pre e post infezione: i dati pre vengono presi in automatico **dall'ultima compilazione relativa all'anno precedente** (es. infezione 2020, dati 2019)
- Necessità di inserire data esecuzione test covid
- Attività **mandatoria** nella compilazione del RIFC

Patient

COVID inf episode

Pre clinicals

 Administrative

 Vaccination

 Clinical measurements

 Demographic

 Presentation and diagnosis

Post clinicals

 Vital status

 Management

 Clinical measurements

 Transplant

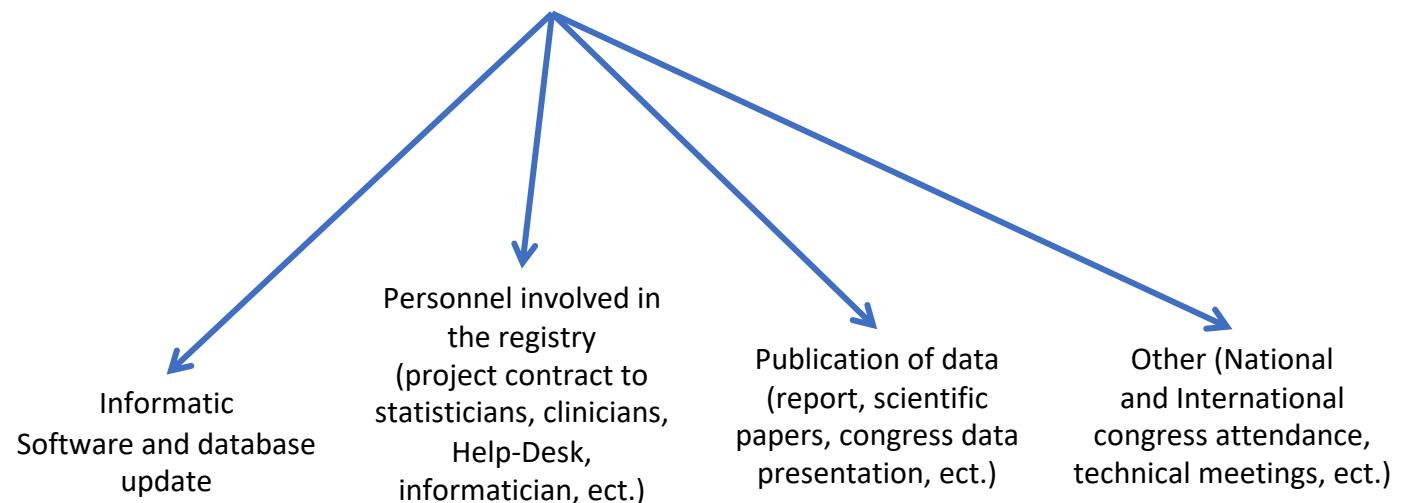
 Medical history

 Long COVID symptoms

- ✓ Una volta importata la scheda le tre sezioni (Patient, Covid Inf Episode, Pre e Post Clinicals) si compilano automaticamente con i dati presenti in piattaforma.
- ✓ I campi mancanti **invece devono essere inseriti in maniera manuale.**



RIFC COSTI



Costs per year (average)	30K €	50K-70K €	7K-10K €	5K-10K €
Total costs per year	90K – 120K €			



RIFC Sostenibilità

Accesso ai dati del registro

- **Why:** for research, study, drug-development, ect. purposes
- **Who:** researchers, public institution and private companies
- **How:** dedicated (short) project presentation format
- **Costs/involved personnel/time:**

	Personnel involved	Costs	Time
Feasibility study	Scientific Committee (scientific evaluation of the proposal) Technical Committee (availability and quality control of data)	3500 €	30 days
Raw data request	Technical Committee (statistician, informatician, genetists, clinician)	1000 €	10-30 days
Data analisys request	Technical Committee (statistician, informatician, genetists, clinician)	250 €/hour*	To be evaluated

* At least 20-40 hours per request on average

- Creazione di un centro dedicato LIFC per introiti RIFC
- Finanziamenti impiegati per sostenere attività crescente del registro
- <http://www регистрацией итальянской фибрози-цистической ассоциации.ит/ita-home>

- Opera virtuosa!



The screenshot shows the homepage of the Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) website. At the top, there's a navigation bar with links for "Chi siamo", "Contatti", and "Link Utili". Below the header, a large blue banner features the text "Aggiornate linee guida relative alla diagnosi" and "guidelines" in large white letters. Underneath the banner, there are four circular icons with corresponding text: "Accesso ai dati RIFC", "Rapporti e pubblicazioni", "La Normativa", and "Area riservata ai Centri". The bottom of the page includes logos for CNR, CNMR, and LIFC, along with a footer note about the location (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma).



RINGRAZIAMENTI

OGNI SINGOLO PAZIENTE PER IL PREZIOSO AIUTO

Comitato Scientifico RIFC

Serena Quattrucci, LIFC

Vincenzo Carnovale, Centro di riferimento FC,
Regione Campania, Centro regionale per adulti di
Napoli

Rita Padoan, Centro regionale di supporto,
Università di Brescia, Brescia

Gianna Puppo Fornaro, LIFC

Donatello Salvatore, Centro di riferimento FC,
Regione Basilicata, Potenza

Giovanna Floridia, Unità di Bioetica, Istituto
Superiore di Sanità

Domenica Taruscio, Marco Salvatore, Centro
Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Comitato Tecnico RIFC

Annalisa Amato, LIFC

Giuseppe Campagna, LIFC & Dept. Clinical and Molecular
Medicine – University of Rome «La Sapienza», Italy

Fabio Majo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

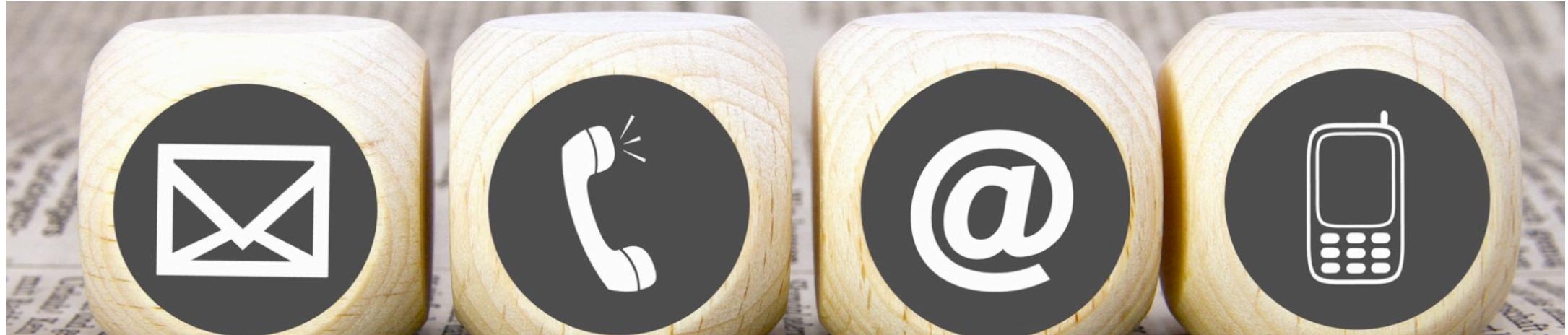
Gianluca Ferrari, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto
Superiore di Sanità

Tutti i centri FC partecipanti alle attività



LIFC

Lega Italiana
Fibrosi Cistica



> Home > Contatti

Contatti

Vi ricordiamo che presso l'Istituto Superiore di Sanità è attivo il servizio di **Help-Desk RIFC** nei giorni:

lunedì, mercoledì, giovedì ore 10-13 al numero 0649904366; email: info@registroitalianofibrosicistica.it

@ info@registroitalianofibrosicistica.it

@ marco.salvatore@iss.it

Grazie per
l'attenzione!