

## Sintesi dei risultati della sperimentazione clinica

### Studio sull'aggiunta di sildenafil a pirfenidone rispetto all'aggiunta di placebo a pirfenidone in persone con fibrosi polmonare idiopatica in stadio avanzato

Per il titolo completo dello studio si veda la fine della presente sintesi

#### Informazioni sulla presente sintesi

Si tratta della sintesi dei risultati di uno studio clinico, redatta per:

- Il pubblico generale e
- Le persone che hanno partecipato allo studio.

La sintesi si basa sulle informazioni note al momento della stesura. Oggi potrebbero essere note informazioni supplementari.

Lo studio è stato avviato nel gennaio 2017 e la conclusione è prevista per agosto 2020. Lo studio è suddiviso in due parti. La prima parte ha valutato l'efficacia (ossia il grado di azione) dell'aggiunta di sildenafil a pirfenidone nel corso di 1 anno e la sua sicurezza. Al termine della prima parte dello studio, i partecipanti hanno smesso di assumere sildenafil, ma hanno continuato ad assumere pirfenidone per altri 11 mesi (seconda parte dello studio).

Al momento della stesura della presente sintesi, la seconda parte dello studio (incentrata sulla sicurezza del trattamento a lungo termine con pirfenidone) era ancora in corso. Tuttavia, al fine di mettere a disposizione del pubblico i risultati nel modo più rapido possibile, nella presente sintesi sono presentati i risultati della prima parte dello studio. I risultati della seconda parte dello studio saranno disponibili più avanti.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere sono necessarie molte persone e molti studi. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

**Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; la invitiamo a parlare sempre con il suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul suo trattamento.**

#### Contenuto della sintesi

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è successo durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?
6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?
7. Glossario
8. Sono in programma altri studi?
9. Dove si possono ottenere informazioni supplementari?
10. Sintesi dell'infografica

## Ringraziamento alle persone che hanno partecipato a questo studio

Le persone che hanno partecipato a questo studio hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sull'uso del medicinale in studio in persone affette da fibrosi polmonare idiopatica avanzata a rischio di ipertensione polmonare (i partecipanti presentavano ipertensione polmonare oppure erano a rischio di svilupparla).

## Informazioni fondamentali su questo studio

- Informazioni sullo studio:
  - Questo studio è stato condotto per stabilire se sildenafil potesse essere di aiuto a persone con fibrosi polmonare idiopatica (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF) in stadio avanzato a rischio di ipertensione polmonare.
- Informazioni sulla IPF:
  - La IPF è una rara malattia polmonare che provoca la formazione di cicatrici sui polmoni.
  - Vi sono due medicinali disponibili per il trattamento di chi è affetto da IPF: pirfenidone e nintedanib. Questi medicinali non curano la IPF, ma possono rallentare la formazione di cicatrici sui polmoni.
  - Molte persone affette da IPF mostrano un'elevata pressione del sangue nei vasi sanguigni che riforniscono i polmoni, una condizione chiamata "ipertensione polmonare".
  - Non esistono medicinali approvati per prevenire o curare l'ipertensione polmonare in chi è affetto da IPF.
- Questo studio è stato condotto perché sildenafil aiuta le persone che presentano un altro tipo di pressione sanguigna elevata detta "ipertensione arteriosa polmonare".
- Lo studio ha incluso 177 persone in 13 Paesi.
- I partecipanti allo studio presentavano:
  - IPF avanzata
  - Ipertensione polmonare o rischio di sviluppare ipertensione polmonare.
- Ai partecipanti sono stati somministrati sildenafil e pirfenidone oppure placebo e pirfenidone per 1 anno.
  - Un placebo ha lo stesso aspetto del medicinale di studio, ma non contiene una vera sostanza medicinale. Ciò significa che non esercita sul corpo alcun effetto correlato al medicinale.
- Il risultato principale emerso è che l'aggiunta di sildenafil a pirfenidone non ha mostrato vantaggi rispetto all'aggiunta di placebo.
- Solo pochi studi hanno incluso pazienti con IPF in stadio avanzato.
  - La sicurezza di pirfenidone in questo studio è stata simile a quella emersa in studi precedenti condotti su persone con IPF meno avanzata.
  - Questo studio ha indicato che le persone affette da IPF avanzata potrebbero trarre beneficio dall'assunzione di pirfenidone.
- Il 2% circa dei partecipanti (2 su 88) che hanno assunto sildenafil + pirfenidone ha manifestato effetti indesiderati gravi che il medico dello studio ha ritenuto correlati ai trattamenti dello studio, rispetto al 4% circa dei partecipanti (4 su 89) che hanno assunto placebo + pirfenidone.
- Al momento della stesura della presente sintesi, la seconda parte di questo studio (il cosiddetto follow-up di sicurezza supplementare) era ancora in corso. La conclusione è prevista per agosto 2020.
- Tuttavia, al fine di mettere a disposizione del pubblico i risultati nel modo più rapido possibile, nella presente sintesi sono presentati i risultati della prima parte dello studio.

## 1. Informazioni generali su questo studio

### Perché è stato condotto questo studio?

---

I ricercatori desideravano apprendere maggiori informazioni sulla possibilità che sildenafil fosse d'aiuto a chi presenta una fibrosi polmonare idiopatica (IPF) avanzata a rischio di ipertensione polmonare (cioè persone con ipertensione polmonare oppure a rischio di svilupparla).

La IPF è una rara malattia polmonare che provoca la formazione di cicatrici sui polmoni (una condizione chiamata fibrosi) e che rende sempre più difficile respirare. La causa della IPF è sconosciuta.

Vi sono due medicinali disponibili per il trattamento di chi è affetto da IPF: pirfenidone e nintedanib. Questi medicinali non curano la IPF, ma possono aiutare a rallentare la fibrosi dei polmoni.

Molte persone con IPF finiscono con lo sviluppare nel corso del tempo altri problemi di salute. La pressione sanguigna elevata nei vasi sanguigni che riforniscono i polmoni (nota come ipertensione polmonare) è un esempio di problema di salute che può sviluppare chi soffre di IPF. L'ipertensione polmonare è una malattia grave che può provocare un danno al cuore.

Non esistono medicinali per prevenire o curare l'ipertensione polmonare in chi è affetto da IPF.

Questo studio è stato condotto perché sildenafil aiuta le persone che presentano un altro tipo di pressione sanguigna elevata detta "ipertensione arteriosa polmonare".

Questo studio ha fornito anche informazioni sull'uso di pirfenidone in persone con IPF avanzata, poiché i precedenti studi sull'uso del pirfenidone nella IPF hanno generalmente incluso persone con IPF in stadio meno avanzato.

### Quali sono stati i medicinali oggetto dello studio?

---

Lo studio si è concentrato su un medicinale chiamato sildenafil, che è stato somministrato in aggiunta a pirfenidone.

La combinazione sildenafil + pirfenidone è stata confrontata con la combinazione placebo + pirfenidone.

- Il placebo aveva lo stesso aspetto di sildenafil, ma non conteneva alcuna sostanza medicinale reale. Ciò significa che non ha esercitato sul corpo alcun effetto correlato al medicinale.
- I ricercatori hanno confrontato la combinazione sildenafil + pirfenidone con la combinazione placebo + pirfenidone, in modo da poter dimostrare quali vantaggi o effetti indesiderati fossero effettivamente provocati da sildenafil.

## Cosa si proponevano di scoprire i ricercatori?

---

- I ricercatori hanno condotto questo studio per confrontare la combinazione sildenafil + pirfenidone con la combinazione placebo + pirfenidone per stabilire il grado di azione di sildenafil (vedere paragrafo 4 “Quali sono stati i risultati dello studio?”).
- Volevano inoltre stabilire il grado di sicurezza della combinazione sildenafil + pirfenidone determinando il numero di persone che hanno manifestato effetti indesiderati durante lo studio (vedere paragrafo 5 “Quali sono stati gli effetti indesiderati?”).

### **La principale domanda cui i ricercatori volevano dare una risposta era:**

1. L’aggiunta di sildenafil a pirfenidone riduce il numero di persone che manifestano un peggioramento (la cosiddetta “progressione della malattia”) nel corso di 1 anno?

### **Le altre domande cui i ricercatori volevano dare una risposta erano:**

2. L’aggiunta di sildenafil a pirfenidone riduce le variazioni del grado di funzionalità dei polmoni dei partecipanti nel corso di 1 anno?
3. I partecipanti hanno avuto la sensazione che l’aggiunta di sildenafil a pirfenidone abbia ridotto i loro sintomi o migliorato la loro qualità di vita nel corso di 1 anno?

## Che tipo di studio è stato?

---

Questo studio è stato uno studio “di fase II”. Ciò significa che pirfenidone era già stato valutato in un certo numero di persone prima di questo studio, ma questo è stato il primo studio condotto in persone affette da IPF avanzata a rischio di ipertensione polmonare.

L’uso di pirfenidone è approvato per il trattamento di adulti con IPF. L’uso di sildenafil è approvato per il trattamento di adulti con una malattia chiamata ipertensione arteriosa polmonare. Tuttavia, la combinazione di pirfenidone + sildenafil non era stata valutata prima in persone affette da IPF a rischio di ipertensione polmonare.

Tutti i partecipanti a questo studio hanno assunto pirfenidone, che ha dimostrato di apportare benefici a chi soffre di IPF. I partecipanti allo studio sono stati divisi in due gruppi. Un gruppo ha assunto sildenafil in aggiunta a pirfenidone e l’altro gruppo ha assunto placebo in aggiunta a pirfenidone. In questo modo i ricercatori hanno potuto stabilire se l’aggiunta di sildenafil a pirfenidone ha apportato dei vantaggi o degli effetti indesiderati oltre ai vantaggi o agli effetti indesiderati attesi dall’assunzione di pirfenidone.

Questo è stato uno studio “randomizzato”. Ciò significa che è stato stabilito in modo casuale chi assegnare ai due gruppi di trattamento, come avviene facendo a testa o croce.

Questo è stato uno studio “in doppio cieco”. Ciò significa che nessuno dei partecipanti allo studio e nessuno dei medici sapeva chi stesse ricevendo sildenafil e chi stesse ricevendo invece placebo.

Uno studio si conduce “in cieco” in modo che eventuali effetti osservati in seguito alla somministrazione del medicinale non siano dovuti a ciò che le persone si aspetterebbero di osservare se sapessero quale medicinale stanno assumendo.

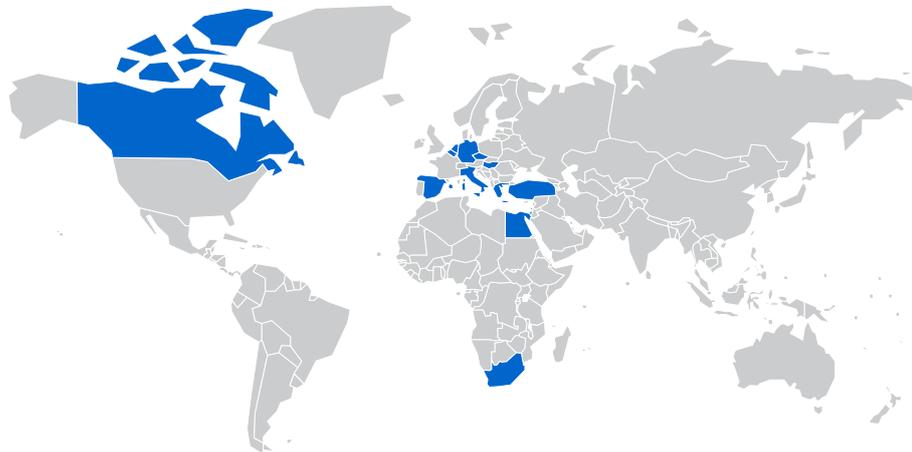
## Quando e dove è stato condotto lo studio?

Lo studio è stato avviato nel gennaio 2017 e la conclusione è prevista per agosto 2020. Lo studio è suddiviso in due parti. La prima parte ha valutato l'efficacia (ossia il grado di azione) dell'aggiunta di sildenafil a pirfenidone nel corso di 1 anno e la sua sicurezza. Al termine della prima parte dello studio, i partecipanti hanno smesso di assumere sildenafil, ma hanno continuato ad assumere pirfenidone per altri 11 mesi (seconda parte dello studio). La seconda parte dello studio è ancora in corso ed è incentrata sul grado di sicurezza a lungo termine di pirfenidone.

Al momento della stesura della presente sintesi, la seconda parte di questo studio era ancora in corso. Tuttavia, al fine di mettere a disposizione del pubblico i risultati nel modo più rapido possibile, nella presente sintesi sono presentati i risultati della prima parte dello studio. I risultati della seconda parte dello studio saranno disponibili più avanti.

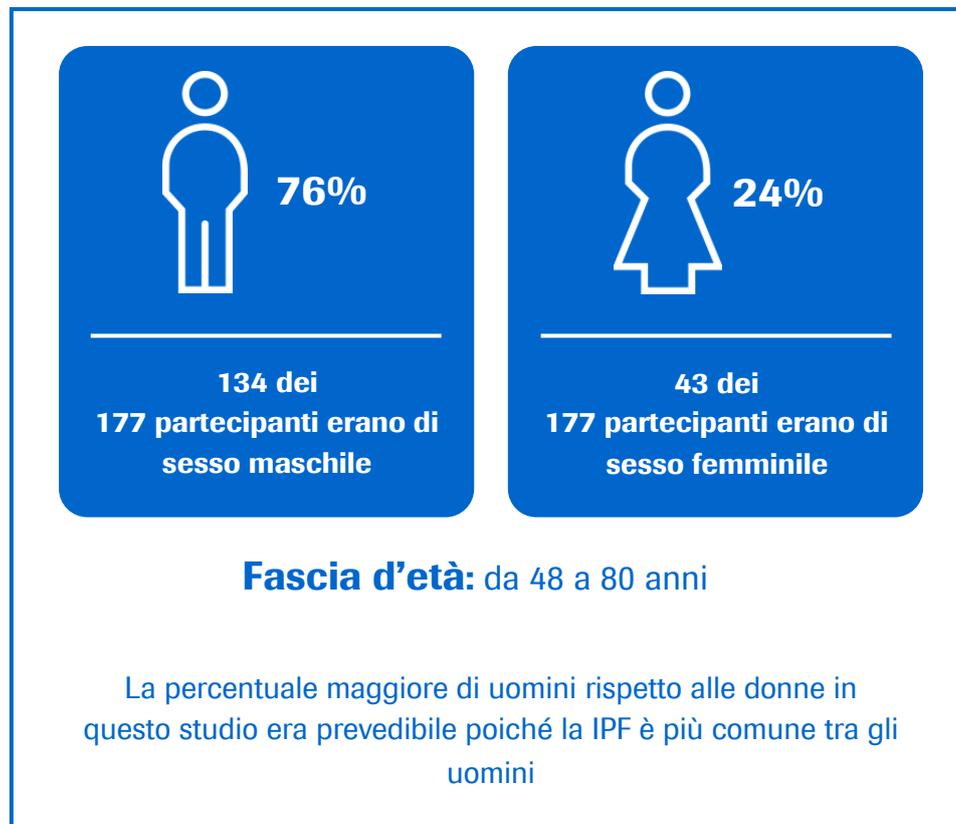
Lo studio è stato condotto presso 56 centri in 13 Paesi diversi. Nella cartina che segue sono mostrati i Paesi in cui si è svolto lo studio.

Belgio  
Canada  
Egitto  
Germania  
Grecia  
Israele  
Italia  
Paesi Bassi  
Repubblica Ceca  
Sud Africa  
Spagna  
Turchia  
Ungheria



## 2. Chi ha preso parte a questo studio?

A questo studio hanno partecipato 177 adulti con IPF in stadio avanzato.



Hanno potuto partecipare allo studio le persone che:

- Presentavano una IPF avanzata, in base a un esame svolto per stabilire la capacità dei polmoni di immettere ossigeno nel sangue.
- Erano a rischio di ipertensione polmonare (presentavano ipertensione polmonare oppure il rischio di svilupparla).
  - Per stabilire se una persona era a rischio di sviluppare ipertensione polmonare, i medici potevano scegliere tra due metodi:
    - Un tipo di ecografia che consente di osservare il cuore e i vasi sanguigni vicini, chiamata ecocardiogramma.
    - Una procedura che prevede l'inserimento di un catetere nei vasi sanguigni, in genere a livello dell'inguine o in un braccio, per arrivare fino al cuore, chiamata cateterismo cardiaco destro.
- Stavano assumendo pirfenidone da almeno 3 mesi al momento dell'inizio dello studio.

Non hanno potuto partecipare allo studio le persone che:

- Presentavano un'ipertensione polmonare dovuta a un motivo diverso dall'IPF.
- Presentavano altri problemi di salute gravi.
- Stavano assumendo determinati medicinali.

### 3. Cosa è successo durante lo studio?

Durante lo studio i partecipanti sono stati assegnati a due gruppi; l'assegnazione a un gruppo o all'altro è avvenuta in modo casuale. I gruppi sono stati scelti casualmente da un computer.

I gruppi di trattamento erano i seguenti:

- **Sildenafil (il medicinale in studio) + pirfenidone.**
- **Placebo + pirfenidone.**

I partecipanti hanno assunto il trattamento loro assegnato per 1 anno.

I partecipanti del gruppo sildenafil + pirfenidone hanno ricevuto:

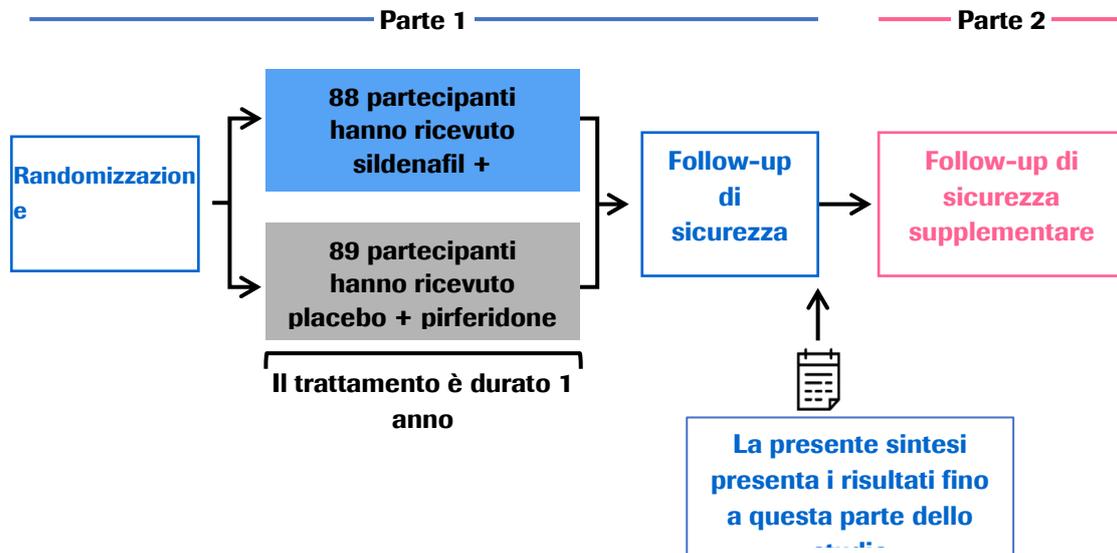
- Sildenafil – una compressa da 20 mg racchiusa all'interno di una capsula (in modo che avesse lo stesso aspetto del placebo), assunta per bocca tre volte al giorno.
- Pirfenidone – due o tre capsule da 267 mg, assunte per bocca tre volte al giorno.

I partecipanti del gruppo placebo + pirfenidone hanno ricevuto:

- Placebo – una capsula assunta per bocca tre volte al giorno.
- Pirfenidone – due o tre capsule da 267 mg, assunte per bocca tre volte al giorno.

## Disegno dello studio (con maggiori dettagli di seguito)

Nella figura che segue è illustrato il disegno dello studio. Ulteriori informazioni sul disegno dello studio sono riportate sotto la figura.




### La Parte 1 dello studio ha incluso:

- La **randomizzazione** – la scelta delle persone che hanno partecipato allo studio.
- Il **trattamento** – i partecipanti hanno assunto sildenafil + pirfenidone oppure placebo + pirfenidone per 1 anno.
- Il **follow-up di sicurezza** – i partecipanti hanno smesso di assumere sildenafil/placebo (ma hanno continuato ad assumere pirfenidone) e sono stati seguiti per un massimo di 4 settimane.

### La Parte 2 dello studio include:

- Un **follow-up di sicurezza supplementare** – una volta conclusa la prima parte dello studio, i partecipanti hanno proseguito lo studio e continuato ad assumere pirfenidone. I medici continueranno a verificare le condizioni di salute dei partecipanti per un massimo di 11 mesi.

## 4. Quali sono stati i risultati dello studio?

**Domanda 1.** L'aggiunta di sildenafil a pirfenidone ha ridotto il numero di partecipanti che hanno manifestato un peggioramento (la cosiddetta "progressione della malattia") nel corso di 1 anno?

I ricercatori hanno valutato il grado di progressione della malattia (ossia, il peggioramento delle condizioni) nel corso di 1 anno.

Sono stati ritenuti interessati da progressione della malattia i partecipanti che hanno manifestato uno o più dei seguenti eventi durante l'anno di trattamento:

- Riduzione di una certa misura del numero di metri che sono stati in grado di percorrere camminando per 6 minuti rispetto all'inizio dello studio.
- Degenza notturna in ospedale non programmata per un problema correlato ai polmoni.
- Decesso.

È stata rilevata una differenza contenuta tra i gruppi di trattamento in termini di percentuale di partecipanti che hanno manifestato una progressione della malattia nell'arco di 1 anno.

Sono state rilevate differenze contenute tra i gruppi di trattamento in termini di percentuale di partecipanti che hanno manifestato ciascuno dei singoli eventi di progressione della malattia. Tali differenze sono state troppo contenute per essere significative.

**Che percentuale di partecipanti ha manifestato una progressione della malattia in ciascun gruppo di trattamento?**

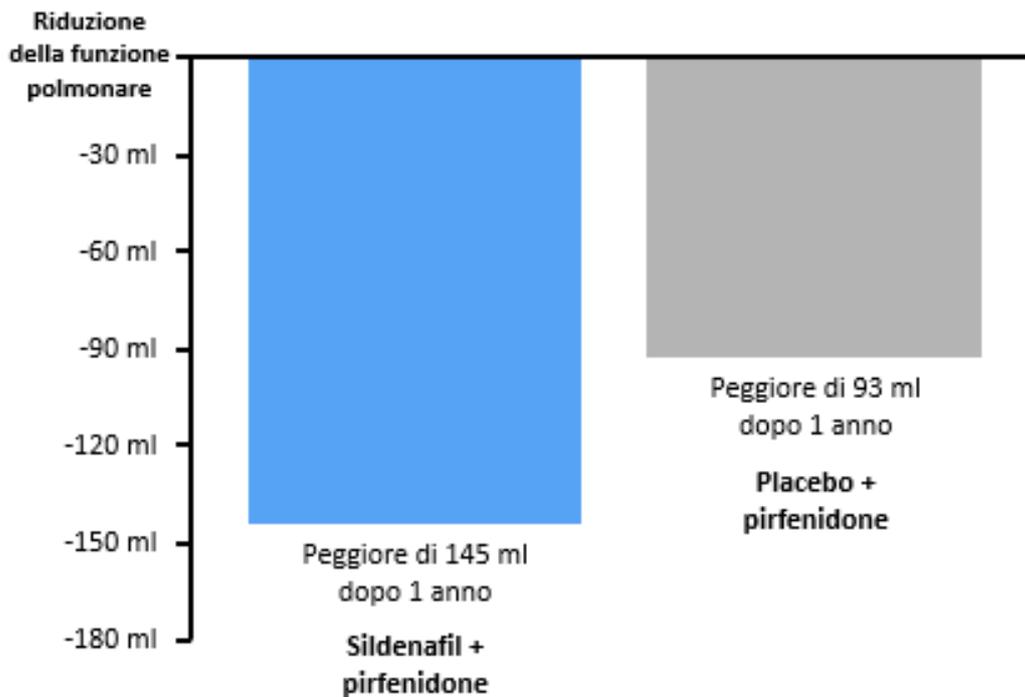


**Domanda 2.** L'aggiunta di sildenafil a pirfenidone riduce le variazioni del grado di funzionalità dei polmoni dei partecipanti nel corso di 1 anno?

I ricercatori hanno misurato anche la quantità di aria che i partecipanti erano in grado di espellere dopo un'inspirazione molto profonda, la cosiddetta "capacità vitale forzata". I ricercatori volevano stabilire come sarebbe cambiata la capacità vitale forzata dopo un anno dall'inizio dello studio. Hanno confrontato le variazioni osservate nei due gruppi di trattamento per stabilire se vi fosse una differenza.

La capacità vitale forzata è risultata peggiorata in entrambi i gruppi di trattamento 1 anno dopo l'inizio dello studio. Non è stato possibile stabilire se la differenza osservata tra i gruppi di trattamento sia stata dovuta a sildenafil oppure a un altro motivo.

### Variazione media della capacità vitale forzata 1 anno dopo l'inizio dello studio



Pirfenidone ha dimostrato in precedenza di rallentare il peggioramento della funzione polmonare in persone affette da IPF. Tuttavia, gli studi condotti hanno incluso un numero molto limitato di persone affette da IPF.

I risultati dello studio riferiti in questo documento indicano che pirfenidone potrebbe apportare dei vantaggi anche a chi è affetto da IPF avanzata.

#### **Domanda 3.** I partecipanti hanno avuto la sensazione che la combinazione sildenafil + pirfenidone abbia ridotto i loro sintomi o migliorato la loro qualità di vita nel corso di 1 anno?

Non esiste una cura per la IPF, ma vi sono alcuni trattamenti che possono ridurre l'impatto dei sintomi sulla vita di tutti i giorni. I ricercatori hanno chiesto ai partecipanti allo studio di compilare due questionari sul loro affanno e la loro qualità di vita. La qualità di vita di una persona esprime il grado di benessere e di soddisfazione per la propria vita in termini di salute e felicità.

- L'affanno e la qualità di vita sono risultati peggiorati in entrambi i gruppi di trattamento 1 anno dopo l'inizio dello studio.
- Le differenze osservate tra i due gruppi sono state troppo contenute per affermare che sildenafil abbia avuto un effetto sull'affanno o sulla qualità di vita.

In questa sezione sono mostrati soltanto i risultati principali dello studio ottenuti fino alla stesura di questa sintesi. È possibile trovare informazioni su tutti gli altri risultati sui siti web riportati al termine della presente sintesi (vedere paragrafo 9 "Dove posso ottenere informazioni supplementari?").

## 5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?

Gli effetti indesiderati (chiamati anche “reazioni avverse”) sono problemi medici non desiderati (come il mal di testa) che si verificano durante lo studio.

- Sono descritti nella presente sintesi perché il medico dello studio li ha ritenuti correlati ai trattamenti somministrati nello studio.
- Non tutte le persone coinvolte nello studio hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati elencati.

Nelle sezioni che seguono sono riportati gli effetti indesiderati gravi e comuni.

### Effetti indesiderati gravi

Un effetto indesiderato è ritenuto grave se mette in pericolo la vita, richiede cure in ospedale o provoca problemi duraturi.

Nel corso di questo studio, meno di 1 persona su 10 (3%) ha manifestato almeno un effetto indesiderato grave che potrebbe essere associato a uno dei medicinali dello studio. Il 2% circa dei partecipanti che hanno assunto sildenafil + pirfenidone ha sviluppato un effetto indesiderato grave rispetto al 4% dei partecipanti che hanno assunto placebo + pirfenidone.

Sono stati riferiti sei effetti indesiderati gravi ritenuti dal medico dello studio associati ai trattamenti dello studio. Due sono stati registrati nel gruppo trattato con sildenafil + pirfenidone e quattro nel gruppo trattato con placebo + pirfenidone. Questi effetti indesiderati sono presentati nella tabella che segue.

<b>Effetti indesiderati gravi riferiti in questo studio</b>	<b>Partecipanti che hanno assunto sildenafil + pirfenidone (88 persone in totale)</b>	<b>Partecipanti che hanno assunto placebo + pirfenidone (89 persone in totale)</b>
Problemi al fegato	0% (0 su 88)	1% (1 su 89)
Insufficienza cardiaca	1% (1 su 88)	0% (0 su 89)
Affanno	1% (1 su 88)	0% (0 su 89)
Peggioramento della IPF	0% (0 su 88)	1% (1 su 89)
Debolezza	0% (0 su 88)	1% (1 su 89)
Crisi epilettiche	0% (0 su 88)	1% (1 su 89)

Alcuni dei partecipanti allo studio sono deceduti:

- 15 su 88 (17%) nel gruppo sildenafil + pirfenidone.
- 18 su 89 (20%) nel gruppo placebo + pirfenidone.

Tra i partecipanti deceduti, alcuni sono morti per effetti indesiderati che potrebbero essere associati a uno dei medicinali dello studio:

- 1 su 88 (1%) nel gruppo sildenafil + pirfenidone.
- 1 su 89 (1%) nel gruppo placebo + pirfenidone.

Durante lo studio, alcuni pazienti hanno deciso di smettere di prendere sildenafil o placebo a causa di effetti indesiderati che il medico ha ritenuto associati ai trattamenti dello studio:

- 8 su 88 (9%) nel gruppo sildenafil + pirfenidone.
- 5 su 89 (6%) nel gruppo placebo + pirfenidone.

### **Effetti indesiderati più comuni**

---

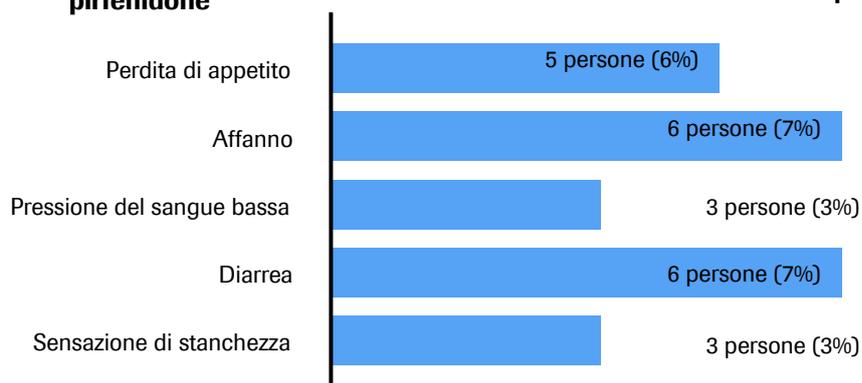
Nel corso di questo studio, il 34% dei partecipanti ha manifestato un effetto indesiderato che potrebbe essere imputabile a uno dei medicinali dello studio. Il 35% circa dei partecipanti che ha assunto sildenafil + pirfenidone ha sviluppato un effetto indesiderato grave rispetto al 34% circa dei partecipanti che ha assunto placebo + pirfenidone.

Sono state rilevate piccole differenze tra i gruppi di trattamento in termini di percentuali di partecipanti con ciascun tipo di effetto indesiderato, ma tali differenze sono state troppo esigue per poter affermare con certezza che siano imputabili a sildenafil e non a un altro motivo.

Nell'immagine che segue sono riportati i cinque effetti indesiderati più comuni rilevati nei partecipanti allo studio.

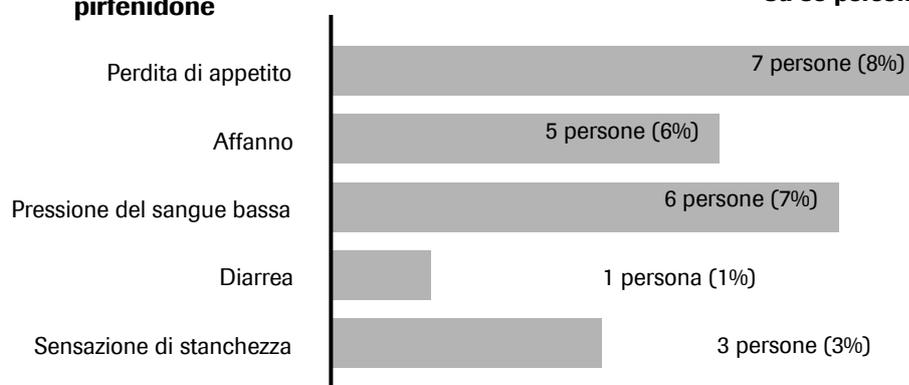
### Sildenafil + pirfenidone

Su 88 persone



### Placebo + pirfenidone

Su 89 persone



## Altri effetti indesiderati

---

È possibile trovare informazioni su altri effetti indesiderati (non riferiti nelle sezioni precedenti) sui siti web riportati al termine della presente sintesi (vedere paragrafo 9 “Dove posso ottenere informazioni supplementari?”).

## 6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?

Questi risultati hanno consentito ai ricercatori di apprendere maggiori informazioni sull'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di sildenafil a pirfenidone in persone affette da IPF avanzata a rischio di ipertensione polmonare (con ipertensione polmonare o a rischio di svilupparla).

Principali risultati di questo studio:

- L'aggiunta di sildenafil a pirfenidone non ha mostrato vantaggi rispetto all'aggiunta di placebo a pirfenidone in persone affette da IPF avanzata a rischio di ipertensione polmonare.
  - La percentuale di partecipanti che hanno manifestato una progressione della malattia nell'arco di 1 anno è stata simile nei due gruppi di trattamento.
  - La funzione polmonare, misurata in base alla capacità vitale forzata, è risultata peggiorata in entrambi i gruppi di trattamento 1 anno dopo l'inizio dello studio. Non è stato possibile stabilire se la differenza osservata tra i gruppi di trattamento sia stata una differenza effettiva oppure sia stata dovuta semplicemente al caso.
  - L'affanno e la qualità di vita sono risultati peggiorati 1 anno dopo l'avvio del trattamento in entrambi i gruppi di trattamento. Le differenze osservate tra i due gruppi sono state troppo esigue per affermare che sildenafil abbia un effetto sull'affanno o sulla qualità di vita.
- Nei partecipanti con IPF avanzata che hanno assunto sildenafil + pirfenidone non sono stati registrati nuovi problemi di sicurezza.
- Pirfenidone ha dimostrato in precedenza di aiutare a rallentare il peggioramento della funzione polmonare in persone affette da IPF. Tuttavia, sono pochi gli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di pirfenidone in persone affette da IPF avanzata.
  - Questo studio suggerisce che pirfenidone potrebbe rallentare il peggioramento della funzione polmonare anche in chi presenta una IPF avanzata.
  - La sicurezza di pirfenidone nei partecipanti con IPF avanzata in questo studio è stata simile a quella osservata in studi precedenti condotti su persone con IPF avanzata.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere sono necessarie molte persone e molti studi. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

- Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; la invitiamo a parlare sempre con il suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul suo trattamento.

## 7. Glossario

Fibrosi polmonare idiopatica ( <i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , IPF)	Rara malattia polmonare che provoca la formazione di cicatrici sui polmoni (una condizione chiamata fibrosi) e che rende difficile respirare
Fibrosi polmonare	Formazione di cicatrici sui polmoni
Ipertensione polmonare	Pressione sanguigna elevata nei vasi che riforniscono i polmoni
Sildenafil	Medicinale approvato per il trattamento della pressione sanguigna elevata nei vasi che riforniscono i polmoni, una malattia

	chiamata "ipertensione arteriosa polmonare"
Placebo	Il placebo ha lo stesso aspetto del medicinale vero e proprio, ma non contiene alcuna sostanza medicinale
Pirfenidone	Medicinale approvato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica
Progressione della malattia	Peggioramento di una malattia
Funzionalità polmonare	Capacità dei polmoni di svolgere le loro funzioni
Capacità vitale forzata	Quantità di aria che una persona è in grado di espellere dopo un'inspirazione molto profonda
IPF avanzata	IPF che è peggiorata nel tempo e si è aggravata
Studio randomizzato	Quando i pazienti vengono assegnati in modo casuale a un gruppo di trattamento
Studio in doppio cieco	Quando né i medici dello studio né i partecipanti sanno a quale gruppo di trattamento sono stati assegnati i pazienti
Qualità di vita	La qualità di vita di una persona esprime il grado di benessere e di soddisfazione per la propria vita in termini di salute e felicità
Reazioni avverse	Problemi medici indesiderati che si manifestano durante uno studio
Effetti indesiderati	Problemi medici indesiderati che si manifestano durante uno studio
Effetto indesiderato grave	Un effetto indesiderato che mette in pericolo la vita, richiede cure in ospedale o provoca problemi duraturi

## 8. Sono in programma altri studi?

Al momento della stesura della presente sintesi, non sono in programma ulteriori studi sull'uso di sildenafil nella IPF.

## 9. Dove si possono ottenere informazioni supplementari?

È possibile ottenere ulteriori informazioni su questo studio nei siti web elencati di seguito:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02951429>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005131-40>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/respiratory-disorder/ipf/efficacy--safety--and-tolerability-study-of-pirfenidone-in-combi.html>

Se desidera maggiori informazioni sui risultati di questo studio, il titolo completo del lavoro scientifico è il seguente: *“Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial”*. (Efficacia e sicurezza dell’aggiunta di sildenafil a pirfenidone in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica avanzata e a rischio di ipertensione polmonare: uno studio di fase IIb in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo). Gli autori del lavoro scientifico sono: Jürgen Behr, Steven D Nathan, Wim A Wuyts, Nesrin Mogulkoc Bishop, Demosthenes E Bouros e altri. Il lavoro scientifico è stato pubblicato nella rivista “Lancet Respiratory Medicine”, DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30356-8).

### **Chi posso contattare se ho domande su questo studio?**

---

Se ha ulteriori domande dopo aver letto la presente sintesi:

- Visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/respiratory-disorder/ipf/efficacy--safety--and-tolerability-study-of-pirfenidone-in-combi.html>
- Contatti un rappresentante presso un ufficio Roche locale.

Se ha partecipato allo studio e ha domande sui risultati:

- Si rivolga al medico o al personale dello studio presso l’ospedale o la clinica dello studio.

Se ha domande sul suo trattamento:

- Si rivolga al medico responsabile del suo trattamento.

### **Chi ha organizzato e sovvenzionato questo studio?**

---

Questo studio è stato organizzato e sovvenzionato da F. Hoffmann-La Roche, Ltd., con sede legale a Basilea, Svizzera.

### **Titolo completo dello studio e altre informazioni per l’identificazione**

---

Il titolo completo dello studio è il seguente: “Studio di fase IIb, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l’efficacia, la sicurezza e la tollerabilità dell’aggiunta di sildenafil a pirfenidone in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica avanzata e a rischio di ipertensione polmonare di gruppo 3”.

Lo studio è chiamato anche ‘SP-IPF’.

- Il numero del protocollo di questo studio è: MA29957.
- Il numero identificativo di questo studio su ClinicalTrials.gov è: NCT02951429.
- Il numero EudraCT di questo studio è: 2015-005131-40.

# Studio sull'aggiunta di sildenafil a pirfenidone in persone con fibrosi polmonare idiopatica avanzata a rischio di ipertensione polmonare

Questa è una sintesi dei risultati di uno studio clinico, redatta nell'agosto 2020 per le persone che hanno partecipato allo studio.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere sono necessarie molte persone e molti studi.

I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale. Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; la invitiamo a parlare sempre con il suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul suo trattamento.

## PREMESSA



Questo studio è stato condotto per stabilire se sildenafil potesse essere di aiuto alle persone affette da fibrosi polmonare idiopatica (IPF) avanzata a rischio di ipertensione polmonare.



La IPF è una rara malattia polmonare che provoca la formazione di cicatrici sui polmoni (la cosiddetta "fibrosi") e rende difficile respirare.



Esistono due medicinali per trattare la IPF - pirfenidone e nintedanib. Questi medicinali non curano la IPF, ma possono aiutare a rallentare la fibrosi dei polmoni.



Molte persone con IPF sviluppano altri problemi di salute nel tempo. Un esempio è la pressione sanguigna elevata nei vasi sanguigni che riforniscono i polmoni, nota come "ipertensione polmonare".



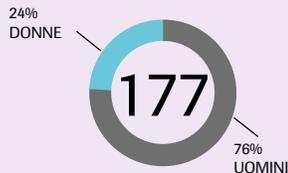
L'ipertensione polmonare è una malattia grave che può danneggiare il cuore. Non esistono medicinali approvati per prevenire o trattare l'ipertensione polmonare in persone affette da IPF.

## DESCRIZIONE DELLO STUDIO

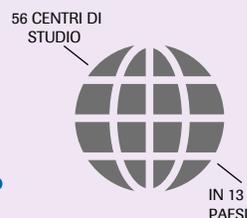
Lo studio ha confrontato sildenafil + pirfenidone con placebo + pirfenidone nel corso di 1 anno in persone con IPF avanzata a rischio di ipertensione polmonare (persone con ipertensione polmonare o a rischio di svilupparla) per stabilire l'efficacia e la sicurezza di sildenafil.

## CHI HA PRESO PARTE A QUESTO STUDIO?

177 ADULTI CON IPF AVANZATA A RISCHIO DI IPERTENSIONE POLMONARE



ETÀ  
48-80 ANNI



88 partecipanti hanno ricevuto sildenafil + pirfenidone  
89 partecipanti hanno ricevuto placebo + pirfenidone

PER 1 ANNO

## CHE COSA HANNO ANALIZZATO I RICERCATORI IN QUESTO STUDIO?

### PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

Una persona è stata ritenuta interessata da progressione di malattia se ha fatto osservare uno o più dei seguenti eventi:



Riduzione di una certa entità del numero di metri che era in grado di percorrere a piedi in 6 minuti



Degenza ospedaliera notturna non pianificata per problemi polmonari



Decesso

### ALTRE INDAGINI



**Capacità vitale forzata**  
La quantità di aria che il soggetto era in grado di espellere dopo un'inspirazione molto profonda



I partecipanti hanno compilato dei questionari per stabilire la loro percezione dei sintomi (**affanno**) e il loro benessere generale (**qualità di vita**)

## QUALI SONO RISULTATI PRINCIPALI DELLO STUDIO?

È emersa una differenza solo minima tra i gruppi in termini di percentuale di partecipanti che hanno fatto rilevare una **progressione della malattia** nell'arco di 1 anno. Tali differenze sono state troppo contenute per essere significative



73% per sildenafil + pirfenidone



70% per placebo + pirfenidone



La **capacità vitale forzata** è risultata peggiorata in entrambi i gruppi a 1 anno dall'inizio dello studio

Non è stato possibile stabilire se la differenza osservata tra i gruppi di trattamento sia stata dovuta a sildenafil oppure a un altro motivo

Le variazioni rilevate a 1 anno dall'inizio dello studio in termini di **affanno e qualità di vita** sono state simili nei due gruppi.

Le differenze osservate tra i due gruppi sono state troppo contenute per affermare che sildenafil abbia avuto un effetto sull'affanno e sulla qualità di vita



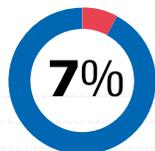
# SILDENAFIL + PIRFENIDONE

Il 35% dei partecipanti ha manifestato effetti indesiderati

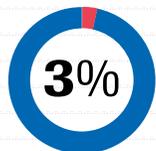
## EFFETTI INDESIDERATI COMPLESSIVI PIU' COMUNI



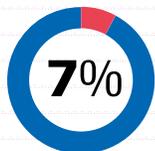
PERDITA DI APPETITO



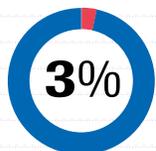
MANCANZA DI RESPIRO



PRESSIONE SANGUIGNA BASSA



DIARREA



SENSAZIONE DI STANCHEZZA

## HANNO AVUTO EFFETTI INDESIDERATI

2 PERSONE



INSUFFICIENZA CARDIACA



AFFANNO

## E MORTA PER UN EFFETTO INDESIDERATO

1 PERSONA



## HANNO SMESSO DI PRENDERE SILDENAFIL PER UN EFFETTO INDESIDERATO

8 PERSONE



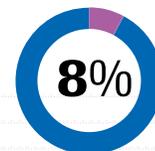
SU 88

Gli effetti indesiderati (chiamati anche "reazioni avverse") sono problemi medici non desiderati (come il mal di testa) che si verificano durante lo studio. **Gli effetti indesiderati illustrati in questa sintesi sono gli effetti indesiderati che il medico dello studio ha ritenuto associati ai trattamenti dello studio.**

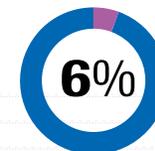
# PLACEBO + PIRFENIDONE

Il 34% dei partecipanti ha manifestato effetti indesiderati

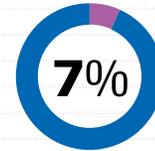
## EFFETTI INDESIDERATI COMPLESSIVI PIU' COMUNI



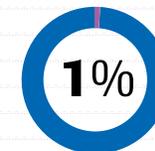
PERDITA DELL'APPETITO



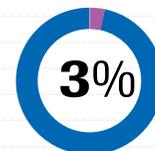
MANCANZA DI RESPIRO



PRESSIONE SANGUIGNA BASSA



DIARREA



SENSAZIONE DI STANCHEZZA

## HANNO AVUTO EFFETTI INDESIDERATI

4 PERSONE



PROBLEMI AL FEGATO



PEGGIORAMENTO DELLA IPF



DEBOLEZZA



CRISI EPILETTICHE

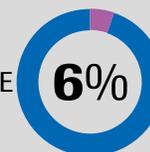
## E MORTA PER UN EFFETTO INDESIDERATO

1 PERSONA



## HANNO SMESSO DI PRENDERE PLACEBO PER UN EFFETTO INDESIDERATO

5 PERSONE



SU 89

## DOVE POSSO OTTENERE INFORMAZIONI SUPPLEMENTARI?

Può ottenere ulteriori informazioni su questo studio nei siti web elencati di seguito:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02951429>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005131-40>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/respiratory-disorder/ipf/efficacy--safety--and-tolerability-study-of-pirfenidone-in-combi.html>

Se desidera maggiori informazioni sui risultati di questo studio, il titolo completo del lavoro scientifico è il seguente: "Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial". (Efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sildenafil a pirfenidone in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica avanzata e a rischio di ipertensione polmonare: uno studio di fase IIb in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo). Gli autori del lavoro scientifico sono: Jürgen Behr, Steven D Nathan, Wim A Wuyts, Nesrin Mogulkoc Bishop, Demosthenes E Bouros e altri. Il lavoro è stato pubblicato nella rivista "Lancet Respiratory Medicine", DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30356-8).

## SE HA ULTERIORI DOMANDE DOPO AVER LETTO LA PRESENTE SINTESI:

Visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/respiratory-disorder/ipf/efficacy--safety--and-tolerability-study-of-pirfenidone-in-combi.html>

Contatti un rappresentante presso un ufficio Roche locale.

Se ha partecipato allo studio e ha domande sui risultati, si rivolga al medico o al personale dello studio presso l'ospedale o la clinica dello studio.

**Se ha domande sul suo trattamento:**  
Si rivolga al medico responsabile del suo trattamento.

**Sono in programma altri studi?**  
Al momento della stesura della presente sintesi, non sono in programma ulteriori studi sull'uso di sildenafil nella IPF.

**Chi ha organizzato e sovvenzionato questo studio:**  
Questo studio è stato organizzato e sovvenzionato da F. Hoffmann-La Roche, Ltd., con sede legale a Basilea, Svizzera.