

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO N° 3773664

Titolo: Formulazioni di ciclosporina per l'uso nel trattamento della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS)

5 _____
Descrizione

Campo dell'invenzione

L'invenzione riguarda composizioni farmaceutiche comprendenti ciclosporina A (CsA) per l'uso nella prevenzione della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone o per il trattamento di BOS o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS.

Fondamento dell'invenzione

Il trapianto di polmone è diventato un'opzione di trattamento efficace per una varietà di malattie polmonari croniche e allo stadio terminale. Le tecniche di conservazione del polmone sono state sviluppate nel tempo con risultati soddisfacenti a breve termine (Hachem RR, Trulock EP. Bronchiolitis obliterans syndrome: pathogenesis and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:350-355). L'immunosoppressione è un intervento post-trapianto chiave che di solito consiste in un triplo regime terapeutico, che include ciclosporina A sistemica (CsA) o tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetile e corticosteroidi (Knoop C, *et al.* Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23:159-171).

Sono possibili sia il trapianto di un singolo lobo polmonare che il trapianto di entrambi i lobi polmonari. Il trapianto di doppio polmone è indicato nei casi di fibrosi cistica, ipertensione polmonare primaria, deficit di alfa-1-antitripsina, enfisema con insufficienza globale, frequenti infezioni gravi come anche fibrosi polmonare idiopatica con complicanze da infezioni ripetute.

Nonostante la terapia immunosoppressiva sistemica con ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o

micofenolato mofetile e corticosteroidi, il rigetto cronico dopo trapianto di polmone è una complicanza polmonare grave che rappresenta il 30% dei decessi nel trapianto di polmone, rendendo pertanto desiderabile l'esame di nuove opzioni terapeutiche.

Lo sviluppo della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS), un fattore fondamentale della
5 disfunzione polmonare cronica dell'innesto, è la principale causa di morbilità e mortalità nei sopravvissuti a lungo termine al trapianto di polmone e rimane la limitazione fondamentale alla sopravvivenza a lungo termine dopo il trapianto di polmone. Si verifica dal 60 al 70% dei riceventi sottoposti a trapianto che sopravvivono a cinque anni. Il tempo mediano per lo sviluppo di BOS è di approssimativamente 18 mesi. Sebbene la patogenesi di BOS sia multifattoriale e non sia completamente compresa, il rigetto cronico
10 derivante da risposte immuno-dipendenti (episodi di rigetto acuto) è considerato la causa predominante di BOS (Moffatt-Bruce S., "Invited commentary", *Ann Thorac Surg.* settembre 2009; 88(3):964-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.014) dopo trapianto polmonare nonostante l'uso di inibitori sistemici della calcineurina per l'immunosoppressione (Iacono AT, *et al.* A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 354:141-150). Una volta che si sviluppa il rigetto cronico,
15 il danno alle vie aeree è progressivo e irreversibile e i pazienti alla fine muoiono per insufficienza di innesto o polmonite.

Attualmente, non sono disponibili opzioni terapeutiche soddisfacenti per il trattamento efficace di BOS dopo trapianto di doppio polmone. L'aumento dell'immunosoppressione con dosi superiori di farmaci comunemente usati per l'immunosoppressione di base si è dimostrata inefficace ed è
20 contemporaneamente associata a un tasso di eventi avversi superiore nel tempo per via dell'aumento del carico di farmaci. Gli anticorpi immunosoppressivi possono essere utili per la prevenzione del rigetto di innesto polmonare acuto, ma i tentativi terapeutici di trattare il rigetto cronico hanno prodotto risultati deludenti. Dal punto di vista patomeccanico ciò è esaustivo perché il rigetto di innesto polmonare acuto è
fondamentalmente una vasculite che comincia con reazioni deleterie sull'epitelio dei vasi sanguigni. Al
25 contrario, sebbene non ancora completamente compreso in tutti i dettagli, vi è consenso sul fatto che

l'origine del rigetto polmonare cronico risiede nel lume polmonare, cioè nei bronchioli, e quindi sia piuttosto una bronchiolite che una vasculite. I farmaci somministrati per via sistemica hanno pertanto la difficoltà di attraversare la barriera capillare-alveolare. La fotoferesi viene spesso selezionata come misura di ultima istanza nei pazienti affetti da BOS in stadio avanzato ed eseguita piuttosto per scopi psicologici che per motivi medici. Pertanto, sono altamente desiderate nuove terapie per la prevenzione e il trattamento del rigetto di innesto polmonare cronico, specialmente dopo il trapianto di doppio polmone.

Attualmente, la sopravvivenza mediana è di 4,6 anni nei pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone, mentre è di 6,6 anni nei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone. È stato dimostrato che questa sopravvivenza differente è correlata a un considerevole ritardo nell'insorgenza di BOS dopo trapianto di doppio polmone rispetto al trapianto di singolo polmone (Hadjiliadis D, *et al.* Is transplant Operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest* 2002; 122:1168-1175).

Una prevenzione riuscita di BOS o, nel caso in cui la BOS sia già stata diagnosticata, un ritardo della progressione di BOS è identificato come un requisito fondamentale per migliorare l'esito del trapianto polmonare.

È stato suggerito che la causa più importante di BOS è l'attivazione dei linfociti T da parte di meccanismi di istocompatibilità fondamentali dipendente da antigene o immunodipendente (Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29:1007-1019; Halloran PF, *et al.* The "injury response": A concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29:79-81). Dall'applicazione sistemica, è ben noto che la CsA blocca la proliferazione dei linfociti T inibendo l'attività di fosfatasi dell'enzima calcineurina e riduce l'espressione di geni di svariate citochine (ad es. per l'interleuchina [IL]-2) che sono normalmente indotti dall'attivazione delle cellule T.

Mentre la maggior parte dei trapianti di organi solidi sono inaccessibili all'immunoterapia localizzata, i trapianti di polmone sono l'eccezione per via della loro comunicazione unica con l'ambiente



esterno che rende l'inalazione un'opzione terapeutica.

È stato proposto che un'applicazione topica di CsA ai polmoni possa migliorare l'efficacia con il potenziale di ridurre l'esposizione sistemica di immunosoppressori tossici (Iacono A, *et al.* Dose related reversal of acute lung rejection by aerosolized ciclosporin. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1690-1698). La ciclosporina A è un polipeptide ciclico costituito da 11 amminoacidi. È prodotto come un metabolita dalla specie fungina *Beauveria nivea*. La ciclosporina è un immunosoppressore appartenente al gruppo degli inibitori della calcineurina che è stato usato per prevenire il rigetto di innesto dopo trapianto di organi nella maggior parte dei regimi post-trapianto sin dai primi anni '80 in Europa.

L'uso di ciclosporina aerosolizzata per la prevenzione e il trattamento di malattie polmonari è stato descritto in WO 00/45834 A2. Più specificamente, viene descritta l'erogazione di ciclosporina al polmone trapiantato mediante inalazione di aerosol. La ciclosporina può essere somministrata in polvere secca o sotto forma umida, come la ciclosporina in polvere aerosolizzata in glicole propilenico. Il documento, tuttavia, non si esprime sull'uso della ciclosporina sotto forma di ciclosporina A liposomiale. Inoltre, nessuno dei soggetti trattati ha sviluppato bronchiolite obliterante.

Dallo studio di Corcoran *et al.* (Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin. *Eur Respir J* 2004; 23:378-383) si è concluso che una deposizione polmonare periferica di CsA-glicole propilenico (CsA-PG) di approssimativamente 5 mg o superiore migliorerebbe la funzionalità polmonare dei pazienti sottoposti a trapianto, mentre dosi inferiori hanno determinato una diminuzione. Da quest'ultimo studio, è stato dedotto che per un effetto terapeutico dovrebbe essere raggiunta una soglia efficace di ≥ 15 mg/settimana o ≥ 2 mg/giorno di CsA depositata/i nella periferia del/i polmone/i.

A.T. Iacono *et al.* report in *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 384-390 sulla terapia con ciclosporina mediante aerosol in riceventi sottoposti a trapianto polmonare con bronchiolite obliterante. Anche in questo studio, la ciclosporina è stata usata sotto forma di polvere disciolta in glicole propilenico. In particolare, nei riceventi sottoposti a trapianto di doppio polmone è stato riportato un rischio aumentato di

decesso dopo l'insorgenza di bronchiolite obliterante rispetto ai riceventi sottoposti a trapianto di singolo polmone.

Uno studio clinico di fase II con 58 pazienti sottoposti a trapianto polmonare ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da BOS e nella sopravvivenza complessiva a favore della terapia con CsA-PG rispetto al placebo dopo fino a due anni di trattamento con CsA-PG per via inalatoria (Iacono AT, *et al.* A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 354:141-150). Per contro, uno studio clinico multicentrico di fase III non ha mostrato alcuna efficacia oltre a quella dello standard di cura quando il CsA è stato usato come terapia mirata supplementare per prevenire il rigetto cronico nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone. L'esito di questo studio è in contrasto con numerosi studi preclinici e clinici che consentono l'aspettativa di una risposta terapeutica. Da questo risultato, si è concluso che la somministrazione di un aerosol di ciclosporina a questa popolazione di pazienti altamente vulnerabile non è priva di sfide e che una o più di queste sfide possono aver influenzato l'esito dello studio. Da un'analisi di queste sfide si è concluso che l'uso di un sistema di somministrazione più conveniente che somministra il farmaco a intervalli più frequenti in un contesto di trattamento inalatorio o di sostituzione sistemica può rivelarsi efficace (Niven RW, *et al.* The challenges of developing an inhaled cyclosporine product for lung transplant patients. *Respiratory Drug Delivery* 2012; 51-60).

Per quanto riguarda la formulazione di CsA-PG, sono state riportate intolleranza del paziente e perdita di aderenza a causa del lungo tempo di inalazione fino a 30 minuti (Corcoran TE. Inhaled delivery of aerosolized cyclosporine. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:1119-1127). Il glicole propilenico è noto per essere iperosmotico con una potenziale intollerabilità da parte dei pazienti, richiedendo pertanto una premedicazione con un broncodilatatore e un farmaco anestetico locale.

In vista di tali problematiche è stata sviluppata una nuova formulazione liposomiale di ciclosporina per uso inalatorio. La formulazione è descritta in WO 2007/065588.

Inoltre, sono stati proposti nuovi sistemi di inalazione per l'inalazione di CsA, che si suppone



consentano una deposizione più efficiente di CsA nei polmoni. Esempi di tali sistemi sono nebulizzatori a membrana vibrante. Tali sistemi di inalazione ottengono un migliore bersagliamento del farmaco mediante la produzione di particelle con la dimensione appropriata per un'alta deposizione periferica. Inoltre, l'alta velocità di somministrazione del farmaco di tali dispositivi supporta tempi di inalazione molto più brevi, che dovrebbero essere vantaggiosi rispetto all'aderenza da parte del paziente.

In uno studio clinico di fase Ib sono state studiate la deposizione polmonare e la farmacocinetica di 10 e 20 mg di CsA (L-CsA) liposomiale aerosolizzata radiomarcata in cinque pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone e sette pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone. L'aerosol è stato generato con un nebulizzatore eFlow®. Ai pazienti è stata somministrata un'applicazione monodose di 10 o 20 mg di CsA liposomiale, che è stata ben tollerata. È stato dimostrato che rispettivamente il 40±6% (per la dose da 10 mg) e il 33±7% (per la dose da 20 mg), si sono depositati nel polmone. Ciò ha determinato una dose polmonare periferica rispettivamente di 2,2±0,5 mg (per la dose di 10 mg) e 3,5±0,9 mg (per la dose di 20 mg). Ipotizzando un dosaggio singolo o due volte al giorno con 10 mg di quantità nominale di farmaco di L-CsA, si potrebbe ottenere, rispettivamente, una deposizione periferica di 14 e 28 mg/settimana. Il tempo di inalazione complessivo per la dose nominale di 10 e 20 mg era approssimativamente rispettivamente 9±1 min e 20±5 min. Nei pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone, quasi l'intera deposizione (88-90%) si è verificata nella parte trapiantata del polmone. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone. Sebbene siano stati eseguiti svariati studi preclinici e clinici con CsA per via inalatoria, le conclusioni rispetto all'effettiva efficacia della ciclosporina per via inalatoria per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone sono contraddittorie. Pertanto, gli studi disponibili attualmente non consentono alcuna conclusione rispetto all'effettiva efficacia della ciclosporina per via inalatoria nel trattamento del rigetto di innesto polmonare cronico, e più specificamente della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) dopo trapianto polmonare.

La sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) è stata definita fisiologicamente come una

diminuzione sostenuta del 20% o più di FEV₁ rispetto ai valori massimi post-trapianto. I regimi immunosoppressivi esistenti rimangono in gran parte inefficaci. L'aumento della ciclosporina può essere depositato nel polmone mediante inalazione determinando concentrazioni superiori nelle vie aeree che possono portare a una migliore efficacia per il trattamento di BOS.

5 WO 2016/146645 A1 descrive una formulazione liquida di ciclosporina per l'uso come aerosol per inalazione in un metodo per la prevenzione o il trattamento del rigetto di innesto polmonare cronico in pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone. In forme di realizzazione specifiche, il rigetto di innesto polmonare cronico è caratterizzato dalla sindrome da bronchiolite obliterante (BOS). Il documento, tuttavia, enfatizzando al contempo l'inaspettato successo del trattamento della
10 sottopopolazione di pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone, non consente di trarre alcuna conclusione per il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone, specialmente non per quei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone che hanno già sviluppato la sindrome da bronchiolite obliterante (BOS). Alla luce di questa descrizione, non ci si può aspettare un trattamento riuscito di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone che hanno già sviluppato BOS.

15 Rapporto di A. Iacono et al. nel The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 37, n. 4S, 211 sulla Stabilization of lung function and survival improvement by aerosolized liposomal cyclosporine A (L-CsA) for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. Il documento, tuttavia, non si esprime sull'esito dello studio e quindi sull'efficacia del trattamento per quanto riguarda specifiche sottopopolazioni di pazienti, ossia sia riceventi sottoposti a trapianti di singolo polmone o riceventi sottoposti a trapianti di doppio
20 polmone.

Di conseguenza, esiste ancora la necessità di prevenire o trattare efficacemente la sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) quando sviluppata e diagnosticata in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di doppio polmone. Quindi, uno scopo della presente invenzione è di fornire mezzi per la prevenzione o il trattamento riusciti, specialmente di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone che
25 hanno già sviluppato e con diagnosi di BOS, specialmente con forme più gravi di BOS, come BOS 1 o

BOS 2. Ulteriori scopi della presente invenzione risulteranno evidenti alla luce della presente descrizione.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione riguarda una composizione comprendente ciclosporina A liposomiale (L-CsA) per l'uso nella prevenzione della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone, o per il trattamento di BOS o la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS,

in cui la composizione viene somministrata a detto paziente mediante inalazione di detta composizione in forma aerosolizzata comprendente una dose terapeuticamente efficace di ciclosporina A

in cui la composizione è una composizione liquida comprendente un veicolo liquido acquoso, e

in cui il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene co-trattato con la terapia immunosoppressiva standard.

Breve descrizione dei disegni

La Fig. 1 mostra un diagramma di flusso che riassume i dettagli dell'arruolamento di pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone nello studio clinico come ulteriormente descritto di seguito;

la Fig. 2 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da progressione di Bos di pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone con diagnosi di BOS durante il periodo di studio di 48 settimane;

la Fig. 3 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da eventi per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS;

la Fig. 4 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da eventi per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone con diagnosi di BOS;

la Fig. 5 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza complessiva dei pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone con diagnosi di BOS a 5 anni dopo la randomizzazione;

la Fig. 6 mostra un'analisi della tendenza di regressione del corso dei valori assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC");

5 la Fig. 7 mostra un'analisi della tendenza di regressione del corso dei valori assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane per pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC"); e

10 la Fig. 8 mostra un'analisi della tendenza di regressione del corso dei valori assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane per pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC").

Descrizione dettagliata dell'invenzione

15 I termini o le locuzioni seguenti come usati nel presente documento devono essere normalmente interpretati come delineato in questa sezione, a meno che non siano definiti diversamente dalla descrizione o a meno che il contesto specifico non indichi o richieda diversamente:

Le espressioni "consistere in", "consiste in" e "costituito da" come usate nel presente documento sono il cosiddetto linguaggio chiuso, il che significa che sono presenti solo i componenti menzionati. I termini "comprendere", "comprende" e "comprendente", come usati nel presente documento, sono il
20 cosiddetto linguaggio aperto, il che significa che uno o più ulteriori componenti possono essere presenti o meno.

L'espressione "principio farmaceutico attivo" (definito anche come "API" in questo documento) si riferisce a un qualsiasi tipo di composto farmaceuticamente attivo o derivato che è utile nella prevenzione, diagnosi, stabilizzazione, trattamento o - parlando in linea generale - gestione di una
25 condizione, disturbo o malattia.



L'espressione "quantità terapeuticamente efficace" come usata nel presente documento si riferisce a una dose, concentrazione o forza che è utile per produrre un effetto farmacologico desiderato. Nel contesto della presente invenzione, l'espressione "terapeuticamente efficace" include anche un'attività profilattica. La dose terapeutica deve essere definita a seconda del singolo caso di applicazione. A seconda della natura e della gravità della malattia, della via di applicazione nonché dell'altezza e dello stato del paziente, una dose terapeutica deve essere determinata in un modo noto alla persona esperta.

Nel contesto della presente invenzione, una "composizione farmaceutica" è una preparazione di almeno un API e almeno un adiuvante, che, nel caso più semplice, può essere, ad esempio, un trasportatore liquido acquoso come acqua o soluzione salina.

Le locuzioni "un/uno/una" o "un" non escludono una pluralità; cioè, le forme singolari "un/uno/una", "un" e "il/lo/la/l" non devono essere intese includere i riferimenti plurali a meno che il contesto non indichi chiaramente o richieda diversamente. In altri termini, tutti i riferimenti a caratteristiche o limitazioni singolari della presente descrizione devono includere la caratteristica o limitazione plurale corrispondente, e viceversa, se non esplicitamente altrimenti specificato o chiaramente implicito in senso contrario dal contesto in cui viene fatto il riferimento. I termini "un/uno/una", "un" e "il/lo/la/l" assumono perciò lo stesso significato di "almeno uno/un/una/un" o "un/uno/una o più", salvo definito diversamente. Ad esempio, il riferimento a "un ingrediente" include miscele di ingredienti, e simili.

Le locuzioni "una forma di realizzazione", "una forma di realizzazione specifica" e simili significano che una particolare peculiarità, proprietà o caratteristica, o un particolare gruppo o combinazione di peculiarità, proprietà o caratteristiche, come definito in combinazione con la rispettiva locuzione, è presente in almeno una delle forme di realizzazione dell'invenzione. L'occorrenza di queste locuzioni in vari punti di questa descrizione non si riferisce necessariamente alla stessa forma di realizzazione. Inoltre, le particolari peculiarità, proprietà o caratteristiche possono essere combinate in una qualsiasi maniera adatta in una o più forme di realizzazione.

Come usato nel presente documento, il termine "trattamento" include un intervento terapeutico capace di effettuare una cura di una malattia, condizione o sintomo; ma anche un miglioramento, un avanzamento, un controllo, un controllo della progressione e simili.

Il termine "prevenzione" significa che include la prevenzione o il ritardo della progressione di una malattia, condizione o sintomo, o la prevenzione di un'ulteriore crescita e diffusione e di una recidiva o progressione dopo un miglioramento iniziale o dopo la rimozione iniziale della causa della malattia, condizione o sintomo.

I termini "paziente" e "soggetto" sono usati in modo sinonimico nel presente documento. Tipicamente, i termini si riferiscono agli esseri umani. Tuttavia, l'invenzione non è limitata ai soli esseri umani e, se necessario, può essere impiegata negli animali.

I termini "essenzialmente", "circa", "approssimativamente", "sostanzialmente" e simili in relazione a un attributo o valore includono l'attributo esatto o il valore preciso, nonché un qualsiasi attributo o valore tipicamente considerato rientrante in un intervallo o variabilità normale accettato/a nel campo tecnico in questione. Ad esempio, "sostanzialmente privo di acqua" significa che l'acqua non è deliberatamente inclusa in una formulazione, ma non esclude la presenza di umidità residua.

Come usati nel presente documento, i termini "circa" o "ca." compenseranno una variabilità consentita nel settore farmaceutico e inerente a prodotti farmaceutici, come differenze di contenuto dovute a modifiche di fabbricazione e/o degradazione di prodotto indotta dal tempo. Il termine consente una qualsiasi modifica, che nella pratica dei prodotti farmaceutici consentirebbe al prodotto da valutare di essere considerato bioequivalente in un mammifero alla forza dichiarata di un prodotto rivendicato.

Come usato nel presente documento, un "veicolo" può significare genericamente un qualsiasi composto, costruito o materiale facente parte di una formulazione che coadiuva, permette o migliora l'erogazione del composto o materiale biologicamente attivo.

L'espressione "farmaceuticamente accettabile" significa che il composto o la miscela è utile nella preparazione di una composizione farmaceutica che è generalmente sicura, atossica e né biologicamente



né diversamente non desiderabile, e include quella che è accettabile per l'uso farmaceutico sugli esseri umani.

La presente invenzione riguarda una composizione comprendente ciclosporina A liposomiale (L-CsA) per l'uso nella prevenzione della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone, o per il trattamento di BOS o la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS,

in cui la composizione viene somministrata a detto paziente mediante inalazione di detta composizione in forma aerosolizzata comprendente una dose terapeuticamente efficace di ciclosporina A (CsA),

in cui la composizione è una composizione liquida comprendente un veicolo liquido acquoso, e

in cui il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene co-trattato con la terapia immunosoppressiva standard.

Inoltre, la presente invenzione riguarda una composizione comprendente ciclosporina A liposomiale (L-CsA) per l'uso nel trattamento della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS,

in cui la composizione viene somministrata a detto paziente mediante inalazione di detta composizione in forma aerosolizzata comprendente una dose terapeuticamente efficace di ciclosporina A,

in cui la composizione è una composizione liquida comprendente un veicolo liquido acquoso, e

in cui il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene co-trattato con la terapia immunosoppressiva standard.

Le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione comprendono ciclosporina A (CsA) o, più specificamente, CsA liposomiale (L-CsA) in una dose o quantità terapeuticamente efficace come descritto ulteriormente di seguito e come descritto, ad esempio, in dettaglio nel summenzionato WO 2007/065588. Le composizioni farmaceutiche per l'uso secondo la presente invenzione, in forme di

realizzazione specifiche, possono essere composizioni liquide. In queste forme di realizzazione, le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione comprendono L-CsA e un trasportatore o veicolo liquido in cui l'L-CsA può essere disciolta, dispersa o sospesa. In forme di realizzazione specifiche, queste composizioni comprendono una dose terapeuticamente efficace di CsA, un trasportatore liquido acquoso, una prima sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei fosfolipidi e una seconda sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici per formare la CsA solubilizzata liposomiale (L-CsA).

I fosfolipidi che possono essere compresi dalle composizioni per l'uso secondo la presente invenzione sono, in particolare, miscele di fosfolipidi naturali o arricchiti, ad esempio, lecitine come il Phospholipon® G90, 100, o il Lipoid 90, S 100, disponibili in commercio. Di conseguenza, in forme di realizzazione preferite, i fosfolipidi che possono essere compresi dalle composizioni per l'uso secondo la presente invenzione possono essere selezionati dal gruppo di fosfolipidi che è una miscela di fosfolipidi naturali.

I fosfolipidi sono lipidi anfifilici che contengono fosforo. Conosciuti anche come fosfatidi, svolgono un ruolo importante in natura, specialmente in quanto costituenti di formazione a doppio strato delle membrane biologiche e frequentemente usati per scopi farmaceutici sono quei fosfolipidi che sono derivati chimicamente dall'acido fosfatidico. Quest'ultimo è un glicerolo-3-fosfato (solitamente doppiamente) acilato in cui i residui di acidi grassi possono essere di lunghezze differenti. I derivati degli acidi fosfatidici sono, ad esempio, le fosfocoline o fosfatidilcoline, in cui il gruppo fosfato è ulteriormente esterificato con colina, nonché fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositoli ecc. Le lecitine sono miscele naturali di vari fosfolipidi che solitamente contengono un'alta percentuale di fosfatidilcoline. Fosfolipidi preferiti secondo l'invenzione sono lecitine nonché fosfatidilcoline pure o arricchite come dimiristoilfosfatidilcolina, di-palmitoilfosfatidilcolina e distearoilfosfatidilcolina.

In forme di realizzazione specifiche, la prima sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei fosfolipidi compresi dalle composizioni per l'uso secondo la presente



invenzione può essere selezionata dal gruppo dei fosfolipidi e può essere una lecitina, più specificamente, una lecitina contenente residui di acidi grassi insaturi. In ancora ulteriori forme di realizzazione preferite, la sostanza di formazione di membrana selezionata dal gruppo dei fosfolipidi è una lecitina selezionata dal gruppo costituito da lecitina di semi di soia, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 10, preferibilmente Lipoid S100, o una lecitina comparabile. In ulteriori forme di realizzazione preferite, la sostanza di formazione di membrana selezionata dal gruppo dei fosfolipidi è selezionata tra Lipoid S100, Lipoid S75, in particolare Lipoid S100.

In forme di realizzazione specifiche, il rapporto in peso tra la prima sostanza di formazione della membrana selezionata dal gruppo dei fosfolipidi come descritto sopra e CsA è selezionato nell'intervallo da circa 8: 1 a circa 11: 1, preferibilmente da circa 8,5: 1 a circa 10: 1, ad esempio, circa 13: 1.

Le composizioni farmaceutiche per l'uso secondo la presente invenzione possono comprendere inoltre una seconda sostanza di potenziamento della solubilità o due o più differenti sostanze di potenziamento della solubilità selezionate dal gruppo dei tensioattivi non ionici. I tensioattivi non ionici hanno - come altri tensioattivi - almeno una regione molecolare piuttosto idrofila e almeno una regione molecolare piuttosto lipofila. Esistono tensioattivi monomeric, non ionici a basso peso molecolare e tensioattivi non ionici aventi una struttura oligomerica o polimerica. Esempi di tensioattivi non ionici adatti che possono essere compresi dalla presente invenzione comprendono alchil eteri di poliossietilene, esteri di acidi grassi di poliossietilene sorbitano come, ad esempio, oleato di poliossietilene sorbitano, esteri di acidi grassi di sorbitano, polossameri, vitamina E-TPGS (D- α -tocoferil polietilenglicol-1000 succinato) e tiloxapolo.

In forme di realizzazione specifiche, la seconda sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici può essere selezionata dal gruppo dei polisorbati e vitamina E-TPGS, preferibilmente è selezionata dal gruppo dei polisorbati. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, la sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici è polisorbato 80.

In forme di realizzazione specifiche delle presenti composizioni farmaceutiche, la quantità della prima sostanza di formazione della membrana selezionata dal gruppo dei fosfolipidi, preferibilmente la lecitina, è più grande della quantità della seconda sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici. In forme di realizzazione esemplificative, il rapporto in peso tra la
5 prima sostanza di formazione della membrana selezionata dal gruppo dei fosfolipidi, preferibilmente la lecitina, e la seconda sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici, preferibilmente il polisorbato, è selezionato nell'intervallo da circa 15: 1 a circa 9: 1, preferibilmente da circa 14: 1 a circa 12: 1, ad esempio, circa 13: 1.

In ulteriori forme di realizzazione specifiche, il rapporto in peso tra la (somma della) prima
10 sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei fosfolipidi e la seconda sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici da un lato e CsA dall'altro è selezionato nell'intervallo da circa 5: 1 a circa 20: 1, preferibilmente da circa 8: 1 a circa 12: 1 e più preferibilmente circa 10: 1.

In ancora ulteriori forme di realizzazione specifiche, il rapporto in peso tra la prima sostanza di
15 potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei fosfolipidi, preferibilmente la lecitina, e la seconda sostanza di potenziamento della solubilità selezionata dal gruppo dei tensioattivi non ionici, preferibilmente il polisorbato e la CsA, è selezionato nell'intervallo da circa 15: 1: 1,5 a circa 5: 0,3 : 0,5, e preferibilmente a circa 9: 0,7: 1.

Le composizioni liquide per l'uso secondo la presente invenzione comprendono ciclosporina A
20 (CsA) sotto forma di ciclosporina A liposomiale (L-CsA) o, in altre parole, in forma liposomiale solubilizzata. Di conseguenza, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione è una formulazione liposomiale. I liposomi che comprendono CsA, o in altre parole, la CsA liposomiale (L-CsA) sono formati principalmente dai fosfolipidi contenuti nella composizione e sono preferibilmente liposomi unilamellari. I liposomi hanno preferibilmente un diametro medio al massimo di circa 100 nm
25 misurato come media z usando la spettroscopia di correlazione dei fotoni con, ad esempio, un dispositivo

Malvern ZetaSizer, e un indice di polidispersione al massimo di circa 0,5, preferibilmente al massimo circa 0,4 come misurato anche mediante spettroscopia di correlazione dei fotoni.

La composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione comprende un veicolo liquido acquoso. Il veicolo liquido può comprendere acqua e facoltativamente uno o più solventi organici fisiologicamente accettabili, come etanolo o glicole propilenico. In forme di realizzazione preferite, tuttavia, le presenti composizioni farmaceutiche, specialmente sotto forma di composizioni farmaceutiche liquide, sono prive o sostanzialmente prive di solventi organici, specialmente prive di glicole propilenico, o comprendono solo etanolo come solvente organico.

La composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione può essere preparata facoltativamente fornendo una soluzione acquosa o una sospensione di CsA in un veicolo liquido adatto, preferibilmente un veicolo liquido acquoso adatto, e disciogliendo la CsA dopo l'aggiunta di almeno un fosfolipide e almeno un tensioattivo non ionico come descritto sopra sotto forma di liposomi.

In forme di realizzazione specifiche, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione può essere preparata facoltativamente da una formulazione solida corrispondente per la ricostituzione comprendente la miscelazione o il contatto di L-CsA con un solvente o veicolo acquoso immediatamente prima dell'inalazione. Di conseguenza, in una forma di realizzazione specifica, la composizione liquida comprendente CsA liposomiale (L-CsA) per l'uso secondo la presente invenzione viene preparata mediante ricostituzione di ciclosporina A liposomiale (L-CsA), preferibilmente di L-CsA in forma liofilizzata.

La formulazione solida per la ricostituzione comprendente L-CsA può essere preparata mediante un qualsiasi metodo adatto a rimuovere il solvente da una formulazione liquida. Esempi preferiti di metodi per la preparazione di tali formulazioni o composizioni solide, tuttavia, comprendono liofilizzazione ed essiccazione a spruzzo. Preferibilmente, viene usata la liofilizzazione.

Per proteggere il principio attivo durante il processo di essiccazione, può essere utile incorporare agenti lioprotettivi e/o volumizzanti, come uno zucchero o un alcol di zucchero, in particolare saccarosio,

fruttosio, glucosio, trealosio, mannitolo, sorbitolo, isomalto o xilitolo. Tra questi agenti, è particolarmente preferito il saccarosio.

La porzione della composizione solida comprendente una quantità efficace del composto attivo, ossia CsA fornita sotto forma di L-CsA (cioè una dose unitaria) può essere preferibilmente disciolta o dispersa nel veicolo liquido acquoso summenzionato. In forme di realizzazione specifiche, il veicolo liquido acquoso ha un volume di non più di circa 10 ml. Preferibilmente, la quantità o la dose unitaria efficace di CsA o L-CsA può essere disciolta o dispersa in un volume di non più di circa 5 ml, non più di circa 4 ml, o persino non più di circa 3 ml del veicolo liquido acquoso. Il volume del veicolo liquido acquoso necessario per la ricostituzione della formulazione di L-CsA solida, dipenderà dalla dose del principio attivo, nonché dalla concentrazione desiderata. Se è necessaria una dose minore per un effetto terapeutico, un volume minore del veicolo liquido acquoso può essere sufficiente per disciogliere o disperdere la formulazione solida comprendente l'L-CsA.

In forme di realizzazione specifiche, una soluzione acquosa viene preferibilmente usata come veicolo liquido acquoso per la ricostituzione. Di conseguenza, in forme di realizzazione preferite delle composizioni liquide della presente invenzione, il veicolo liquido acquoso comprende soluzione salina.

In forme di realizzazione specifiche, viene usata una soluzione salina come veicolo liquido acquoso, in cui la concentrazione di cloruro di sodio viene regolata al fine di produrre una formulazione liquida che ha un'osmolalità e una tollerabilità fisiologicamente accettabili dopo la ricostituzione. L'osmolalità delle composizioni liquide per l'uso secondo le presenti invenzioni, in forme di realizzazione preferite, è nell'intervallo da circa 450 a circa 550 mOsmol/kg. Può essere generalmente ancora tollerato tuttavia un certo grado di ipo- e iper-osmolalità. La presenza di anioni permeanti (come cloruro) a una concentrazione tra 31 e 300 mM può migliorare la tollerabilità (Weber et al. "Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance", Paediatric Pulmonology 23 (1997) 249-260). Una formulazione iperosmotica può effettivamente essere preferita in certe applicazioni. Ad esempio, l'osmolalità di una composizione liquida ricostituita per l'uso secondo la presente invenzione può variare



tra 150 e 800 mOsmol/kg. Preferibilmente, la composizione liquida acquosa ha un'osmolalità da circa 250 a circa 700 mOsmol/kg, o da circa 250 a 600 mOsmol/kg. In modo maggiormente preferito, la composizione liquida acquosa per l'uso secondo la presente invenzione ha un'osmolalità da circa 400 a circa 550 mOsmol/kg.

5 In forme di realizzazione specifiche, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione comprende un veicolo liquido acquoso che è essenzialmente costituito da soluzione salina. In queste forme di realizzazione specifiche nonché in altre forme di realizzazione, in cui il veicolo liquido acquoso comprende ulteriori costituenti o solventi, la concentrazione di cloruro di sodio può variare tra circa lo 0,1 e circa lo 0,9% (p/v). Preferibilmente, si usa una soluzione salina con una concentrazione di
10 cloruro di sodio di circa lo 0,25% (p/v), in cui il termine "p/v" significa il peso del cloruro di sodio disciolto per volume del veicolo liquido compreso dalla composizione liquida acquosa.

Nei casi in cui la composizione liquida viene preparata mediante ricostituzione di una formulazione essiccata, a seconda dell'osmolalità della formulazione prima dell'essiccazione, la concentrazione di cloruro di sodio può anche variare tra circa lo 0,1 e circa lo 0,9% (p/v). Preferibilmente,
15 come descritto sopra è usata una soluzione salina allo 0,25% (p/v).

Quando usata per la preparazione delle composizioni liquide per l'uso secondo la presente invenzione, la composizione solida comprendente CsA sotto forma di L-CsA, per la ricostituzione può essere parte di un kit farmaceutico. Tale kit comprende preferibilmente la composizione solida insieme al veicolo acquoso liquido per la ricostituzione. Un tale kit per la preparazione di una composizione liquida
20 per la somministrazione come un aerosol è descritto in WO 03/035030.

Dopo la ricostituzione, la formulazione di L-CsA deve avere la stessa composizione di prima dell'essiccazione. Nel caso in cui la formulazione sia una formulazione liposomiale, deve contenere anche liposomi dopo la ricostituzione. Preferibilmente, anche la dimensione dei liposomi è simile prima dell'essiccazione e dopo la ricostituzione. Rispetto alla dimensione dei liposomi, è particolarmente
25 preferito che la dimensione dei liposomi misurata come media z mediante spettroscopia di correlazione

dei fotoni sia tra 40 e 100 nm, esibendo una distribuzione dimensionale uniforme (indice di polidispersione <0,4) dopo ricostituzione con soluzione salina allo 0,25% (p/v).

Sorprendentemente, è stato scoperto che la composizione liquida comprendente specialmente la ciclosporina A liposomiale (L-CsA) come descritto sopra è utile in un metodo per la prevenzione della
5 sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone o per il trattamento di BOS o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS,

in cui la composizione viene somministrata a detto paziente mediante inalazione di detta
composizione liquida in forma aerosolizzata comprendente una dose terapeuticamente efficace di
10 ciclosporina A (Cs-A).

Secondo la presente invenzione, la sindrome da bronchiolite obliterante (definita anche nel
presente documento come "BOS") può essere efficacemente prevenuta o trattata, preferibilmente trattata,
in pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone o la progressione di BOS può essere efficacemente
prevenuta o ritardata in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di doppio polmone (definiti anche nel
15 presente documento come "pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone") e a cui è stata diagnosticata la BOS, specialmente la BOS 1 o la BOS 2.

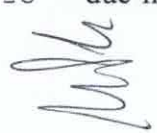
Sorprendentemente, quando confrontato/a con i pazienti che hanno ricevuto un trapianto di
singolo polmone (definiti anche nel presente documento come "pazienti sottoposti a trapianto di singolo
polmone"), specialmente i pazienti a cui viene diagnosticata la BOS, il trattamento o, più specificamente,
20 la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS manifestata possono essere conseguiti in modo più
efficace nei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone. Più specificamente, un ritardo notevole o
persino la prevenzione di una progressione di una BOS manifestata si ottiene in pazienti sottoposti a
trapianto di doppio polmone che inalano la formulazione liquida di ciclosporina A liposomiale per l'uso
secondo la presente invenzione in aggiunta alla terapia immunosoppressiva standard (nel seguito definita
25 anche come "standard di cura" o "SOC"). Non è stato scoperto un ritardo o una prevenzione confrontabili

di BOS entro lo stesso lasso di tempo in una popolazione sottoposta a trapianto di doppio polmone che riceveva la sola terapia immunosoppressiva standard o quando confrontato/a con pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone, sia quando trattati con le composizioni contenenti L-CsA per l'uso secondo la presente invenzione o quando trattati con solo SOC.

5 Occorre notare che l'effetto differente della composizione di ciclosporina inalata per l'uso secondo la presente invenzione alla luce del tipo di trapianto (trapianto di doppio rispetto al singolo polmone) è stato completamente sorprendente e inaspettato alla luce dei precedenti risultati di studi clinici come descritto in WO 2016/146645.

10 Secondo la presente invenzione, le composizioni liquide che comprendono L-CsA sono utili in un metodo per la prevenzione della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone, o per il trattamento di BOS o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS. In forme di realizzazione preferite, tuttavia, le composizioni liquide che comprendono L-CsA per l'uso secondo la presente invenzione sono utili in un metodo per il trattamento della sindrome da bronchiolite
15 obliterante (BOS) o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS. L'esistenza di BOS può essere determinata in base a misurazioni spirometriche del volume espiratorio forzato (FEV). Preferibilmente, la riduzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) viene usata come indicatore dell'esistenza di BO e, di conseguenza, per il rischio di rigetto cronico di trapianto polmonare. Le misurazioni di FEV₁ possono
20 essere eseguite secondo le attuali linee guida di spirometria dell'American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). Il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) è espresso in litri (l).

La BOS è considerata esistente quando si verifica un calo sostenuto di FEV₁ di almeno il 20% dai valori massimi del paziente in assenza di altre cause. La BOS può essere confermata mediante almeno
25 due misurazioni di FEV₁ a distanza di almeno tre settimane. I valori massimi post-trapianto sono i due



migliori valori di FEV₁ presi ad almeno tre settimane di distanza. Le misurazioni di FEV₁ devono essere sostenute e misurate ad almeno tre settimane di distanza. La somministrazione di broncodilatatori deve essere interrotta prima di valutare il FEV₁. Si ipotizza che il calo di FEV₁ dovuto a cause diverse dal rigetto cronico come il rigetto acuto o la bronchite linfocitica o l'infezione rispondano a una gestione medica appropriata e che la diminuzione irreversibile sostenuta della funzione sia correlata alla progressione del rigetto cronico e della BOS.

Sulla base della percentuale di calo di FEV₁, è possibile la classificazione di BOS (Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310). Possono essere applicate le seguenti definizioni e criteri:

- BOS 0: FEV₁ >90% del basale
- BOS 0-p: FEV₁ dall'81% al 90% del basale
- BOS 1: FEV₁ dal 66% all'80% del basale
- BOS 2: FEV₁ dal 51% al 65% del basale
- BOS 3: FEV₁ 50% o meno del basale

Le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione possono essere utili in un metodo per il trattamento di BOS o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS in generale, ossia di qualunque grado di BOS come BOS 0, BOS 0-p, BOS 1, BOS 2 o BOS 3 e preferibilmente per BOS 1, BOS 2 o BOS 3. In forme di realizzazione specifiche, tuttavia, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione è utile specialmente per il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS 0-p o superiore, preferibilmente BOS 1 o BOS 2. In ulteriori forme di realizzazione specifiche, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione è specialmente utile per il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS 0-p o BOS 1.

In effetti, per essere in grado di trattare sia i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone sia di doppio polmone come una popolazione all'interno di un singolo studio, la dose somministrata ai



pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone era preferibilmente circa la metà della dose somministrata ai pazienti sottoposti a trapianto di polmone doppio. Poiché il composto attivo CsA ha un effetto topico, ci si aspettava che lo stesso effetto sarebbe stato ottenuto con una dose ridotta di metà in cui anche la superficie bersaglio era ridotta di metà. In altre parole, ci si aspettava di ottenere lo stesso
5 effetto nei pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone quando la dose veniva regolata a seconda del tipo di trapianto. Tuttavia, anche quando viene somministrata una dose confrontabile, gli inventori hanno sorprendentemente scoperto che l'effetto della ciclosporina per via inalatoria nella prevenzione o ritardo di BOS manifestata, specialmente BOS 1 o BOS 2, era molto più pronunciato nella popolazione sottoposta a trapianto di doppio polmone.

10 È stato sorprendentemente scoperto che le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione possono prevenire o ritardare o ridurre in modo significativo la progressione di BOS, specialmente BOS 1 o BOS 2 una volta manifestatasi e diagnosticata dopo trapianto di doppio polmone rispetto al trattamento convenzionale con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC) o rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone.

15 Quindi, le composizioni contenenti L-CsA per l'uso secondo la presente invenzione usate nel trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone possono contribuire in modo significativo a estendere e massimizzare la probabilità di sopravvivenza e il tempo di sopravvivenza per i pazienti che sono a rischio di sviluppare o che hanno sviluppato BOS, più specificamente BOS 1 o BOS 2 dopo trapianto di doppio polmone e quindi a ridurre o ridurre al minimo lo sviluppo o la progressione del
20 rigetto di innesto polmonare cronico. Le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione possono essere somministrate secondo un regime di dosaggio predeterminato. Più specificamente, la composizione può essere somministrata al paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone un numero specifico di volte durante ogni settimana di trattamento. Ad esempio, la composizione può essere somministrata tre volte a settimana. In forme di realizzazione preferite, la composizione per l'uso secondo la presente
25 invenzione viene somministrata quotidianamente. In una forma di realizzazione specifica, la

composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene somministrata a detto paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare BOS o con diagnosi di BOS due o anche svariate volte al giorno.

La composizione, preferibilmente la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione, ha preferibilmente una concentrazione di CsA nell'intervallo da circa 0,5 a circa 10 mg/ml, o in altre parole, la composizione liquida comprende CsA sotto forma di L-CsA a una concentrazione da circa 0,5 a circa 10 mg/ml, preferibilmente da circa 1 a circa 6 mg/ml, e più preferibilmente da circa 1 a circa 5 mg/ml. In modo maggiormente preferito, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione contiene CsA (sotto forma di L-CsA) a una concentrazione di circa 4 mg/ml.

Il volume di una dose unitaria della composizione per l'uso secondo la presente invenzione è preferibilmente basso al fine di consentire brevi tempi di nebulizzazione. Il volume, definito anche come il "volume di una dose", o un "volume di unità di dose", o un "volume di dose unitaria", deve essere compreso come il volume che è destinato a essere usato per una singola somministrazione. Una dose unitaria è definita come dose di CsA (sotto forma di L-CsA) nella composizione, più specificamente la composizione liquida, riempita nel nebulizzatore per una singola somministrazione. Specificamente, il volume di una dose unitaria può essere meno di 10 ml. Preferibilmente, il volume rientra nell'intervallo da circa 0,3 a circa 3,5 ml, più preferibilmente da circa 1 a circa 3 ml. Ad esempio, il volume è circa 1,25 ml o circa 2,5 ml. Nel caso in cui la composizione sia ottenuta dopo ricostituzione, il volume del veicolo liquido, preferibilmente del veicolo liquido acquoso o ancora più preferibilmente della soluzione salina per ricostituzione deve essere adattato secondo il volume desiderato della composizione ricostituita.

La dose unitaria terapeuticamente efficace di CsA compresa dalla composizione per l'uso secondo la presente invenzione varia preferibilmente da circa 1 mg a circa 15 mg al giorno per pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone. In modo maggiormente preferito, una dose unitaria efficace di circa 10 mg di CsA al giorno può essere applicata in pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone. È stato scoperto che tali dosi erano ben tollerate dai pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di



sviluppare o con diagnosi di BOS.

La dose giornaliera terapeuticamente efficace di CsA da somministrare ai pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS può variare tra 2 mg e 30 mg. Di conseguenza, in forme di realizzazione preferite, la CsA viene somministrata a una dose giornaliera efficace nell'intervallo da 2 a 30 mg o a una dose giornaliera efficace nell'intervallo da 5 a 30 mg. In una forma di realizzazione preferita, una dose giornaliera efficace di circa 20 mg di CsA può essere somministrata a pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone che sono a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS. Resta inteso che nei casi in cui la CsA viene somministrata sotto forma di L-CsA, tutte le quantità sopra delineate si riferiscono alla quantità di CsA contenuta nei liposomi.

Le composizioni o, più preferibilmente, le composizioni liquide per l'uso secondo la presente invenzione possono essere vantaggiosamente aerosolizzate e somministrate mediante un nebulizzatore in grado di convertire una soluzione, una formulazione colloidale o una sospensione come le presenti composizioni comprendenti CsA sotto forma di L-CsA, in un'elevata frazione di goccioline che sono in grado di raggiungere la periferia dei polmoni. In pratica, può essere usato un nebulizzatore a getto, un nebulizzatore a ultrasuoni, un nebulizzatore piezoelettrico, un nebulizzatore elettro-idrodinamico, un nebulizzatore a membrana, un nebulizzatore elettronico a membrana o un nebulizzatore elettronico a membrana vibrante. Esempi di nebulizzatori adatti includono le famiglie di dispositivi SideStream[®] (Philips), AeroEclipse[®] (Trudell), LC Plus[®] (PARI), LC Star[®] (PARI), LC Sprint[®] (PARI), 1-Neb[®] (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh[®] (Health & Life, Schill), Micro Air[®] U22 (Omron), Multisonic[®] (Schill), Respimat[®] (Boehringer), eFlow[®] (PARI), AeroNebGo[®] (Aerogen), AeroNeb Pro[®] (Aerogen), e AeroDose[®] (Aerogen).

Preferibilmente, tuttavia, specialmente nei casi in cui le composizioni liquide che comprendono L-CsA devono essere nebulizzate, è possibile usare un nebulizzatore piezoelettrico, un nebulizzatore elettro-idrodinamico, un nebulizzatore a membrana, un nebulizzatore elettronico a membrana o un nebulizzatore elettronico a membrana vibrante. In questi casi, nebulizzatori adatti comprendono le famiglie di

dispositivi I-Neb[®] (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh[®] (Health & Life, Schill), Micro Air[®] U22 (Omron), Multisonic[®] (Schill), Respimat[®] (Boehringer), eFlow[®] (PARI), AeroNebGo[®] (Aerogen), AeroNeb Pro[®] (Aerogen), e AeroDose[®] (Aerogen). In forme di realizzazione preferite, per indirizzare il farmaco CsA, come tale o in forma di CsA liposomiale (L-CsA), al tratto respiratorio inferiore, la
5 composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene aerosolizzata con un nebulizzatore elettronico a membrana vibrante. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione viene aerosolizzata con un nebulizzatore eFlow[®] (PARI Pharma GmbH).

Il nebulizzatore eFlow[®] nebulizza le formulazioni farmaceutiche liquide, come le composizioni
10 della presente invenzione, con una membrana vibrante perforata determinando un aerosol con un basso momento balistico e un'elevata percentuale di goccioline in un intervallo di dimensioni respirabili, solitamente al di sotto di 5 µm. Il nebulizzatore eFlow[®] è progettato per una nebulizzazione più rapida ed efficiente dei medicinali per via di un tasso di nebulizzazione superiore, un minore spreco di farmaco e una percentuale di farmaco disponibile superiore come dose erogata (DD, *Delivered Dose*) e dose
15 respirabile (RD, *Respirable Dose*) rispetto ai nebulizzatori a getto convenzionali.

Preferibilmente, un nebulizzatore adatto, specificamente un nebulizzatore a membrana vibrante, può erogare tale dose unitaria a una velocità di almeno circa 0,1 ml/min o, ipotizzando che la densità relativa della composizione sia normalmente intorno a 1, a una velocità di almeno circa 100 mg/min. Più preferibilmente, il nebulizzatore è capace di generare una velocità di uscita di almeno rispettivamente
20 circa 0,15 ml/min o 150 mg/min. In ulteriori forme di realizzazione, le velocità di uscita del nebulizzatore sono almeno circa 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 ml/min.

Inoltre, la velocità di uscita del nebulizzatore dovrebbe essere selezionata per ottenere un breve tempo di nebulizzazione della composizione liquida. Ovviamente, il tempo di nebulizzazione dipenderà dal volume della composizione che deve essere aerosolizzata e dalla velocità di uscita. Preferibilmente, il
25 nebulizzatore deve essere selezionato o adattato per essere capace di aerosolizzare un volume della



composizione liquida comprendente una dose efficace del composto attivo entro non più di circa 20 minuti. Più preferibilmente, il tempo di nebulizzazione per una dose unitaria non è più di circa 10 minuti. Ancora più preferibilmente, il tempo di nebulizzazione per una dose unitaria non è più di circa 5 minuti.

Oltre a fornire una dose erogata elevata e avere tempi di nebulizzazione brevi, il nebulizzatore per la somministrazione di CsA sotto forma di L-CsA è preferibilmente costruito in modo tale da inibire la contaminazione dell'ambiente con CsA. A tale scopo, è possibile posizionare un dispositivo filtrante sulla valvola di espirazione del nebulizzatore.

In una forma di realizzazione preferita, il nebulizzatore comprende caratteristiche per monitorare per esempio l'ora, la data e la durata dell'inalazione da parte del paziente. Un esempio di tali caratteristiche è una carta a microcircuito su cui vengono registrati il tempo e la durata della nebulizzazione.

In alternativa, è possibile applicare la trasmissione wireless di tali dati a un cloud e/o server. Ciò consente al personale medico di verificare l'aderenza da parte del paziente. Il sistema di monitoraggio può comprendere un nebulizzatore come quelli descritti sopra, un controllore, un server, una banca dati, un cloud, un fornitore, un medico, una compagnia di assicurazione sanitaria e/o un servizio telefonico.

È stato scoperto che un'aderenza di almeno il 65% o almeno il 75% è vantaggiosa per ottenere una prevenzione o un ritardo rilevanti della progressione di BOS nei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone. Per raggiungere un'aderenza di almeno il 65%, il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, specificamente BOS 1 o BOS 2, deve inalare la formulazione come previsto in almeno il 65% dei cicli di inalazione previsti. Sulla base di un regime di inalazione di due volte al giorno, ad esempio, ciò significa che al paziente non è consentito perdere più di 39 inalazioni in un periodo di 8 settimane, che equivale ad approssimativamente 5 inalazioni a settimana. Qualsiasi inalazione omessa, che non viene eseguita fino a quando non viene inalata l'intera dose unitaria o che è carente per qualsiasi altro motivo è considerata un'inalazione "persa", o in altre parole un'inalazione che non è "come previsto". Più preferibilmente, la formulazione per l'uso secondo la



presente invenzione viene inalata con un'aderenza di almeno il 75%, cioè il paziente deve inalare la formulazione come previsto in almeno il 75% dei cicli di inalazione previsti sulla base di un regime di inalazione di due volte al giorno. Questo si raggiunge quando non vengono perse più di 28 inalazioni in un periodo di 8 settimane, o approssimativamente 3,5 inalazioni a settimana.

5 In un'altra forma di realizzazione, le peculiarità per registrare l'ora, la data e la durata della nebulizzazione sono collegate a un sistema che genera un segnale non appena l'inalazione non viene eseguita tempestivamente e correttamente in un numero predeterminato di cicli di inalazione. Grazie all'uso di tali sistemi di monitoraggio, senza o con sistemi che generano un segnale, è possibile garantire che i pazienti usino correttamente il dispositivo nebulizzatore. Il sistema per generare il segnale può
10 includere, ad esempio, il rilevamento da parte di un sensore, ad esempio, della presenza di un fluido nel serbatoio del fluido, la misurazione del flusso di inalazione, del tempo di inalazione, della durata di inalazione e/o del volume di inalazione. Un feedback visivo, acustico o sensoriale può essere dato, ad esempio, sul comportamento rilevante del paziente in questione e sui fattori di uso che influenzano la terapia o sulla diagnosi dell'applicazione. Questo feedback può includere informazioni per migliorare
15 l'aderenza da parte del paziente a un protocollo di trattamento medico definito e/o la deposizione e la distribuzione di CsA nei polmoni.

In forme di realizzazione in cui, ad esempio, l'ora, la data e la durata di ciascuna inalazione sono registrate sulle peculiarità per il monitoraggio, è possibile monitorare continuamente il paziente. Nella forma di realizzazione in cui il sistema di monitoraggio è collegato a un sistema che genera un segnale, il
20 comportamento inalatorio del paziente può essere corretto non appena l'aderenza del paziente cala al di sotto di un limite di aderenza predefinito. Il segnale può essere un segnale generato dal nebulizzatore stesso, ma può anche essere un segnale generato su un dispositivo remoto, che ad esempio informa il medico del paziente. Dopo essere stato informato della mancata aderenza, il medico può contattare il paziente al fine di ricordare al paziente che una corretta inalazione è un prerequisito per una prevenzione
25 riuscita del rigetto dell'innesto polmonare cronico.



Gli inventori hanno scoperto che il monitoraggio è utile nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone, e specialmente nei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone, poiché l'effetto di una formulazione inalata della composizione di L-CsA liquida è più pronunciato nei pazienti rispondenti.

Inoltre, si è scoperto che era vantaggioso somministrare la composizione per l'uso secondo la presente invenzione al paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone che è a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS per periodi di tempo prolungati, come per periodi di almeno 2 settimane, o di almeno 4 settimane, o di almeno 8 settimane, o di almeno 12 settimane, o di almeno 16 settimane, o di almeno 20 settimane o persino più lunghi. In forme di realizzazione particolarmente preferite, la composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione viene somministrata per un periodo di almeno 24 settimane, o anche 36, o anche 48 settimane, o anche più lungo come 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi o anche anni, come 4 anni o 5 anni o anche 6 anni, nel caso in cui ciò possa essere indicato per prevenire BOS o ritardare o ridurre la progressione di BOS, specificamente BOS 1 o BOS 2 in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone.

In ulteriori forme di realizzazione preferite, la somministrazione delle composizioni per l'uso secondo la presente invenzione viene eseguita su base giornaliera continua, preferibilmente una o anche più volte, preferibilmente due volte al giorno per un periodo di almeno 24 settimane, preferibilmente di almeno 48 settimane. In alcune forme di realizzazione, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene somministrata a detto paziente due volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene somministrata per un periodo di almeno 24 settimane.

La composizione liquida per l'uso secondo la presente invenzione è caratterizzata dal fatto che il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene co-trattato con la terapia immunosoppressiva standard (nel presente documento definita anche come "SOC"). In un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione di CsA per via inalatoria viene usata in combinazione con uno o più principi attivi usati nella terapia immunosoppressiva standard dopo il trapianto di polmone.

Nella terapia immunosoppressiva standard dopo trapianto di polmone possono essere somministrati uno o più principi attivi dei gruppi di immunosoppressori e corticosteroidi. Esempi di immunosoppressori sono composti appartenenti ai gruppi di immunoglobuline (anticorpi), inibitori del ciclo cellulare (anti-metaboliti/anti-proliferativi), come azatioprina e acido micofenolico e suoi sali, e inibitori della calcineurina, come ciclosporina, tacrolimus o inibitori di mTOR come sirolimus e everolimus. Esempi di corticosteroidi sono composti appartenenti al gruppo di idrocortisone, metilprednisolone, prednisone e uno qualsiasi dei loro sali, esteri e derivati.

In forme di realizzazione specifiche, la composizione per l'uso secondo l'invenzione viene usata in combinazione con uno o più principi attivi selezionati dal gruppo costituito da tacrolimus, micofenolato mofetile e/o corticosteroidi, preferibilmente in una terapia immunosoppressiva orale standard. Di conseguenza, in forme di realizzazione specifiche, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene somministrata in combinazione con una terapia immunosoppressiva standard comprendente la somministrazione di uno o più principi attivi selezionati dal gruppo costituito da tacrolimus o ciclosporina; micofenolato mofetile o sirolimus; e corticosteroidi. In alcune forme di realizzazione, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene somministrata in combinazione con una terapia immunosoppressiva standard comprendente la somministrazione orale di tacrolimus, micofenolato mofetile e prednisone.

In ulteriori forme di realizzazione specifiche, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene usata in combinazione con una tripla terapia farmacologica, in cui viene somministrata una combinazione di un inibitore della calcineurina, un inibitore del ciclo cellulare e un corticosteroide. Preferibilmente, l'inibitore della calcineurina è tacrolimus, l'inibitore del ciclo cellulare è micofenolato mofetile e il corticosteroide è prednisone. I principi attivi usati in combinazione con la composizione secondo l'invenzione sono preferibilmente somministrati per via orale. In questi casi di terapia immunosoppressiva standard, il tacrolimus viene solitamente somministrato in una quantità per conseguire un livello di valle di sangue intero (WBTL, *Whole Blood Through Level*) da 8 a 12 ng/ml,

preferibilmente in una quantità di circa 0,06 mg/kg (per quanto riguarda la massa corporea del paziente trattato). Inoltre, il micofenolato mofetile nella terapia immunosoppressiva standard viene somministrato tipicamente in una quantità da circa 1 g, a volte fino a 3 g, preferibilmente di circa 1 g. Il prednisone quando usato in terapia immunosoppressiva standard viene tipicamente somministrato in una quantità da
5 circa 20 a circa 25 mg/giorno, preferibilmente di circa 20 mg/giorno.

Come conseguenza la dose abituale di principi attivi usati nella terapia immunosoppressiva standard può essere ridotta quando viene usata una composizione liquida di ciclosporina per inalazione secondo la presente invenzione in combinazione con questi ingredienti. In altre parole, la dose che è generalmente richiesta per un'immunosoppressione riuscita quando non si usa la CsA per via inalatoria, o
10 più specificamente, L-CsA - che nel presente documento è definita come dose abituale - può essere spesso ridotta. Ciò è vantaggioso poiché l'uso di immunosoppressori somministrati per via sistemica può portare a notevoli effetti avversi, che sono generalmente dose-dipendenti.

Le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione consentono il trattamento o la prevenzione efficaci di BOS in pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone o il ritardo efficace della
15 progressione di BOS in pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS. Come menzionato in precedenza, la riduzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) può essere usata come indicatore dell'esistenza di BOS e, di conseguenza, per il rischio di rigetto cronico di trapianto polmonare. Di conseguenza, in forme di realizzazione specifiche, le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione sono utili per il trattamento di BOS, specialmente BOS 1 o BOS 2, in pazienti
20 sottoposti a trapianto di doppio polmone, in cui la progressione di BOS del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone è sostanzialmente prevenuta o è ridotta a un livello fino al 50%, o fino al 40%, o fino al 30%, o fino al 20% o anche fino al 15% o 10% o anche fino al 5% di diminuzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) di detto paziente rispetto al valore di FEV₁ di detto paziente rispettivamente all'inizio del trattamento, o all'inizio della randomizzazione o all'inizio dello studio. In
25 forme di realizzazione preferite, la progressione di BOS, specialmente BOS 1 o BOS 2, del paziente

sottoposto a trapianto di doppio polmone viene sostanzialmente prevenuta o ridotta a un livello fino al 20% di diminuzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) di detto paziente rispetto al valore di FEV₁ di detto paziente rispettivamente all'inizio del trattamento, o all'inizio della randomizzazione o all'inizio dello studio.

5 Questo effetto può essere conseguito mediante il trattamento del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS con le composizioni della presente invenzione o secondo i metodi della presente invenzione per un periodo di tempo prolungato, come per almeno 2 settimane, o almeno 4 settimane, o almeno 8 settimane, o almeno 12 settimane, o almeno 16 settimane, o almeno 20 settimane o anche più lungo, come almeno 24 settimane, o anche 36, o anche 48
10 settimane, o anche più lungo, come 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi o anche anni, come 4 anni o 5 anni o anche 6 anni, nel caso in cui ciò possa essere indicato per prevenire, ritardare o ridurre la progressione di BOS, specificamente BOS 1 o BOS 2 in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone.

In ulteriori forme di realizzazione preferite, la progressione di BOS del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene sostanzialmente prevenuta o ridotta a un livello fino al 20%,
15 preferibilmente fino al 10% di diminuzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) di detto paziente rispetto al valore di FEV₁ di detto paziente rispettivamente all'inizio del trattamento, o all'inizio della randomizzazione o all'inizio dello studio, dopo il trattamento di detto paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone per un periodo di almeno 24 settimane di trattamento con le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione seguito da almeno 24 settimane senza trattamento.

20 Inoltre, è stato scoperto che le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione consentono l'estensione significativa della sopravvivenza libera da eventi di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, preferibilmente con diagnosi di BOS, in cui la sopravvivenza libera da eventi è caratterizzata come il tempo di sopravvivenza in cui il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone non sperimenta né una diminuzione di FEV₁ di almeno il 20%
25 e/o la necessità di nuovo trapianto o decesso.



Le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione, inoltre, consentono l'estensione significativa della probabilità di sopravvivenza libera da eventi in pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, specialmente BOS 1 o BOS 2. Di conseguenza, in forme di realizzazione preferite, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, in cui la probabilità di sopravvivenza libera da eventi è di almeno il 50%, o di almeno il 60%, o di almeno il 70%, o di almeno l'80%, o anche di almeno il 90% dopo un periodo di almeno 12 o di almeno 24 o di almeno 36 o anche dopo almeno 48 settimane o anche più lungo, come 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi o anche anni, come 4 anni o 5 anni o anche 6 anni dall'inizio del trattamento, in cui l'evento è selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 10% o di almeno il 20% e/o necessità di nuovo trapianto o decesso. In alcune forme di realizzazione, la probabilità di sopravvivenza libera da eventi del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS è almeno del 60% dopo almeno 48 settimane dall'inizio del trattamento, in cui l'evento è selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 20%, necessità di nuovo trapianto e/o decesso. In forme di realizzazione preferite, la probabilità di sopravvivenza libera da eventi per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi, preferibilmente diagnosi di BOS, è almeno del 60%, preferibilmente almeno dell'80% dopo almeno 24 settimane di trattamento con le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione seguite da almeno 24 settimane senza trattamento.

In ulteriori forme di realizzazione, il rischio di sperimentare un evento selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 10% o di almeno il 20%, la necessità di un nuovo trapianto e/o decesso entro un periodo di tempo prolungato, come almeno 2 settimane, o almeno 4 settimane, o almeno 8 settimane, o almeno 12 settimane, o almeno 16 settimane, o almeno 20 settimane o anche più lungo, come almeno 24 settimane, o anche 36, o anche 48 settimane, o anche più lungo, come 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi o anche anni, come 4 anni o 5 anni o anche 6 anni, preferibilmente, tuttavia, entro 48 settimane può essere ridotto in modo significativo, dall'inizio del trattamento, per un paziente sottoposto a trapianto di

doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS.

Di conseguenza, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, in cui il rischio di sperimentare un evento selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 20%, la necessità di un nuovo trapianto e/o il decesso (probabilità di sopravvivenza libera da eventi) entro un periodo di tempo prolungato come almeno 2 settimane, o almeno 4 settimane, o almeno 8 settimane, o almeno 12 settimane, o almeno 16 settimane, o almeno 20 settimane o anche più lungo come almeno 24 settimane, o anche 36, o anche 48 settimane, o anche più lungo come 12 mesi, 24 mesi, 36 mesi o persino anni, come 4 anni o 5 anni o anche 6 anni, preferibilmente almeno 48 settimane dall'inizio del trattamento per il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone trattato con la composizione della presente invenzione in forma aerosolizzata comprendente L-CsA è ridotto di almeno il 30% (ass.), preferibilmente di almeno il 35% (ass.) rispetto al rischio di sperimentare un evento corrispondente durante il trattamento con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC). In alcune forme di realizzazione, il rischio di sperimentare un evento selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 20%, necessità di nuovo trapianto e/o decesso entro un periodo di almeno 48 settimane dall'inizio del trattamento per il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone trattato con la composizione della presente invenzione in forma aerosolizzata comprendente CsA è ridotto di almeno il 30% (ass.), preferibilmente di almeno il 35% (ass.) rispetto al rischio di sperimentare un evento corrispondente in trattamento con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC).

In forme di realizzazione preferite, il rischio di sperimentare un evento selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno 20%, necessità di nuovo trapianto e/o decesso come descritto sopra è ridotto di almeno il 30%, preferibilmente di almeno il 35% (ass.), specialmente dopo almeno 24 settimane di trattamento con le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione seguite da almeno 24 settimane senza trattamento.

Un'ulteriore misura per determinare la prevenzione o il ritardo potenziali della progressione di



BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone è la determinazione della variazione mediana mensile o, più specificamente, la perdita o la diminuzione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese, nel seguito definita anche come "pendenza di FEV₁") come determinato per tale paziente sulla base di misurazioni di FEV₁ condotte su base regolare e ripetuta per un periodo di tempo prolungato come descritto sopra, come per un periodo di almeno 12 o almeno 24 o almeno 36 o anche dopo almeno 48 settimane o 12 mesi o anche 24 o 36 mesi o anche più lungo come 4 anni, o 5 anni o anche 6 anni, preferibilmente per un periodo di 48 settimane. Di conseguenza, in forme di realizzazione preferite, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS in cui la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) rimane sostanzialmente costante o ha un valore nell'intervallo da circa 0 a circa 0,055 l/mese (corrispondente a una perdita o diminuzione di FEV₁ fino a 0,055 l/mese) o da circa 0 a circa 0,05 l/mese o da circa 0 a circa 0,045 l/mese da circa 0 a circa 0,04 l/mese. In forme di realizzazione preferite, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS in cui la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) rimane sostanzialmente costante o ha un valore nell'intervallo da circa 0 a circa 0,04 l/mese, il che significa una perdita mensile di FEV₁ nell'intervallo da circa 0 a circa 0,04 l.

Ancora un'ulteriore misura per determinare il ritardo o progressione potenziali di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS è la determinazione della variazione assoluta, o più specificamente, la perdita assoluta di FEV₁ (Δ FEV₁/ass.) come determinato per tale paziente sulla base delle misurazioni di FEV₁ condotte all'inizio del trattamento e alla fine del trattamento, specificamente dopo un periodo prolungato di tempo, come per un periodo di almeno 12 settimane o almeno 24 settimane o almeno 36 settimane o anche dopo almeno 48 settimane o 12 mesi o anche 24 o 36 mesi o anche più lungo di 4 anni, o 5 anni o anche 6 anni, preferibilmente per un periodo di 48 settimane. Di conseguenza, in forme di realizzazione specifiche, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio

5 polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, in cui la variazione assoluta di FEV₁ (ΔFEV₁/ass.) tra il basale (inizio del trattamento) e la fine del periodo di trattamento, come la settimana 48 dopo l'inizio del trattamento, del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS non è più di 350 ml, il che significa una perdita complessiva di FEV₁ di detto paziente di non più di 350 ml, preferibilmente non più di 300, o 250, o 200 o anche 150 ml. In ulteriori forme di realizzazione, la variazione assoluta di FEV₁ (ΔFEV₁/ass.) tra il basale (inizio del trattamento) e la fine del periodo di trattamento, come la settimana 48 dopo l'inizio del trattamento del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi, preferibilmente diagnosi di BOS, è nell'intervallo da 150 a 350 ml.

10 Ancora un'ulteriore misura per determinare il ritardo o progressione potenziali di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS e che viene trattato con le composizioni per l'uso secondo la presente invenzione è la determinazione della variazione relativa, o più specificamente, la perdita relativa di FEV₁ (ΔFEV₁/rel.) rispetto alla perdita di FEV₁ in un paziente trattato con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC), specificamente dopo un periodo prolungato di trattamento come per un periodo di almeno 12 o almeno 24 o almeno 36 o anche 15 dopo almeno 48 settimane o 12 mesi o anche 24 o 36 mesi o anche più lungo di 4 anni, o 5 anni o anche 6 anni, preferibilmente per un periodo di 48 settimane. Di conseguenza, in forme di realizzazione specifiche, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS, in cui la variazione o differenza relativa di 20 FEV₁ (ΔFEV₁/rel.) in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone trattato con le composizioni comprendenti L-CsA per l'uso secondo la presente invenzione rispetto alla perdita di FEV₁ in un paziente trattato con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC) è di almeno 200 ml, o almeno 250 ml, o almeno 300 ml o anche di più, come almeno 350 ml o almeno 400 ml dopo un periodo di almeno 12 o almeno 24 o almeno 36 o anche dopo almeno 48 settimane o 12 mesi o anche 24 o 36 mesi o anche più 25 lungo di 4 anni, o 5 anni o anche 6 anni, preferibilmente per un periodo di 48 settimane dopo l'inizio del



trattamento.

In forme di realizzazione preferite, la composizione comprendente L-CsA per l'uso secondo la presente invenzione consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS, in cui la perdita o differenza relativa di FEV₁ (Δ FEV₁/rel.) rispetto alla perdita di FEV₁ in un paziente trattato con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC) è nell'intervallo da circa 200 a circa 400 ml dopo 48 settimane dall'inizio del trattamento. Ciò significa che, ad esempio, secondo queste forme di realizzazione preferite, dopo un periodo di 48 settimane un paziente trattato con le composizioni secondo la presente invenzione ha un valore di FEV₁ che è da circa 200 a circa 400 ml superiore al valore di FEV₁ di un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone trattato con la sola terapia immunosoppressiva standard.

La composizione per l'uso secondo la presente invenzione può essere particolarmente utile per il trattamento riuscito di quei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone che sono a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS a cui non è stata diagnosticata la stenosi delle vie aeree prima dell'inizio del trattamento, e specialmente per coloro a cui, inoltre, non è stata diagnosticata la stenosi delle vie aeree alla settimana 24 dopo l'inizio del trattamento, come accertato mediante broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL).

Inoltre, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione può essere particolarmente utile per il trattamento riuscito di quei pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone che sono a rischio di sviluppare o con diagnosi di BOS a cui non è stata diagnosticata un'infezione non trattata prima dell'inizio del trattamento, e specialmente per coloro a cui, inoltre, non è stata diagnosticata un'infezione non trattata alla settimana 24 dopo l'inizio del trattamento.

La composizione comprendente CsA, specificamente L-CsA per l'uso secondo la presente invenzione, deve essere inalata in forma aerosolizzata. Tuttavia, ciò può aiutare a ridurre l'esposizione sistemica del paziente in misura maggiore. Di conseguenza, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione, inoltre, consente il trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone a rischio

di sviluppare o con diagnosi di BOS, in cui la concentrazione ematica mediana di CsA nel paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone trattato con la composizione liquida comprendente CsA mediante inalazione è fino a 100 ng/ml, preferibilmente fino a 60 ng/ml. In alcune forme di realizzazione, la concentrazione ematica massima di CsA nel paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS e che viene trattato con la composizione liquida comprendente il CsA è fino a 100 ng/ml, preferibilmente fino a 60 ng/ml.

Descrizione dettagliata dei disegni

La Fig. 1 mostra un diagramma di flusso che riassume i dettagli dell'arruolamento di pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone nello studio descritto nell'Esempio di seguito. È stata valutata l'idoneità di un totale di 43 pazienti, 23 dei quali soddisfacevano i criteri di idoneità. Un paziente è deceduto e un paziente si è ritirato dallo studio prima della randomizzazione. 21 pazienti sono stati randomizzati; 11 al braccio di trattamento L-CsA e 10 al braccio di trattamento SOC (*Standard Of Care*, standard di cura, cioè terapia immunosoppressiva standard). Un paziente nel braccio L-CsA è stato ritirato dallo studio a causa di cancro della pelle progressivo durante il follow-up di 24 settimane. La soppressione immunitaria sistemica tradizionale è stata interrotta a causa del cancro progressivo in questo paziente e questo paziente è stato gestito come intenzione al trattamento.

La Fig. 2 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da progressione di BOS di pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone con diagnosi di BOS durante il periodo di studio di 48 settimane (cioè senza differenziazione tra pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone). I pazienti del gruppo SOC avevano una tendenza verso un rischio di fallimento superiore del trattamento durante il periodo di studio (definito come: progressione BOS, nuovo trapianto o decesso) rispetto a L-CsA (rapporto di rischio (HR): 3,19; Intervallo di confidenza al 95% (IC 95%): 0,62-16,50; $p=0,14$).

La Fig. 3 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da eventi per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con sola diagnosi di BOS (cioè senza i

risultati per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone). La probabilità di sopravvivenza libera da eventi per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS era dell'83% per il gruppo trattato con L-CsA rispetto al 50% per il gruppo in trattamento con solo SOC. Inoltre, per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone il rapporto di rischio (HR) era 3,43 con un IC al 95% di 0,31-37,95; $p=0,29$, il che significa un rischio 3,43 volte superiore di sperimentare una progressione di BOS, necessità di un nuovo trapianto o decesso per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone in trattamento con SOC da solo rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone in trattamento con L-CsA.

La Fig. 4 mostra un diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza libera da eventi solo per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone (cioè senza i risultati per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone): La probabilità di sopravvivenza libera da eventi per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone era dell'80% per il gruppo trattato con L-CsA rispetto al 50% per il gruppo in trattamento con solo SOC. Inoltre, per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone il rapporto di rischio (HR) era 2,78 a un IC al 95% di 0,29-26,98; $p=0,36$, il che significa soltanto un rischio 2,78 volte superiore di sperimentare una progressione di BOS, necessità di un nuovo trapianto o decesso per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone in trattamento con SOC da solo rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone in trattamento con L-CsA.

La Fig. 5 mostra il diagramma Kaplan-Meier della probabilità di sopravvivenza complessiva dei pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone a 5 anni dopo la randomizzazione. I dati dimostrano un marcato miglioramento per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone trattati con L-CsA: 5 pazienti su 11 partecipanti trattati con L-CsA (45%) erano vivi al follow-up a 5 anni rispetto a 0 dei 10 pazienti inizialmente trattati con il solo SOC. La sopravvivenza mediana del gruppo di pazienti trattati con L-CsA è stata di 4,1 rispetto a 2,9 anni per il gruppo di pazienti trattati solo con SOC ($p=0,03$). La causa del decesso era rigetto cronico di allotrapianto, con l'eccezione di due casi, uno deceduto per cancro della pelle diffuso (L-CsA) e insufficienza renale (SOC).

La Fig. 6 mostra un'analisi dello sviluppo di FEV₁ complessivo per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone (cioè senza differenziazione tra pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone) dopo la regolazione dei dati misurati per la pre-randomizzazione e la post-randomizzazione in un modello misto a pendenza casuale: Nel braccio di pazienti trattati con L-CsA (11 pazienti) è stato osservato un leggero calo dei valori mediani assoluti di FEV₁ approssimativamente a partire da 1,75 l al momento della randomizzazione a 1,70 l alla fine del periodo di 48 settimane, per cui per il gruppo di pazienti trattati con SOC (10 pazienti; un paziente non ha avuto misurazioni PFT post-randomizzazione a causa della necessità di ventilazione meccanica; questo paziente è stato incluso nei calcoli della pendenza FEV₁: Un valore FEV₁ di 0 è stato imputato al momento in cui il paziente è passato alla ventilazione meccanica; questo paziente non ha avuto (misurazioni) PFT (test di funzionalità polmonare) (post-randomizzazione) è stato osservato un calo costante e significativo dei valori FEV₁ da approssimativamente 1,75 l ad approssimativamente 1,15 l. In questa analisi complessiva di pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone, la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) è stata -0,007 con un IC al 95% da -0,033 a 0,018 per il gruppo di pazienti trattati con L-CsA rispetto a -0,054 a un IC al 95% da -0,100 a -0,006 (p=0,10).

La Fig. 7 mostra lo sviluppo dei valori mediani assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone (cioè senza i risultati per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone) nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC"): Nel braccio dei pazienti trattati con L-CsA (6 pazienti), i valori mediani assoluti di FEV₁ sono rimasti approssimativamente costanti a 1,8 l per tutto il periodo delle 48 settimane. Al contrario, per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianti di doppio polmone nel braccio SOC (4 pazienti), i valori mediani assoluti di FEV₁ sono calati marcatamente da approssimativamente 1,8 l ad approssimativamente 1,1 l nello stesso periodo. Di conseguenza, la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone era 0,000 a un IC al 95% da -0,049 a 0,049 per il braccio trattato con L-CsA e -0,061 a un IC al 95% da -

0,096 a - 0,026 (p=0,07) per il braccio trattato con SOC.

La Fig. 8 mostra lo sviluppo dei valori mediani assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone (cioè senza i risultati per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone) nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC"): Nel braccio di pazienti trattati con L-CsA (5 pazienti) è stato osservato un calo dei valori mediani assoluti di FEV₁ da approssimativamente 1,75 l immediatamente dopo la randomizzazione ad approssimativamente 1,4 l alla settimana 48 dopo la randomizzazione. Per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone nel braccio SOC (6 pazienti; un paziente non ha avuto misurazioni PFT post-randomizzazione a causa della necessità di ventilazione meccanica; il paziente è stato incluso nei calcoli della pendenza di FEV₁: Un valore FEV₁ di 0 è stato imputato al momento in cui il paziente è passato alla ventilazione meccanica; questo paziente non ha avuto (misurazioni) PFT (test di funzionalità polmonare) (post-randomizzazione) i valori mediani di FEV₁ sono calati marcatamente da approssimativamente 1,75 l ad approssimativamente 1,05 l nello stesso periodo (a causa del metodo di calcolo il grafico per il braccio trattato con SOC finisce al mese 1). Di conseguenza, la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone era -0,029 a un IC al 95% da -0,019 a 0,001 per il braccio trattato con L-CsA e -0,600 a un IC al 95% da -2,074 a 0,872 (p=0,37) per il braccio trattato con SOC.

I seguenti Esempi servono per illustrare l'invenzione; tuttavia, non devono essere compresi come limitativi dell'ambito dell'invenzione:

Esempi

Esempio 1: Caratterizzazione aerosol *in vitro* di formulazione di CsA liquida

È stata preparata una formulazione liposomiale di ciclosporina liquida per inalazione costituita dalla sostanza attiva CsA (Ph.Eur.) e dagli eccipienti lipoid S100, polisorbato 80, disodio edetato, disodio idrogeno fosfato dodecaidrato e sodio diidrogeno fosfato monoidrato. La formulazione è stata regolata a valori fisiologicamente tollerabili di pH (6,5±0,2) e di osmolalità (350-450 mOsmol/kg).

Un aerosol è stato generato usando un nebulizzatore eFlow® che usa una camera di miscelazione con un volume di circa 95 ml. L'aerosol generato con questo nebulizzatore è stato caratterizzato usando la simulazione del respiro, la diffrazione laser e le misurazioni dell'impattore. I risultati di queste misurazioni sono riepilogati nella Tabella 1.

5 **Tabella 1:** Caratteristiche dell'aerosol di una formulazione di ciclosporina liposomiale (L-CsA) nebulizzata con un nebulizzatore eFlow®

Quantità nominale di farmaco [mg]	15,0±0,4
MMD [µm]	2,8±0,1
DD [%]	75,9±2,6
RD [% <5 µm]	67,7±2,8
RD [%, <3,3 µm]	46,7±2,9

Valori espressi come mediana ± deviazione standard; MMD = diametro mediano della massa; DD = dose erogata (in uscita dal boccaglio); RD = dose respirabile

10 Sono state conseguite una dose erogata (DD) (quantità in uscita dal boccaglio) del 76% e una dose respirabile (RD) di goccioline inferiore a 3,3 µm di approssimativamente il 47%. Le particelle minori di 3,3 pm hanno un'elevata probabilità di depositarsi nella parte distale del polmone, che è considerata il sito ottimale di deposizione del farmaco per un'efficace protezione dell'innesto polmonare. In generale, le goccioline di aerosol minori di 5 µm hanno un'elevata probabilità di depositarsi in tutto il polmone e
15 dovrebbero essere considerate anche in una certa misura per la protezione del trapianto polmonare. La dose respirabile di goccioline minori di 5 µm era approssimativamente il 68%.

Sulla base di questi risultati, si può concludere che per una quantità nominale di farmaco di 10 mg, la dose erogata corrispondente (in mg) sarà di approssimativamente 7,6 mg di CsA. La dose respirabile (in mg) per le goccioline minori di 5 e 3,3 pm sarà rispettivamente di approssimativamente 6,8 e 4,7 mg
20 di CsA.

Esempio 2: Caratterizzazione aerosol *in vitro* della formulazione di CsA ricostituita

Il saccarosio è stato aggiunto come lioprotettore alla formulazione descritta nell'Esempio 1. In



seguito, la formulazione è stata liofilizzata. Immediatamente prima della nebulizzazione, la formulazione è stata ricostituita con 2,3 ml di soluzione salina allo 0,25%. La dimensione del liposoma era nell'intervallo di 40-100 nm (0,040-0,10 μm) con un indice di polidispersione minore di 0,40 dopo la ricostituzione.

5 La formulazione ricostituita è stata nebulizzata con un nebulizzatore eFlow® che aveva la stessa camera di inalazione del nebulizzatore nell'Esempio 1, cioè una camera di miscelazione con un volume di circa 95 ml. I risultati dei dati di caratterizzazione dell'aerosol generati con la formulazione ricostituita sono mostrati nella Tabella 2.

I risultati non hanno mostrato differenze sostanziali rispetto ai risultati ottenuti nell'Esempio 1.

10 **Tabella 2:** Caratteristiche dell'aerosol di una formulazione di ciclosporina liposomiale ricostituita nebulizzata con un nebulizzatore eFlow®

Volume iniziale [ml]	2,5
Quantità nominale di farmaco [mg]	10,4 \pm 0,0
MMAD [μm]	3,3 \pm 0,1
GSD	1,5 \pm 0,0
DD [%]	75,3 \pm 2,6
DD [mg]	7,9 \pm 0,3
RD [%, <5 μm]	65,3 \pm 2,8
RD [mg, <5 μm]	6,8 \pm 0,3
RD [%, <3,3 μm]	37,7 \pm 2,2
RD [mg, <3,3 μm]	3,9 \pm 0,2
Tempo di nebulizzazione [min]	7,4 \pm 0,1

Valori espressi come mediana \pm deviazione standard; MMAD = diametro aerodinamico mediano di massa; GSD = deviazione standard geometrica; DD = dose erogata (in uscita dal boccaglio); RD = dose respirabile

15 **Esempio 3: Studio clinico con ciclosporina per via inalatoria nel trattamento di BOS Arruolamento dello studio:**

43 pazienti sono stati valutati per l'idoneità, di cui 23 hanno soddisfatto i criteri di idoneità. Un

paziente è deceduto e un paziente si è ritirato prima della randomizzazione. 21 pazienti sono stati randomizzati; 11 pazienti nel braccio di trattamento L-CsA e 10 pazienti nel braccio di trattamento SOC. (Figura 1) Un paziente nel braccio L-CsA è stato ritirato dallo studio a causa di cancro della pelle progressivo durante la fase di follow-up di 24 settimane. In questo caso, la soppressione immunitaria sistemica standard è stata interrotta.

I pazienti con BOS 1 o BOS 2 erano idonei se privi di infezione non trattata e di stenosi delle vie aeree mediante broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) eseguita prima della randomizzazione e alla settimana 24 e quando clinicamente indicato.

La classificazione della sindrome di bronchiolite obliterante (BOS) è stata applicata come segue: Sulla base delle misurazioni bimestrali di FEV₁, è stata condotta una valutazione di BOS su base continua. La definizione di BOS è conforme ai criteri di BOS modificati dalla pubblicazione di Estenne *et al.* (Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Haert Lung Transplant.* 2002; 21(3): 297-310).

Sono stati applicati i seguenti criteri e definizioni:

BOS 0: FEV₁ >90% del basale

BOS 0-p: FEV₁ dall'81% al 90% del basale

BOS 1: FEV₁ dal 66% all'80% del basale

BOS 2: FEV₁ dal 51% al 65% del basale

BOS 3: FEV₁ 50% o meno del basale

Progetto dello studio:

21 pazienti sottoposti a trapianto di singolo o doppio polmone con diagnosi di BOS di grado 1 o 2 sono stati arruolati in questo studio clinico monocentrico, randomizzato, in aperto per esaminare l'aggiunta di L-CsA aerosolizzata più immunosoppressione standard per BOS 1 e BOS 2 (gradi 1-2) rispetto alla sola immunosoppressione standard (SOC).

Era programmato che i pazienti dovessero essere seguiti per 48 settimane (24 settimane con



somministrazione di L-CsA come descritto di seguito e 24 settimane di follow-up senza somministrazione nel braccio di studio). I pazienti nel braccio SOC potevano passare al gruppo con medicinale di L-CsA dopo aver soddisfatto l'endpoint primario o nel braccio L-CsA se l'endpoint primario si verificava durante il follow-up di 24 settimane.

5 I pazienti sono stati assegnati a ricevere due volte al giorno 5 mg/1,25 ml o 10 mg/2,5 ml di terapia con L-CsA, per rispettivamente pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone (SLT, *Single Lung Transplant*) o trapianto di doppio polmone (DLT, *Double Lung Transplant*) (braccio L-CsA), in aggiunta all'immunosoppressione sistemica dello standard di cura o l'immunosoppressione sistemica dello standard di cura da sola (braccio SOC) per 24 settimane, seguita da 24 settimane senza somministrazione
10 del farmaco in studio (L-CsA).

Le formulazioni di L-CsA sono state usate sotto forma di liofilizzato ricostituito in soluzione salina allo 0,25% e sono state nebulizzate usando un nebulizzatore eFlow® (PARI, Germania). Un filtro è stato posizionato in corrispondenza della valvola di scarico della camera di inalazione. Inoltre, il nebulizzatore è stato progettato in modo tale da poter essere azionato solo quando nel nebulizzatore viene
15 introdotta una carta magnetica (carta a microcircuito eFlow®) su cui sono stati monitorati l'ora di inalazione e la durata.

Protocollo di trattamento:

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al braccio L-CsA (trattamento) o al braccio SOC (nessun trattamento con CsA). L-CsA è stata somministrata a 5 mg o 10 mg due volte al giorno (per
20 rispettivamente pazienti sottoposti a trapianto di singolo o doppio polmone), in aggiunta all'immunosoppressione standard costituita da tacrolimus (0,06 mg/kg; livelli di valle 8-12 ng/ml), micofenolato mofetile (1 gm po bid) o sirolimus (2 mg po die; livello 7-12 ng/ml) e prednisone (20 mg/die), mentre il gruppo SOC ha ricevuto la sola immunosoppressione standard. Quando utilizzati, i
25 livelli ematici combinati di sirolimus e tacrolimus sono stati mantenuti tra 4-5 ng/ml. Le regolazioni sono state realizzate mediante la valutazione dei parametri clinici e dei protocolli effettuata dai medici presso il

centro di studio. La profilassi dell'infezione includeva valciclovir, voriconazolo e sulfametossazolo/trimetoprim. La soppressione immunitaria potenziata consisteva in corticosteroidi intermittenti (metilprednisolone per via endovenosa a una dose di 1 gm al giorno per 3 giorni o prednisone per via orale (100 mg ridotti a 10 mg nell'arco di 14 giorni) o globulina antitimocitaria (1,5 mg per chilogrammo al giorno per 3-5 giorni). La progressione di BOS mediante FEV₁ è stata convalidata prima e dopo il trattamento per malattie concomitanti misurate ad almeno tre settimane di distanza e verificate da due co-sperimentatori.

Endpoint:

Gli endpoint primari della progressione di BOS erano:

- 1) ≥ 20 per cento di diminuzione di FEV₁ dalla randomizzazione;
- 2) decesso o
- 3) nuovo trapianto.

Gli endpoint secondari includevano variazioni della funzionalità polmonare, tollerabilità all'aerosol, farmacocinetica, variazioni delle citochine e tossicità del farmaco. I dati di laboratorio di routine sono stati raccolti a intervalli di 30 giorni. Le citochine (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ e TNF- α) sono state misurate prima della randomizzazione e nel periodo di fine trattamento dal fluido BAL mediante saggi multiplex (BioRad®) usando un lettore Luminex 100 e analizzate usando il software di BioRad.

Analisi statistica:

L'endpoint primario combinato della progressione di BOS e della sopravvivenza complessiva del paziente è stato confrontato mediante il metodo di Kaplan e Meier e il test dei ranghi logaritmici. Il tipo di trapianto come fattore che influenza la sopravvivenza è stato valutato mediante modello dei rischi proporzionali di Cox. I dati sono presentati con rapporti di rischio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%). Per le analisi della funzionalità polmonare, modelli statistici lineari a effetti misti multivariati (PROC MIXED, SAS versione 9.1.3; SAS Institute, Cary, NC) sono stati utilizzati (Laird



NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data; Biometric 1982; 38:963-974). Il modello misto ha analizzato i valori infragruppo e intergruppo di pre-randomizzazione e post-randomizzazione regolando le variazioni che potrebbero potenzialmente influenzare la funzionalità post-randomizzazione. I valori delle citochine sono stati confrontati con un'ANOVA a 2 vie. Per analizzare i valori di laboratorio e i livelli di farmaco è stata usata una statistica del modello misto. Tutti i risultati, inclusi i casi di crossover, sono stati analizzati come intenzione al trattamento. Sono stati analizzati un totale di 242 test di funzionalità polmonare, 42 campioni di lavaggio broncoalveolare (BAL) per le citochine e 603 campioni ematici.

Risultati

Caratteristiche dei pazienti:

11 pazienti sono stati randomizzati al braccio L-CsA e 10 al braccio SOC (si veda la Fig. 1). Le caratteristiche al basale e la gestione clinica nei due gruppi erano simili. La distribuzione delle caratteristiche demografiche al basale non differiva in modo apprezzabile tra i gruppi. La durata mediana del trattamento con L-CsA è stata di $167,5 \pm 12,5$ giorni. Nessun evento avverso ha richiesto il ritiro dallo studio a causa di L-CsA e nessun paziente è stato perso al follow-up.

Due casi che hanno soddisfatto l'endpoint primario nel gruppo SOC hanno ricevuto una terapia di crossover con L-CsA e un paziente randomizzato a L-CsA ha ripreso L-CsA (diminuzione di $FEV_1 > 20\%$) dopo l'intervallo iniziale di somministrazione del farmaco di 24 settimane. Un paziente è stato ritirato dallo studio dopo l'intervallo iniziale di 24 settimane con L-CsA poiché era necessaria la cessazione dell'immunosoppressione sistemica a causa di cancri della pelle ricorrenti.

Stabilizzazione della bronchiolite obliterante:

La probabilità di sopravvivenza libera da eventi è stata analizzata per mezzo dell'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier nel complesso, cioè senza stratificazione per pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone, nonché con stratificazione per trapianto di singolo e doppio polmone (nel presente documento definiti rispettivamente anche come "SLT" o "DLT"). I pazienti che

terminano la loro partecipazione alla sperimentazione in un qualsiasi momento e per qualsiasi motivo senza sperimentare un evento di endpoint sono stati censurati.

Per eseguire le analisi sono stati definiti un gruppo di analisi completo (FAS, *Full Analysis Set*) e un gruppo di analisi per protocollo (PPS, *Per-Protocol Analysis Set*). Il FAS includeva tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento sperimentale. Il PPS includeva tutti i pazienti del FAS senza alcuna violazione fondamentale del protocollo che si riteneva mettesse a repentaglio gli aspetti scientifici e l'interpretazione dei risultati dello studio (ad es. inclusioni errate, aderenza meno del 75%, medicinali concomitanti vietati).

È stata osservata una stabilizzazione di BOS secondo l'endpoint primario dello studio per il gruppo trattato con L-CsA rispetto al gruppo SOC e in riceventi singolo e doppio polmone analizzati distintamente: In 9 degli 11 pazienti trattati con L-CsA e SOC la probabilità di sopravvivenza libera da eventi era dell'82% rispetto al 50% per 5 pazienti su 10 trattati con SOC da solo. (HR (rapporto di rischio): 3,19; IC al 95% (intervallo di confidenza): 0,62-16,50; $p=0,14$; si veda la Fig. 2)

Per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone, la probabilità di sopravvivenza libera da eventi era dell'83% per il gruppo trattato con L-CsA rispetto al 50% per il gruppo in trattamento con solo SOC. Inoltre, per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone il rapporto di rischio (HR) era 3,43 con un IC al 95% di 0,31-37,95; $p=0,29$, il che significa un rischio 3,43 volte superiore di sperimentare una progressione di BOS, necessità di un nuovo trapianto o decesso per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone in trattamento con SOC da solo rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone in trattamento con L-CsA. (Si veda la Fig. 3)

Per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone, la probabilità di sopravvivenza libera da eventi era dell'80 % per il gruppo trattato con L-CsA rispetto al 50 % per il gruppo in trattamento con SOC da solo. Inoltre, per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone il rapporto di rischio (HR) era 2,78 a un IC al 95% di 0,29-26,98; $p=0,36$, il che significa soltanto un rischio 2,78 volte superiore di sperimentare una progressione di BOS, necessità di un nuovo trapianto o decesso per il gruppo di pazienti

sottoposti a trapianto di singolo polmone in trattamento con SOC da solo rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone in trattamento con L-CsA. (Si veda la Fig. 4)

Dei due casi che hanno sperimentato un evento primario nel gruppo L-CsA, uno ha risposto con nuovo inizio di L-CsA (in base ai criteri dell'endpoint primario) e l'altro ha subito un nuovo trapianto; dei 5 eventi primari nel gruppo SOC, 2 hanno subito un nuovo trapianto, 2 hanno richiesto ventilazione meccanica e 1 dei due casi di crossover da SOC ha risposto a L-CsA.

Come è possibile osservare da Kaplan-Meier nelle Figg. da 2 a 4, l'effetto di L-CsA somministrata ai pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone è superiore in modo significativo rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone quando analizzato per l'intero periodo di trattamento e osservazione di 48 settimane. Il rapporto di rischio (HR) come misura della probabilità di sopravvivenza di 1: 2,78 (L-CsA: SOC) per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone è in modo significativo meno favorevole rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone con un rapporto di 1: 3,43 (L-CsA: SOC).

La probabilità di sopravvivenza complessiva a 5 anni dopo la randomizzazione ha dimostrato un marcato miglioramento per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo o doppio polmone trattati con L-CsA: 5 pazienti su 11 partecipanti trattati con L-CsA (45%) erano vivi al follow-up a 5 anni rispetto a 0 dei 10 pazienti inizialmente trattati con il solo SOC. La sopravvivenza mediana del gruppo di pazienti trattati con L-CsA è stata di 4,1 rispetto a 2,9 anni per il gruppo di pazienti trattati solo con SOC ($p=0,03$; (si veda la Fig. 5) La causa del decesso era rigetto cronico di allotrapianto, con l'eccezione di due casi, uno deceduto per cancro della pelle diffuso (L-CsA) e insufficienza renale (SOC).

Variazioni della funzionalità polmonare

Come misura per la stabilizzazione o la progressione della BOS in pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone con diagnosi di BOS nel braccio L-CsA e nel braccio SOC, sono state osservate le variazioni dei valori di FEV₁ (volume espirato forzato dopo il primo secondo di espirazione forzata) durante il periodo di studio di 48 settimane.

Come mostrato nella Fig. 6, l'analisi dello sviluppo complessivo di FEV₁ per i pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone dopo la regolazione dei dati misurati per la pre-randomizzazione e la post-randomizzazione in un modello misto a pendenza casuale dà un risultato chiaro: Nel braccio di pazienti trattati con L-CsA (11 pazienti) è stato osservato un leggero calo dei valori mediani assoluti di FEV₁ approssimativamente a partire da 1,75 l al momento della randomizzazione a 1,70 l alla fine del periodo di 48 settimane, per cui per il gruppo di pazienti trattati con SOC (10 pazienti; un paziente non ha avuto misurazioni PFT post-randomizzazione a causa della necessità di ventilazione meccanica; questo paziente è stato incluso nei calcoli della pendenza FEV₁: Un valore FEV₁ di 0 è stato imputato al momento in cui il paziente è passato alla ventilazione meccanica; questo paziente non ha avuto (misurazioni) PFT (test di funzionalità polmonare) (post-randomizzazione) è stato osservato un calo costante e significativo dei valori FEV₁ da approssimativamente 1,75 l ad approssimativamente 1,15 l. Occorre notare che in questa analisi complessiva di pazienti sottoposti a trapianto di singolo e doppio polmone, la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) è stata di -0,007 a un IC al 95% da -0,033 a 0,018 per il gruppo di pazienti trattati con L-CsA rispetto a -0,054 a un IC al 95% da -0,100 a -0,006 (p=0,10).

Come mostrato nella Fig. 7, lo sviluppo dei valori assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane solo per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC") dà un risultato ancora più significativo: Nel braccio dei pazienti trattati con L-CsA (6 pazienti), i valori mediani assoluti di FEV₁ sono rimasti approssimativamente costanti a 1,8 l per tutto il periodo delle 48 settimane. Al contrario, per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianti di doppio polmone nel braccio SOC (4 pazienti), i valori mediani assoluti di FEV₁ sono calati marcatamente da approssimativamente 1,8 l ad approssimativamente 1,1 l nello stesso periodo. Di conseguenza, occorre notare che la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone era 0,000 a un IC al 95% da -0,049 a 0,049 per il braccio trattato con L-CsA e -0,061 a un IC al 95% da -0,096 a -0,026 (p=0,07) per il braccio trattato con SOC.



Come mostrato nella Fig. 8, lo sviluppo dei valori assoluti di FEV₁ durante il periodo di studio di 48 settimane per i soli pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone nel braccio trattato con L-CsA (grafico di sommità; "L-CsA") e per il braccio trattato con SOC (grafico inferiore; "SOC") mostra una tendenza simile: Nel braccio di pazienti trattati con L-CsA (5 pazienti) è stato osservato un calo dei valori mediani assoluti di FEV₁ da approssimativamente 1,75 l immediatamente dopo la randomizzazione ad approssimativamente 1,4 l alla settimana 48 dopo la randomizzazione. Per il gruppo di pazienti sottoposti a trapianto di singolo polmone nel braccio SOC (6 pazienti; un paziente non ha avuto misurazioni PFT post-randomizzazione a causa della necessità di ventilazione meccanica; il paziente è stato incluso nei calcoli della pendenza di FEV₁: Un valore FEV₁ di 0 è stato imputato al momento in cui il paziente è passato alla ventilazione meccanica; questo paziente non ha avuto (misurazioni) PFT (test di funzionalità polmonare) (post-randomizzazione) i valori mediani di FEV₁ sono calati marcatamente da approssimativamente 1,75 l ad approssimativamente 1,05 l nello stesso periodo (a causa del metodo di calcolo il grafico per il braccio trattato con SOC finisce al mese 1). Di conseguenza, la variazione mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) per i pazienti sottoposti a trapianto di doppio polmone era -0,029 a un IC al 95% da -0,019 a 0,001 per il braccio trattato con L-CsA e -0,600 a un IC al 95% da -2,074 a 0,872 (p=0,37) per il braccio trattato con SOC.

Rivendicazioni

1. Composizione comprendente ciclosporina A liposomiale (L-CsA) per l'uso nella prevenzione della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone, o per il trattamento di BOS o per la prevenzione o il ritardo della progressione di BOS in un paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS, in cui la composizione viene somministrata a detto paziente mediante inalazione di detta composizione in forma aerosolizzata comprendente una dose terapeuticamente efficace di ciclosporina A, in cui la composizione è una composizione liquida comprendente un veicolo liquido acquoso, e in cui il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene co-trattato con la terapia immunosoppressiva standard.
2. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui al paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone viene diagnosticata BOS 1 o BOS 2.
3. Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il veicolo liquido acquoso è costituito essenzialmente da soluzione salina, preferibilmente da soluzione salina con una concentrazione dello 0,25%.
4. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la composizione liquida ha una concentrazione di CsA nell'intervallo da 0,5 a 10 mg/ml.
5. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la composizione liquida viene preparata mediante



ricostituzione della ciclosporina A liposomiale in forma liofilizzata.

6. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la ciclosporina A viene somministrata a una dose giornaliera efficace nell'intervallo da 5 a 30 mg.

7. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la ciclosporina A viene somministrata a una dose giornaliera efficace di 20 mg.

8. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la composizione viene somministrata a detto paziente due volte al giorno.

9. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la composizione viene somministrata per un periodo di almeno 24 settimane.

10. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la terapia immunosoppressiva standard comprende la somministrazione di uno o più principi attivi selezionati dal gruppo costituito da tacrolimus o ciclosporina; micofenolato mofetile o sirolimus; e corticosteroidi.

11. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la formulazione viene aerosolizzata con un nebulizzatore elettronico a membrana vibrante.

12. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la progressione di BOS del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS viene prevenuta o ridotta a un livello fino al 20% di diminuzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) di

detto paziente rispetto al valore di FEV₁ all'inizio del trattamento.

13. Composizione per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la probabilità di sopravvivenza libera da eventi del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS è almeno del 60% dopo almeno 48 settimane dall'inizio del trattamento, in cui l'evento è selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 20%, necessità di nuovo trapianto e/o decesso.

14. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la variazione mediana mensile di FEV₁ (Δ FEV₁/mese) del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS rimane sostanzialmente costante o ha un valore nell'intervallo da circa 0 a circa 0,04 l/mese.

15. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il rischio di sperimentare un evento selezionato tra una diminuzione di FEV₁ di almeno il 20%, necessità di nuovo trapianto e/o decesso entro un periodo di almeno 48 settimane dall'inizio del trattamento per il paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone trattato con la composizione della presente invenzione in forma aerosolizzata comprendente CsA è ridotto di almeno il 30% (ass.), preferibilmente di almeno il 35% (ass.) rispetto al rischio di sperimentare un evento corrispondente in trattamento con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC).

16. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la variazione assoluta di FEV₁ (Δ FEV₁/ass.) tra il basale (inizio del trattamento) e la fine del periodo di trattamento del paziente sottoposto a

trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS non è più di 350 ml.

17. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la perdita relativa di FEV₁ (Δ FEV₁/rel.) del paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS rispetto alla perdita di FEV₁ in un paziente trattato con la sola terapia immunosoppressiva standard (SOC) è di almeno 200 ml.

18. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui al paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone non è stata diagnosticata una stenosi delle vie aeree prima dell'inizio del trattamento, e preferibilmente alla settimana 24 dopo l'inizio del trattamento, come accertato mediante broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL).

19. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui al paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS non è stata diagnosticata un'infezione non trattata prima della randomizzazione, e preferibilmente alla settimana 24 dopo l'inizio del trattamento.

20. Composizione per l'uso secondo una qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la concentrazione ematica massima di CsA nel paziente sottoposto a trapianto di doppio polmone con diagnosi di BOS e che viene trattato con la composizione liquida comprendente CsA è fino a 100 ng/ml, preferibilmente fino a 60 ng/ml.

È traduzione conforme al testo originale



TRADUZIONE FIGURE

Figure 1-8	Figura 1-8
Figure 1	Figura 1
Assessed for eligibility (n=43)	Valutati per l'idoneità (n=43)
Did not participate (n=22)	Non hanno partecipato (n=22)
Did not meet all inclusion criteria (n=17)	Non hanno soddisfatto tutti i criteri di inclusione (n=17)
Had one or more exclusion criteria (n=3)	Avevano uno o più criteri di esclusione (n=3)
Withdrew prior to randomization (n=1)	Ritirati prima della randomizzazione (n=1)
Died before randomization visit (n=1)	Deceduti prima della visita di randomizzazione (n=1)
Enrollment	Arruolamento
Randomized (n=21)	Randomizzati (n=21)
Allocation	Assegnazione
Allocated to L-CsA (Inhaled Cyclosporine) n=11	Assegnati a L-CsA (Ciclosporina per via inalatoria) n=11
Allocated to SOC (Standard of Care) n=10	Assegnati a SOC (standard di cura) n=10
Follow-Up	Follow-up
Met Primary endpoint (n=2)	Endpoint primario soddisfatto (n=2)
≥20% FEV ₁ decline (2)	≥20% diminuzione di FEV ₁ (2)
Met primary endpoint (n=5)	Endpoint primario soddisfatto (n=5)
≥20% FEV ₁ decline (3)	≥20% diminuzione di FEV ₁ (3)
Respiratory failure (1)	Insufficienza respiratoria (1)
Re-transplant (1)	Nuovo trapianto (1)
Analysis	Analisi
Analyzed by Intention to Treat (n=11)	Analizzati per intenzione al trattamento (n=11)
Analyzed by Intention to Treat (n=10)	Analizzati per intenzione al trattamento (n=10)
Figure 2	Figura 2
Kaplan-Meier Plot: Event-Free Survival Probability	Diagramma Kaplan-Meier: Probabilità di sopravvivenza libera da eventi
(Event = BOS progression, re-transplant, or death)	(Evento = progressione di BOS, nuovo trapianto o decesso)
Survival Probability	Probabilità di sopravvivenza
Censored	Censurati
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
Days from Randomization	Giorni dalla randomizzazione
Figure 3	Figura 3

Double Transplants Kaplan-Meier Plot: Event-Free Survival (Event = BOS progression, re-transplant, or death)	Diagramma Kaplan-Meier dei trapianti di doppio polmone: Sopravvivenza libera da eventi (Evento = progressione di BOS, nuovo trapianto o decesso)
Survival Probability	Probabilità di sopravvivenza
Censored	Censurati
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
Days from Randomization	Giorni dalla randomizzazione
Figure 4	Figura 4
Single Transplants Kaplan-Meier Plot: Event-Free Survival (Event = BOS progression, re-transplant, or death)	Diagramma Kaplan-Meier di trapianti di singolo polmone: Sopravvivenza libera da eventi (Evento = progressione di BOS, nuovo trapianto o decesso)
Survival Probability	Probabilità di sopravvivenza
Censored	Censurati
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
Days from Randomization	Giorni dalla randomizzazione
Figure 5	Figura 5
Kaplan-Meier Plot: Survival after Randomization (L-CsA vs. SOC) Product-Limit Survival Estimates	Diagramma Kaplan-Meier: Sopravvivenza dopo randomizzazione (L-CsA rispetto a SOC) Stime di sopravvivenza limite del prodotto
Survival Probability	Probabilità di sopravvivenza
Censored	Censurati
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
Days Since Randomization	Giorni dalla randomizzazione
Figure 6	Figura 6
Overall FEV1 trends by treatment group, adjusting for pre-randomization FEV1 trends	Tendenze complessive di FEV1 per gruppo di trattamento, regolazione per le tendenze di FEV1 pre-randomizzazione
Single and double lung transplants*	Trapianti di singolo e doppio polmone*
FEV1	FEV1
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
month-randomization	mese-randomizzazione
* For one SOC patient, an FEV1 of	* Per un paziente SOC, un FEV1 di

Handwritten signature

0 was imputed at the time the patient went on mechanical ventilation; this patient had no post-randomization PFT measurements	0 è stato imputato al momento in cui il paziente è passato a ventilazione meccanica; questo paziente non aveva misurazioni PFT post-randomizzazione
Figure 7	Figura 7
Overall FEV ₁ trends by treatment group, adjusting for pre-randomization FEV ₁ trends	Tendenze complessive di FEV ₁ per gruppo di trattamento, regolazione per le tendenze di FEV ₁ pre-randomizzazione
Double lung transplants	Trapianti di doppio polmone
FEV1	FEV1
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
month-randomization	mese-randomizzazione
Figure 8	Figura 8
Single lung transplants*	Trapianti di singolo polmone*
FEV1	FEV1
L-CsA	L-CsA
SoC	SoC
month-randomization	mese-randomizzazione
* For one SOC patient, an FEV ₁ of 0 was imputed at the time the patient went on mechanical ventilation; this patient had no post-randomization PFT measurements	* Per un paziente SOC, un FEV ₁ di 0 è stato imputato al momento in cui il paziente è passato a ventilazione meccanica; questo paziente non aveva misurazioni PFT post-randomizzazione

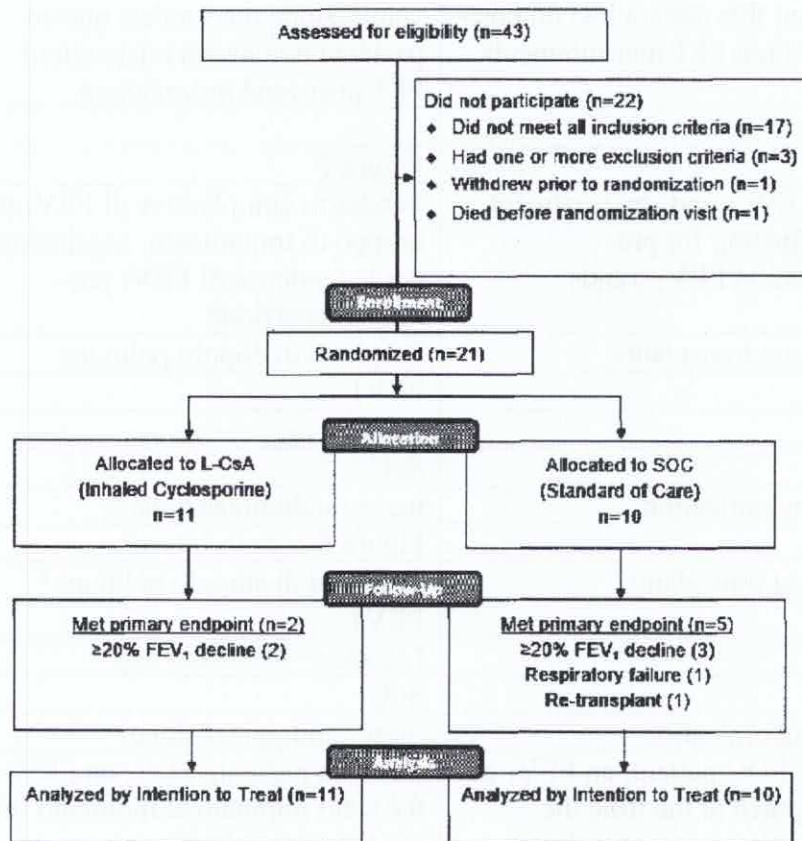


Fig. 1

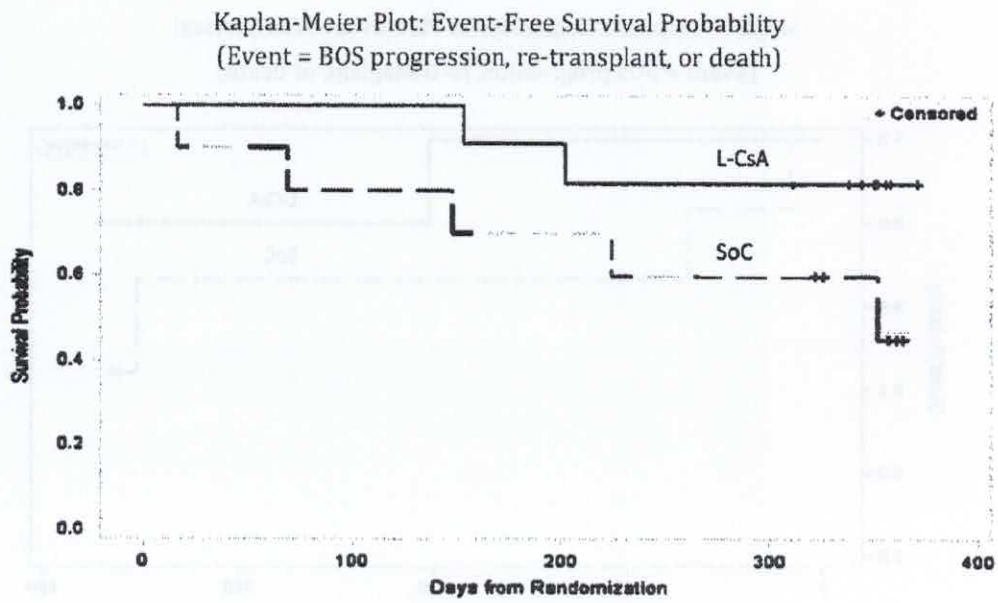


Fig. 2

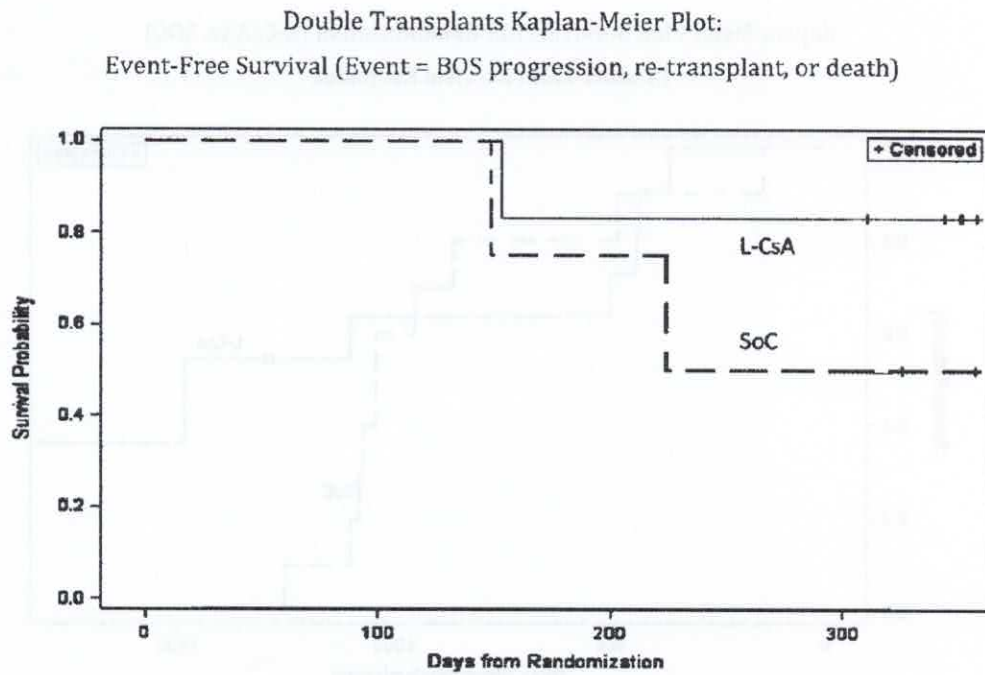


Fig. 3

Single Transplants Kaplan-Meier Plot: Event-Free Survival
 (Event = BOS progression, re-transplant, or death)

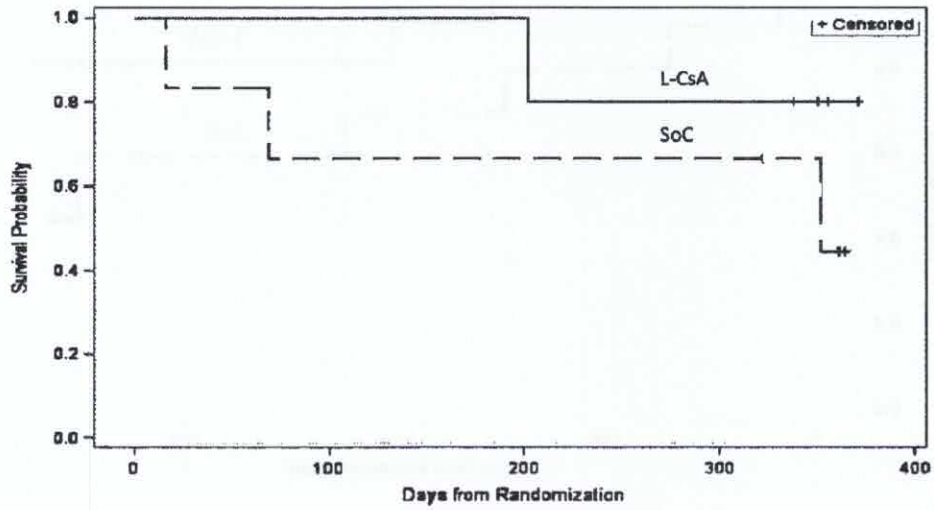


Fig. 4

Kaplan-Meier Plot: Survival after Randomization (L-CsA vs. SoC)
 Product-Limit Survival Estimates

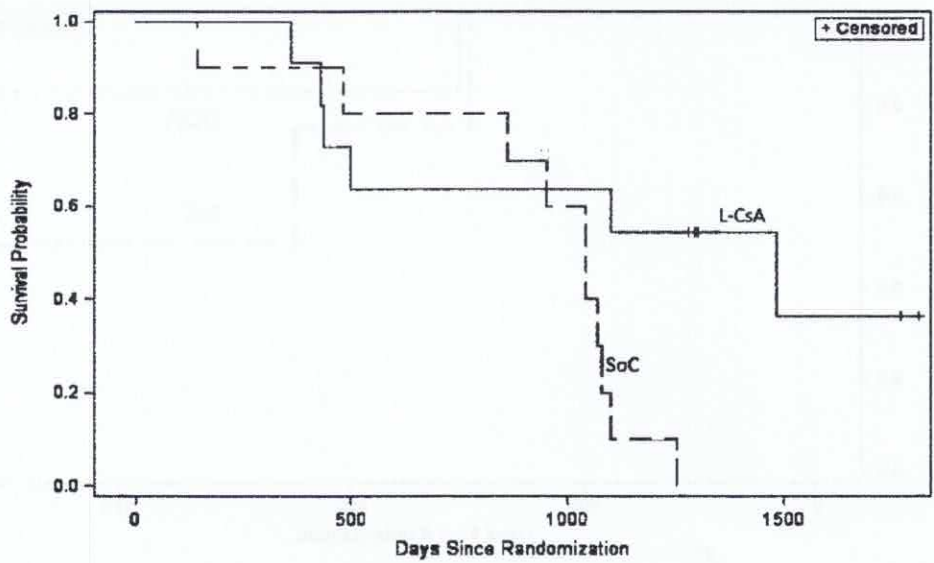
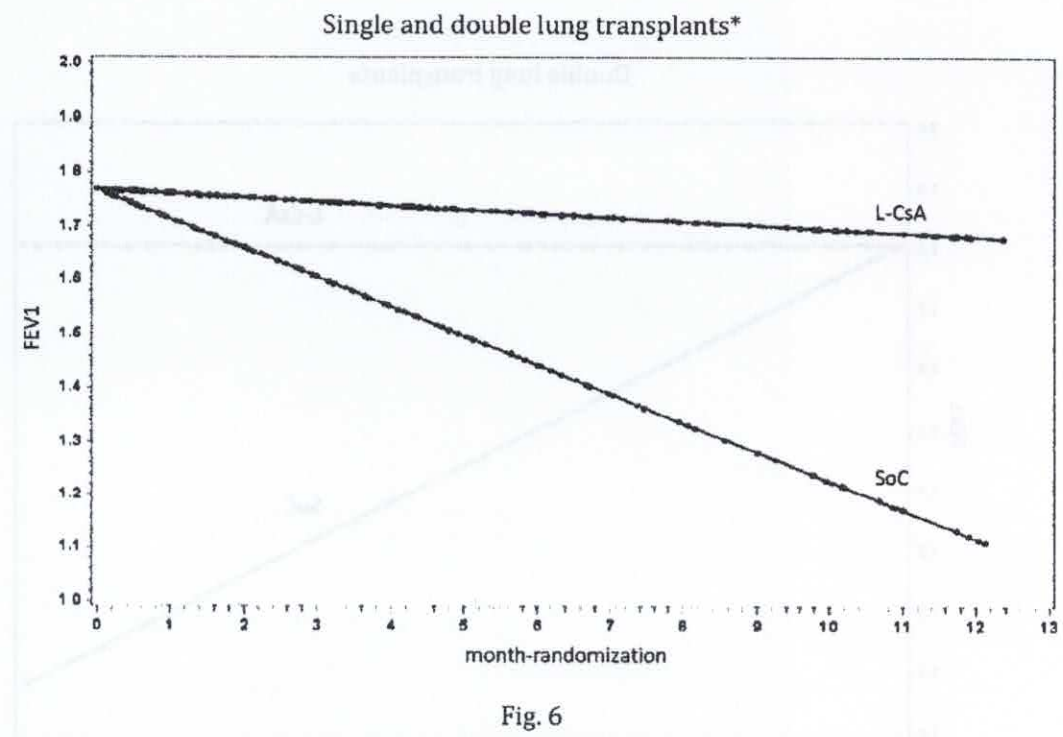


Fig. 5

Handwritten signature

Overall FEV₁ trends by treatment group, adjusting for pre-randomization FEV₁ trends



* For one SOC patient, an FEV₁ of 0 was imputed at the time the patient went on mechanical ventilation; this patient had no post-randomization PFT measurements

Overall FEV₁ trends by treatment group, adjusting for pre-randomization FEV₁ trends

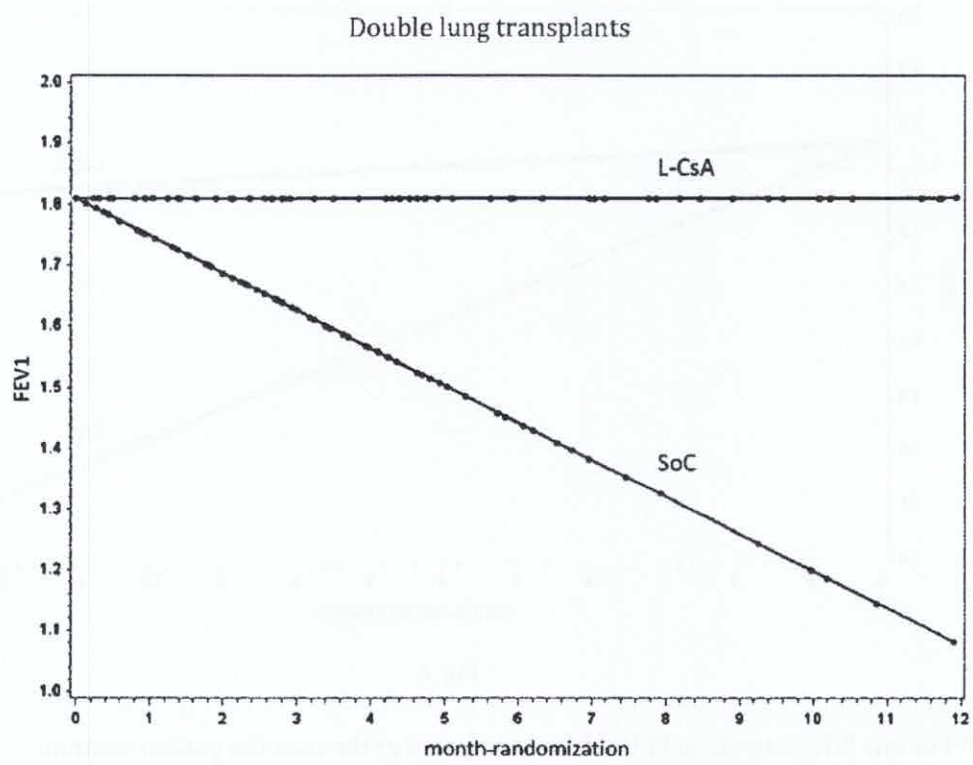


Fig. 7

APL

Single lung transplants*

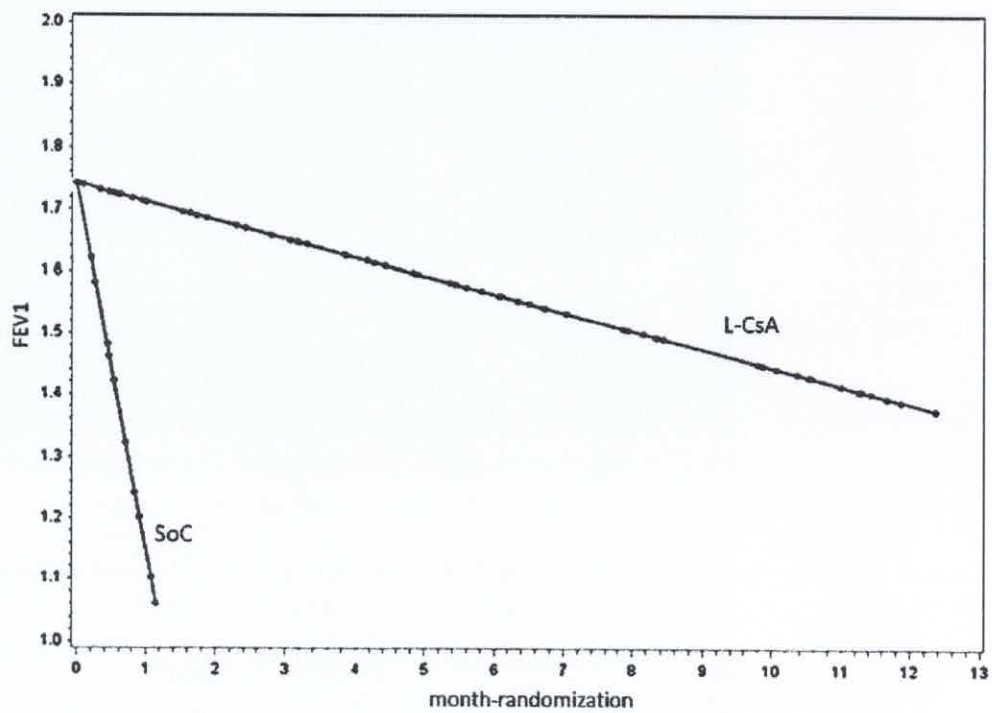


Fig. 8

* For one SOC patient, an FEV₁ of 0 was imputed at the time the patient went on mechanical ventilation; this patient had no post-randomization PFT measurements