

2018/ Relazione annuale



www.ecfs.eu/ctn
ecfs-ctn@uzleuven.be
Tel : +32-479 983839

Contenuti

Messaggio del Direttore esecutivo del CTN	3
Sperimentazioni cliniche e CTN	8
Cosa sono gli studi clinici?	
In che modo una rete europea ottimizza la ricerca?	
Quando è stato fondato lo ECFS-CTN?	
Struttura e governance del CTN	10
Quali siti sono coinvolti e perché?	
Come lavora il CTN?	
Finanziamento	12
Attività del CTN	14
Revisione dei protocolli di ricerca	
Standardizzazione delle procedure e delle misure di esito nelle sperimentazioni cliniche	
Qualità e formazione	
Studi di fattibilità	
Consulenza di esperti alle autorità di regolamentazione	
Monitoraggio della sicurezza negli studi clinici	
Promozione di nuove ricerche	
Sperimentazioni cliniche attive nello ECFS-CTN nel 2018	22
Progetti di ricerca europei	24
COMBATTERE LA FC IN MODO EFFICACE	26
Relazione finanziaria 2018	30
Appendice - Studi supportati da ECFS-CTN	32



Messaggio dal CTN

Direttore esecutivo



Silke van Koningsbruggen-Rietschel
Direttore ECFS-CTN

Tradotto con www.DeepL.com/Translator (versione gratuita)

Cari amici,

Siamo lieti di condividere con voi il rapporto annuale 2018 della European Cystic Fibrosis Society - Clinical Trial Network (ECFS-CTN).

Questo rapporto vi offre una panoramica del nostro lavoro nel 2018 che include informazioni generali sul CTN, le attività all'interno della rete, un elenco di studi clinici, una descrizione dei vari progetti di ricerca europei, nonché uno schema del programma HIT-CF - solo per citare gli argomenti più importanti.

Questo rapporto annuale è il risultato di un'eccellente collaborazione con i pazienti e le organizzazioni di pazienti che hanno fornito le loro idee molto apprezzate. Le varie citazioni dei pazienti

sottolineano l'importante lavoro svolto all'interno del CTN. Grazie a tutti voi per il vostro grande impegno.

La nostra missione all'interno del CTN è "intensificare la ricerca clinica nel campo della FC e portare nuovi farmaci ai pazienti il più rapidamente possibile". Tutti noi abbiamo lavorato molto duramente nel 2018 e abbiamo compiuto ulteriori pietre miliari della nostra missione: abbiamo intensificato la ricerca clinica nella FC e abbiamo portato ulteriori nuovi farmaci ai nostri pazienti!

Il 2018 è stato un anno molto impegnativo per l'ECFS-CTN: 31 studi sono stati eseguiti nella nostra rete che comprende 43 siti in 15 Paesi. La maggior parte degli studi sono stati studi di Fase III che riflettono i progressi che abbiamo fatto negli ultimi anni nel portare avanti i farmaci; abbiamo anche sperimentato un numero crescente di studi di Fase I e studi di Fase II più complessi. Anche il numero di studi pediatrici e di studi combinati adulti/pediatrici ha mostrato un aumento sostanziale, indicando i progressi che stiamo facendo nel portare le terapie ai nostri pazienti più giovani. Sono stati condotti 11 studi di fattibilità con un tasso di risposta quasi perfetto da parte di tutti i siti!

Nel prossimo futuro, l'imminente elevato numero di studi clinici richiederà la nostra capacità di fare rete per sviluppare ulteriormente nuove terapie per tutti i nostri pazienti: tra

cui modulatori CFTR con maggiore efficacia, terapie geniche e mRNA, agenti di lettura, oligonucleotidi antisense (ASO), ENaC-bloccanti, farmaci antinfiammatori, antibiotici, agenti perturbatori del biofilm, ecc.

Per gestire queste sfide future la nostra rete si espanderà ulteriormente nel 2020: stiamo accogliendo 15 nuovi siti di alta qualità. Nel prossimo futuro il CTN rappresenterà 58 siti in 17 paesi che si occuperanno di 21500 pazienti.

Siamo grati alle seguenti organizzazioni per aver finanziato il nostro lavoro nel 2018: la ECFS, la US Cystic Fibrosis Foundation (CFF), così come le organizzazioni europee di pazienti di Francia, Regno Unito, Italia, Belgio, Paesi Bassi, Svizzera, Lussemburgo e Germania.

La gestione di dati complessi e lo sviluppo di questo eccellente rapporto richiede un tempo

"potenziare la ricerca clinica nel campo della FC e portare nuovi farmaci ai pazienti"

considerevole. Vogliamo tutti ringraziare Fiona Dunlevy - responsabile della qualità del CTN - per il suo brillante lavoro all'interno della nostra rete.

Vogliamo anche esprimere il nostro ringraziamento a Kate Hayes, coordinatrice del Comitato di Standardizzazione, per il suo grande impegno e l'eccellente contributo.

La nostra rete non avrebbe potuto raggiungere l'attuale livello di successo senza un team molto forte. Vorrei anche ringraziare il team di coordinamento Veerle Buldeel, Anne Verbrugge e Katia Reeber per il loro eccellente lavoro, nonché i membri del nostro Comitato esecutivo Damian Downey, Lieven Dupont, Dorota Sands, Nick Simmonds, Nadine Dufeu e Paola de Carli per il loro incrollabile sostegno e la loro consulenza.

Manteniamo questa buona strada e questo eccellente lavoro di squadra per sviluppare nuove terapie per tutti i nostri pazienti, indipendentemente dal genotipo e dall'età!

Vi preghiamo di darci il vostro feedback su questo rapporto e di contattarci se avete qualche elemento che vorreste includere nei futuri rapporti annuali.

Sinceramente vostro,



Silke van Koningsbruggen-Rietschel
Direttore ECFS-CTN

**SCARICA la tua versione personale
in PDF**

www.ecfs.eu/ctn



“Quando ho deciso di partecipare per la prima volta al processo di revisione del protocollo, ho pensato che forse questo sarebbe stato solo un controllo per verificare che le cose ovvie fossero state affrontate. Passando in rassegna il primo protocollo mi sono reso conto che è **UTILE per un paziente fornire commenti, perché ciò che è ovvio per un paziente non è necessariamente ovvio per chi scrive il protocollo. Ad esempio, il tempo necessario per eseguire un controllo di routine durante lo studio e il conseguente impatto sulla qualità della vita. Ci sono molti aspetti di cui ci si rende conto che sono importanti quando si passa a revisionare un protocollo di studio, diversamente da quanto si potrebbe pensare. Sono contento di essere entrato nella rete per la revisione dei protocolli di ricerca e spero di aver fornito un utile contributo a questo processo.”**

Roberto, persona con la FC dall'Italia

**Un progetto della
SOCIETÀ EUROPEA DI
FIBROSI CISTICA**

2018 IL NOSTRO ANNO IN NUMERI

HIT-CF-EUROPE
Iniziato progetto finanziato dall'UE



Abbiamo aiutato a **CREARE**

Formazione alla sperimentazione clinica per i pediatri



Il lavoro continua
sul

PROMS

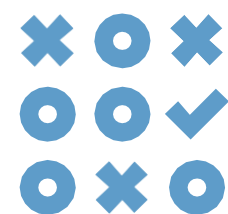
Progetto "Patient reported outcome measures"

362 PAZIENTI

Appena arruolati negli studi



Controlli di fat-
tibilità per
11 studi



Nuova ricerca
personale
finanziato in
19
siti

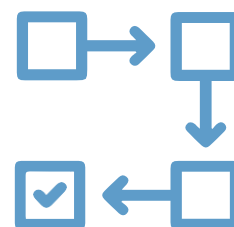


3



EU

Progetti in corso



20

 protocolli

31 studi supportati

Ripristinare la funzione CFTR (23)

Antibiotici / Antinfiammatori (4)

Clearance mucociliare (3)

Esercizio fisico (1)

da 10 aziende,
revisionati da persone
con FC, dalle loro
famiglie, da medici,
coordinatori di ricerca ed
esperti di statistica

Sperimentazioni cliniche e CTN

Come funzionano ?

Cosa sono gli studi clinici?

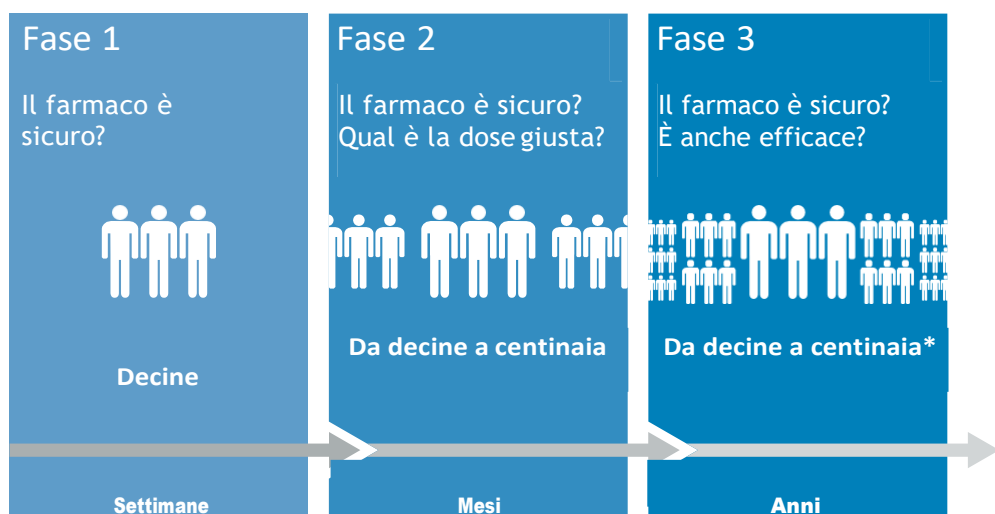
Dove posso trovare ulteriori informazioni sui test clinici?

Date un'occhiata a questo opuscolo del CF Trust nel Regno Unito: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/get-involved/clinical-trials/taking-part-in-clinical-trials>

Chiedete informazioni nella vostra lingua alla vostra organizzazione nazionale dei pazienti.

Negli studi clinici, le persone sane e/o i pazienti assumono un nuovo farmaco per aiutare i ricercatori a valutare se il farmaco è sicuro ed efficace nel trattamento della malattia in questione.

Tutti i farmaci, compresi quelli per la FC, sono testati in diversi studi clinici dalla fase 1 alla fase 3. Una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio, i test di sicurezza nel "mondo reale" continuano nella fase 4. Lavoriamo con il Registro dei pazienti ECFS per gli studi di Fase 4.



*Con il miglioramento delle modalità di conduzione degli studi sulle malattie rare, sono necessari meno pazienti per testare il farmaco

ECFS-CTN

La nostra missione

In che modo una rete europea ottimizza la ricerca?

L'obiettivo dell'ECFS-CTN è di intensificare la ricerca clinica nel campo della FC e di portare nuovi farmaci ai pazienti il più rapidamente possibile.



Aumenta la cooperazione tra l'intera comunità della FC (pazienti, organizzazioni di pazienti, industria farmaceutica e ricercatori)



Condivide le competenze tra i paesi per standardizzare le procedure e le misure di esito impiegate nella ricerca



Dà una voce più forte ai centri di cura membri in caso di problemi con gli studi clinici



Incoraggia la ricerca di alta qualità attraverso la formazione del personale e il monitoraggio della qualità dei centri

Quando è stato fondato ECFS-CTN?

ECFS-CTN è stato fondato nel 2008 da ECFS ed EuroCareCF, un progetto finanziato dall'UE. La Cystic Fibrosis Foundation (CFF) negli USA aveva già creato con successo una rete di sperimentazione clinica (CFF-Therapeutic Drug Development Network (CFF-TDN) e ci ha dato un aiuto importante nella definizione delle procedure.



Struttura e governance del CTN

L'organizzazione

Quali siti sono coinvolti e perché?

E se la mia città non fosse sulla mappa? Posso ancora partecipare agli studi?

Chiedete al vostro team di cura per la FC in merito agli studi clinici che si stanno svolgendo nella vostra zona

Ci sono 43 siti (Centri di cura) membri del CTN in 15 paesi in Europa. I siti membri hanno un buon curriculum di studi clinici, personale altamente qualificato e buone infrastrutture. Controllate la mappa nella pagina successiva per vedere quali siti sono coinvolti.

Abbiamo lanciato un bando per l'adesione di nuovi siti membri al CTN nella primavera del 2018 e abbiamo ricevuto 22 candidature da 16 Paesi. I candidati sono stati valutati da un gruppo di esperti interni ed esterni. I nuovi siti membri saranno annunciati nel 2019 e diventeranno membri attivi nel 2020.

Come funziona il CTN?

ECFS-CTN è un progetto ECFS ed è gestito da:

- **il Comitato Esecutivo (sei medici di diversi paesi e un rappresentante dell'organizzazione dei pazienti) che si riunisce in teleconferenza due volte al mese. I suoi membri sviluppano le politiche di rete, indirizzano le azioni ai diversi comitati e approvano le sperimentazioni cliniche da aggiungere al portfolio del CTN in seguito alla revisione del protocollo**
- **il Comitato Direttivo (Steerco) è composto da un medico per ogni sito membro, un rappresentante di ciascuna delle organizzazioni di pazienti finanziatrici, membri del comitato esecutivo e personale del CTN. I membri dello Steerco si incontrano di persona due volte l'anno per discutere le attività del CTN, le strategie e le sfide comuni.**

Il Centro di coordinamento del CTN ha cinque membri dello staff che organizzano le attività quotidiane del CTN e supportano i vari comitati nello svolgimento dei loro compiti.



I nostri siti



Finanziamento

Mantenere l'indipendenza

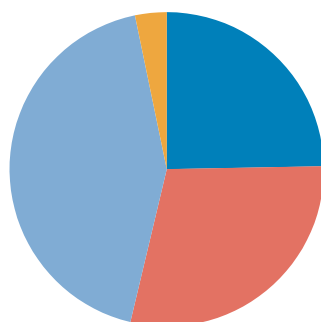
L'ECFS-CTN è finanziato da sovvenzioni e dal pagamento di contributi per servizi scientifici a carico delle aziende farmaceutiche.

L'ECFS-CTN aiuta le aziende farmaceutiche a migliorare la progettazione degli studi clinici. È importante non dipendere finanziariamente dalle aziende farmaceutiche, in modo da non avere conflitti d'interesse nel fornire consulenza scientifica sugli studi clinici. Per questo motivo limitiamo i nostri guadagni derivanti dai servizi alle aziende farmaceutiche e contiamo sul generoso sostegno dell'ECFS e delle organizzazioni dei pazienti per colmare il deficit.

ECFS-CTN è grata alle seguenti organizzazioni per aver finanziato il nostro lavoro nel 2018: ECFS, CFF e organizzazioni europee di pazienti (da Francia, Germania, Regno Unito, Italia, Belgio, Paesi Bassi, Lussemburgo e Svizzera).

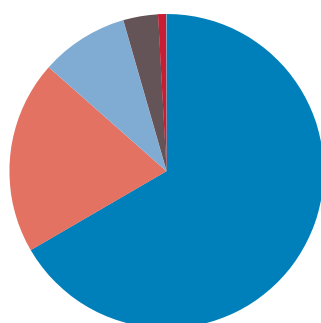
Il nostro rapporto finanziario 2018 è riportato alla fine di questo documento.

Introiti



- Supporto ECFS
- Associazioni nazionali di FC
- Servizi alle aziende
- Altri ricavi

Costi



- Risorse umane
- IT
- Organizzazione di riunioni e viaggi
- Formazione
- Materiale editoriale

“Se un giorno il farmaco arriverà ai pazienti, sarò felice di dirvi che grazie a me avete questo farmaco. Ho l'impressione che, da qualche anno, i pazienti vedano arrivare nuovi farmaci e dicano: “E io, e la mia mutazione? Così vanno in cerca di studi. Qualche anno fa non era affatto così, i pazienti aspettavano l'arrivo di un nuovo farmaco. Ma ora, maggiormente, sono i pazienti che cercano attivamente le informazioni. Al momento sono molto interessati alle sperimentazioni cliniche: sanno che le cose si stanno muovendo e vogliono partecipare.”

Audrey, persona con FC dalla Francia

Attività del CTN

Cosa facciamo

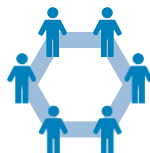
Revisione del protocollo

Il nostro sistema di revisione del protocollo dà voce ai pazienti nella definizione dell'agenda della ricerca e fa in modo che gli studi tengano conto dell'esperienza del paziente.

Uno studio clinico dovrebbe rispondere a una domanda scientifica (ad esempio, il farmaco è sicuro ed efficace?), dovrebbe essere ben pianificato in modo che il personale ospedaliero possa lavorare in modo efficiente, e dovrebbe interessarsi solo a ciò che è importante per i pazienti.



Il protocollo è il “manuale” di uno studio clinico e descrive in dettaglio come il farmaco sarà testato, in quale modo saranno coinvolti i pazienti e come saranno analizzati i dati. L'azienda farmaceutica che sviluppa il farmaco è responsabile della progettazione dello studio clinico e della stesura del protocollo.



Progettare un buon trial clinico è un gioco di squadra e ha bisogno del contributo di tutti i principali attori coinvolti - cioè di medici, ricercatori, statistici e, naturalmente, persone con FC e le loro famiglie.

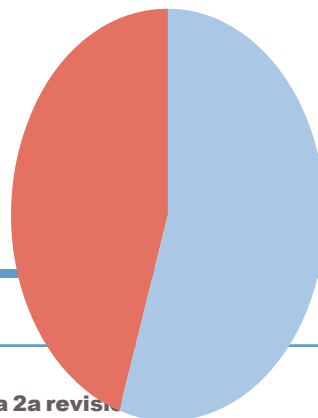
Nel 2018 abbiamo ultimato la revisione di 20 protocolli di 10 diverse aziende. L'ECFS-CTN ha chiesto chiarimenti o modifiche per nove protocolli prima dell'approvazione, e tutti i 20 protocolli sono stati infine approvati.

Quando un protocollo viene revisionato e approvato, lo comunichiamo a tutti i Centri del ECFS-CTN.



11 approvati direttamente

9 approvati dopo la 2a revisione



Allo ECFS-CTN coordiniamo la revisione dei nuovi protocolli di sperimentazione clinica da parte di gruppi di esperti formati da medici FC, coordinatori di ricerca, ricercatori universitari e persone con FC e le loro famiglie.

Verificano che il quesito posto nella ricerca sia valido, che il piano di lavoro sia ben congegnato e che le richieste di partecipazione alla sperimentazione siano ragionevoli per i pazienti.

L'ECFS-CTN incoraggia fortemente gli sponsor ad aggiornare il protocollo sulla base dei consigli forniti dopo la revisione.



Gli studi clinici nella FC spesso includono pazienti in diverse città, paesi e persino continenti. Per gli studi pianificati in Europa e negli Stati Uniti, a volte viene eseguita una revisione congiunta del protocollo “globale” con le nostre controparti americane nel CFF-TDN.

Attività del CTN

Il nostro lavoro

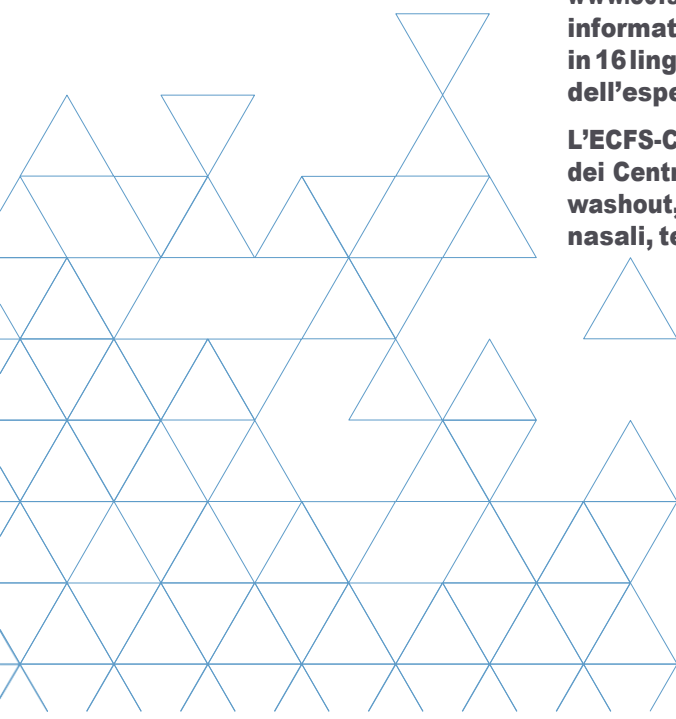
Standardizzazione delle procedure e delle misure di esito degli studi clinici

Nella ricerca, è importante che tutti noi lavoriamo allo stesso modo, in modo che i risultati degli studi clinici siano affidabili e che possiamo confrontare i risultati di diversi studi clinici.

L'ECFS-CTN riunisce esperti provenienti da tutta Europa per concordare il modo migliore per eseguire test clinici e misurazioni negli studi clinici. Lavoriamo anche insieme ai nostri colleghi americani e canadesi in alcuni progetti.

Il Comitato di Standardizzazione ECFS-CTN ha prodotto 37 procedure operative standardizzate e 10 pubblicazioni su riviste scientifiche peer-reviewed, tra cui una pubblicazione del 2018 su JoVE - una rivista in formato video - per accompagnare il manoscritto per spiegare il Nasal Potential Difference Test spesso utilizzato negli studi clinici (vedi www.ecfs.eu/ctn/publications). Abbiamo anche prodotto un opuscolo informativo per i pazienti ed i loro familiari sul test del sudore (disponibile in 16 lingue) e un opuscolo di consulenza pediatrica per l'esecuzione dell'espettorato indotto (disponibile in 4 lingue).

L'ECFS-CTN supporta anche la formazione e la certificazione del personale dei Centri per le seguenti misurazioni per gli studi clinici: multiple breath washout, TAC toracica controllata con spirometro, test dei potenziali nasali, test del sudore e misurazione della corrente intestinale.





Misure di esito riportate dai pazienti

Aggiornamento 2018

Nel 2017, ECFS-CTN ha avviato un progetto per sviluppare misure di outcome riportate dai pazienti (PROM), in collaborazione con le organizzazioni di pazienti.

I PROM riguardano questioni che interessano i pazienti e i dati possono spesso essere raccolti tramite questionari autogestiti. Questi sono di particolare importanza in quanto forniscono importanti informazioni sulla vita quotidiana riferite dai pazienti che non possono essere studiate con le misure abituali. Ciò può includere misure sulla qualità della vita, come la resilienza dei pazienti, le strategie di gestione e la percezione del loro futuro e della loro malattia. Negli studi clinici possono fornire un modo affidabile per ottenere la prospettiva dei pazienti riguardo ai benefici e ai limiti di un trattamento specifico.

L'ECFS-CTN ha intervistato oltre 120 pazienti francesi e svedesi per valutare il loro punto di vista sul Questionario sulla Fibrosi Cistica. I pazienti hanno dichiarato di volere ulteriori domande sul peso delle cure, sull'impatto sulla vita sociale e sul tempo libero, sull'accettazione della FC da parte dei pari, sull'umore e sulla qualità del sonno, sulla pianificazione familiare e sull'impatto della malattia sulla vita familiare. Questo è stato presentato alla Conferenza annuale ECFS 2018 a Belgrado come poster e presentazione.

Nel 2018, ECFS-CTN ha lavorato con i nostri partner dell'organizzazione dei pazienti attraverso CF Europe per esplorare le priorità dei pazienti e per approfondire le questioni identificate dai pazienti. Per fare questo, abbiamo formato un Patient Advisory Group, composto da pazienti, familiari e rappresentanti sia dell'ECFS-CTN che di CF Europe. Durante le conference call mensili, vengono valutati i questionari sulla qualità della vita esistenti e vengono discusse le proposte di miglioramento. Questo approccio pratico dovrebbe portare a raccomandazioni su come valutare i risultati riferiti dai pazienti, prima negli studi clinici ed eventualmente anche durante le visite cliniche di routine.



Siamo sempre alla ricerca di pazienti e famigliari entusiasti e motivati che ci aiutino a guidare la nostra ricerca. Se siete interessati a partecipare a questo progetto centrato sul paziente, contattate Kate Hayes, uno dei nostri collaboratori del CTN (k.hayes@qub.ac.uk)

Attività del CTN

Il nostro lavoro

Qualità e formazione

Monitoriamo i Centri che partecipano agli studi clinici approvati dall'ECFS-CTN per verificare che gli studi siano impostati ed eseguiti in modo efficiente. Forniamo feedback ai siti durante tutto l'anno e discutiamo della qualità e della performance del Centro durante il nostro incontro semestrale dei ricercatori del centro.



Il comitato di formazione ECFS-CTN organizza una giornata di formazione annuale per i coordinatori di ricerca e i ricercatori



”Come paziente revisiono i progetti di ricerca soprattutto perché contribuiscono a migliorare le terapie e a trovare una cura per la fibrosi cistica. Non importa quale sia la mia condizione, la mia mente funziona bene e ciò che è in mio potere fare lo faccio volentieri. Sono lieto di sapere che la mia opinione è apprezzata. Oltre a ciò, completa la mia formazione come studente di master di ricerca. Imparo dalle basi accademiche che costruiscono le proposte, e cerco di capire la biochimica. Infine, è bello essere informati sullo sviluppo di nuovi farmaci o trattamenti.”

Martine, persona con FC dai Paesi Bassi

Attività del CTN

Il nostro lavoro

Studi di fattibilità

Dopo che un protocollo è stato approvato per l'esecuzione in ECFS-CTN, aiutiamo l'azienda farmaceutica a identificare i siti (Centri di cura) appropriati per partecipare alla sperimentazione.

Il protocollo di sperimentazione clinica include una checklist su quali pazienti arruolare.

L'ECFS-CTN aiuta poi le aziende farmaceutiche a contattare i siti per vedere se possono partecipare agli studi clinici. Incoraggiamo le aziende a contattare tutti i siti idonei e a dare a tutti i siti la possibilità di partecipare.

Nel 2018 abbiamo coordinato 11 verifiche di fattibilità per 7 sponsor.

Esempio

Uno studio clinico deve arruolare ragazze e ragazzi affetti da FC di 11-17 anni con la mutazione G551D. I siti devono essere addestrati a fare una misurazione chiamata multiple breath (chiamata anche LCI).

Selezioniamo i siti che soddisfano alcuni di questi criteri e incoraggiamo lo sponsor ad avvicinarsi a tutti i siti selezionati.

Inviando un questionario ai siti che controllano attentamente i criteri e ci dicono se vogliono partecipare.

Attività del CTN

Il nostro lavoro

Consulenza di esperti alle autorità regolatorie

I membri dell'ECFS-CTN forniscono consulenza specialistica alle agenzie di regolamentazione sui tipi di studi clinici necessari per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci per adulti e bambini affetti da FC.

Controllo della sicurezza negli studi clinici

In alcuni studi clinici, i dati vengono condivisi con un comitato esterno che controlla in modo indipendente i dati mentre lo studio è in corso. Se notano problemi di sicurezza, questo comitato può interrompere la sperimentazione. Le aziende possono utilizzare il "comitato di controllo della sicurezza dei dati" affiliato all'ECFS-CTN, con sede a Lione, Francia.

Aumento della capacità di ricerca

Un'indagine del 2016 sui siti ECFS-CTN ha rilevato che la mancanza di personale dedicato alla ricerca è stata una delle principali barriere alla partecipazione agli studi clinici. La CFF si è generosamente offerta di finanziare in parte il personale di ricerca aggiuntivo presso i siti qualificati. In totale, 19 siti ECFS-CTN hanno ricevuto finanziamenti per l'assunzione di personale di ricerca.

Siamo molto grati alla CFF per aver sostenuto la capacità di ricerca in Europa, nello spirito di una visione condivisa tesa a portare nuove terapie per la FC ai pazienti. I finanziamenti sono continuati nel 2018 e abbiamo fatto un sondaggio presso i siti per vedere quale impatto hanno avuto i finanziamenti. Ecco alcuni dei feedback:

"Grazie al nuovo collaboratore il nostro sito può ora partecipare ad una fase di studio iniziale che include il pernottamento".

"È più facile partecipare a molti studi simultanei".

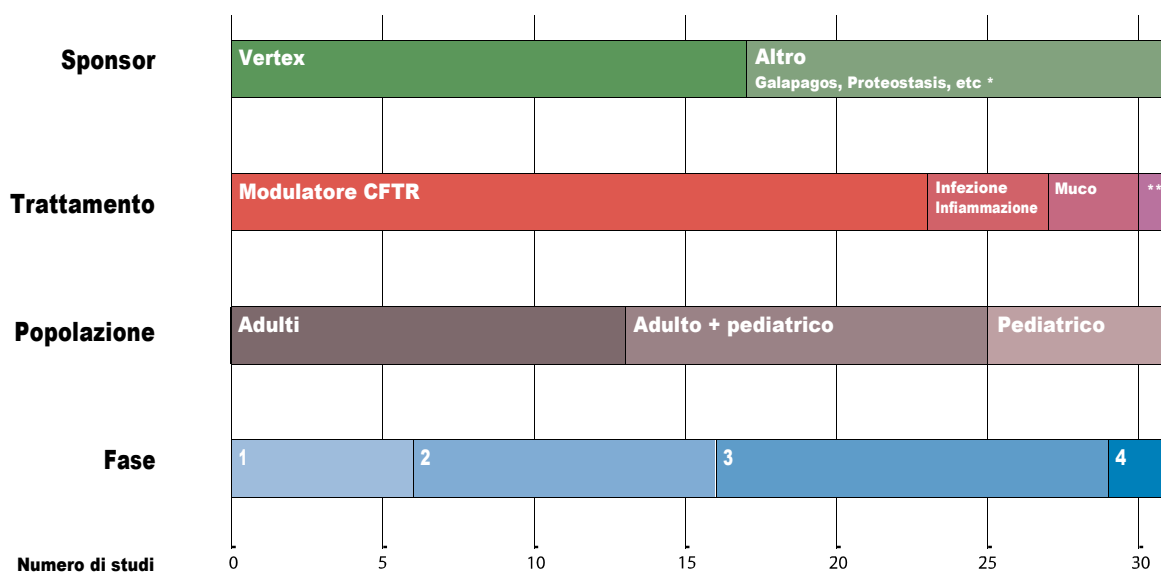
Sperimentazioni cliniche attive

in ECFS-CTN nel 2018

Nel 2018, ci sono stati 31 studi attivi in siti ECFS-CTN.

C'è stato un buon mix di studi in fase iniziale e in fase avanzata, con un maggior numero di studi aperti ai pazienti pediatrici rispetto al 2017. In totale 362 pazienti sono stati arruolati di recente in studi clinici nel 2018.

L'elenco completo degli studi che abbiamo sostenuto è riportato nell'Appendice (p32).



(*) : Novartis, Corbus, Flatley, Spyryx, Celtaxsys, Wurzburg Uni. Hospital, Brest Uni. Hospital, Bristol NHS/Uni, UMC Erasmus sponsorizzato 1 studio ciascuno

(**) : Programma di condizionamento

Trovate i dettagli di tutte le prove che supportiamo (e i risultati) presso:
www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials

“Come persona affetta da fibrosi cistica nata negli anni cinquanta del secolo scorso, quando non c'erano né conoscenze sulla fibrosi cistica né trattamenti basati sull'evidenza, sono affascinato dalla velocità con cui si sviluppa la qualità del processo nella ricerca sulla fibrosi cistica, con l'obiettivo di condurre studi clinici approvati esclusivamente di qualità. Apprezzo molto il fatto che il punto di vista dei pazienti sulle sperimentazioni sia parte integrante di questo sistema. A mio parere, il processo di revisione dei pazienti è ben organizzato. C'è sempre la possibilità di contattare gli esperti scientifici in caso di domande. La formazione ricevuta all'inizio ha fornito preziose informazioni sulla conduzione degli studi clinici ed è stata una buona preparazione, per i pazienti, per imparare a eseguire una revisione. È emozionante sperimentare come funzionano gli studi clinici ed essere in grado di contribuire attivamente a una buona progettazione dello studio.”

Birgit, persona con CF dalla Germania

Progetti di ricerca europei

ECFS-CTN è partner in diversi progetti UE in corso



La Commissione Europea (tramite H2020) sta finanziando uno studio clinico sul farmaco orfano OligoG CF-5/20 nella FC.

Nella prima metà del 2018, il CTN ha rivisto il protocollo della sperimentazione clinica e ne ha valutato la fattibilità per aiutare a trovare i centri per la FC che partecipassero alla sperimentazione.

Durante la conferenza ECFS di giugno a Belgrado, in Serbia, si è tenuto un incontro del consorzio per pianificare la logistica della sperimentazione. L'inizio della sperimentazione clinica è previsto per l'autunno 2019.



Rete di collaborazione per le sperimentazioni cliniche europee per i bambini

c4c costruendo una rete europea per gli studi clinici pediatrici (in tutte le malattie, non solo nella FC) per facilitare l'introduzione di farmaci nuovi e più sicuri per i bambini.

Il nostro ruolo in questo vasto progetto è nel pacchetto di lavoro sull'educazione. Abbiamo condotto un'indagine presso i centri di sperimentazione clinica pediatrica in tutta Europa sulle loro esigenze di formazione in materia di sperimentazione clinica pediatrica e abbiamo contribuito alla revisione di alcuni materiali di formazione per la sperimentazione clinica generale per adattarli alle sperimentazioni pediatriche.

Abbiamo anche esaminato una proposta di sperimentazione che indagherà il trattamento dell'aspergillo nei bambini affetti da fibrosi cistica ed eseguito un controllo di fattibilità. Questo studio (cASPerCF) è stato selezionato da c4c come parte del suo portafoglio di ricerca e sarà eseguito all'interno della nuova infrastruttura c4c.

<https://www.imi.europa.eu/>

<https://conect4children.org/>



Progetti di ricerca europei

ECFS-CTN è partner in diversi progetti UE in corso



Rete di riferimento europea ERN-LUNG

Abbiamo tenuto un webinar rivolto ai membri di ERN-Lung nel novembre 2018, per condividere la nostra esperienza nella creazione e nella gestione con successo di una rete di test clinici. Cinque membri del CTN hanno presentato a questo webinar, con un ottimo feedback ricevuto.

Potete guardare il webinar qui:

<https://cloud.ern-lung.eu/index.php/s/TgCohGyVvz3kHFJ>



La Commissione Europea (tramite H2020) ha finanziato 2 studi clinici su eluforsen, che ha come obiettivo l'RNA (un intermediario tra DNA e proteine)

Il CTN ha rivisto i protocolli per queste prove. Il progetto si è concluso ufficialmente nel 2018 e i risultati sono disponibili per le due prove ([https:// www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials](https://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials)).

Leggete i risultati a p52 della rivista a questo link:

<https://impact.pub/june2018digitaledition/>



Il progetto HIT-CF-Europe è iniziato nel 2018. I test di laboratorio su tessuti di pazienti con mutazioni rare mirano ad abbinare i pazienti alla medicina migliore per loro.

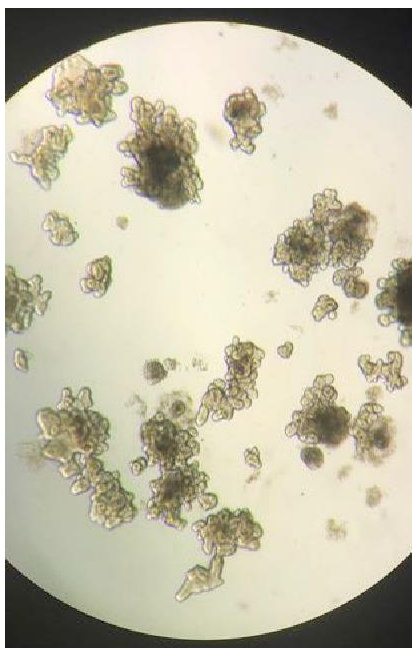
Il nostro ruolo è quello di rivedere il protocollo, coordinare la fattibilità e aiutare la diffusione.

Colpire la FC nel suo punto debole



Rare forme di FC sono state trascurate dai programmi di sviluppo di farmaci, senza farmaci modulatori di CFTR all'orizzonte per un massimo del 10% delle persone affette da FC. Il consorzio HIT-CF vuole colmare questa lacuna. Non producendo nuovi farmaci, ma controllando se i farmaci esistenti funzionano per le mutazioni rare della FC - prima con lo screening dei tessuti dei pazienti in laboratorio, poi in studi clinici personalizzati basati sui risultati di laboratorio.





Organoidi FC al microscopio
dopo sette giorni di
coltura in laboratorio

Annelotte Vonk abbassa le luci, avvicina la sua sedia al microscopio e allinea il piatto sotto la lente. Da quando il corriere ha consegnato il tessuto della biopsia rettale al suo laboratorio di Utrecht, Annelotte ha classificato le cellule staminali nel tessuto per farle crescere in mini-repliche dell'intestino con lo stesso raro tipo di FC del paziente che ha eseguito la biopsia rettale. Questi "organoidi" potrebbero essere la chiave per trovare un farmaco che tratti la rara forma di FC di questo paziente. La mattina precedente, Annelotte aveva prelevato una minuscola dose di un farmaco sperimentale per la FC sugli organuli. Ora è pronta a vedere se il farmaco è riuscito a correggere la proteina CFTR difettosa. Con una mano ferma, versa poche gocce di un agente per stimolare gli organoidi. "Diciamo al microscopio di scattare una foto ogni 10 minuti e lo facciamo per un'ora", dice Annelotte, "poi si ha un mini-video di ciò che accade agli organoidi in quell'ora".

Organoidi - il primo successo

I ricercatori hanno identificato oltre 2000 mutazioni che causano la FC, ma finora lo sviluppo di farmaci si è concentrato solo sulle mutazioni più comuni, come la $\Delta F508$.

Circa il 10% dei pazienti ha mutazioni così rare che a volte sono condivise solo da uno o due altri pazienti in tutto il mondo.

Poche aziende farmaceutiche hanno le risorse o la motivazione economica per sviluppare farmaci specifici per questi pazienti.

Nel 2015, il team di FC di Utrecht, Paesi Bassi, che curava un adolescente molto malato con una forma ultra rara di FC, stava esaurendo le opzioni terapeutiche. Utilizzando una tecnologia organolettica di recente sviluppo, hanno dimostrato che un farmaco per la FC recentemente autorizzato ha attivato con successo gli organuli intestinali cresciuti dalla biopsia rettale del ragazzo. Il farmaco si è dimostrato altrettanto efficace nella vita reale, e la compagnia di assicurazione olandese ha accettato di pagare il farmaco, sulla base della combinazione di risultati organolettici e della vita reale.

Il progetto HIT-CF è stato messo insieme per capitalizzare questo successo, e lanciato pochi anni dopo, nel 2018, con oltre 6 milioni di euro di finanziamenti dal programma di ricerca Horizon 2020 dell'UE.



Dr Peter van Mourik
**Dottore e ricercatore in FC presso
UMC Utrecht e coordinatore degli
studi HIT-CF**

Non lasciate indietro nessun paziente

“L’obiettivo dell’HIT-CF è di concentrarsi sui pazienti che sono attualmente esclusi dai principali programmi di sviluppo di farmaci e di aiutarli ad accedere a nuovi trattamenti”, dice il dottor Peter van Mourik, medico e ricercatore di FC presso UMC Utrecht e coordinatore dello studio HIT-CF. Quattro aziende farmaceutiche forniranno i farmaci candidati da testare, prima sugli organoidi e poi in studi clinici personalizzati sui pazienti stessi. Più aziende farmaceutiche partecipano, meglio è, secondo van Mourik, perché “i pazienti avranno maggiori possibilità di rispondere a uno dei farmaci che saranno testati”.

2018 - un anno impegnativo

Nella prima fase dell’HIT-CF, gli organoidi saranno cresciuti da 500 pazienti e saranno sottoposti a screening per vedere come rispondono ai vari farmaci per la FC. Ci vuole un sacco di lavoro d’ufficio e di pianificazione logistica per preparare i centri FC a partecipare all’HIT-CF. “Al momento [in aprile] abbiamo almeno 5 paesi con l’approvazione”, dice van Mourik, “ma ci stiamo organizzando in almeno 12 paesi. Vogliamo poter includere pazienti in tutta Europa”. Le biopsie effettuate presso le cliniche locali per la FC vengono inviate in ghiaccio al laboratorio specializzato di Utrecht per essere coltivate in organoidi. “A questo punto si tratta di coltivare gli organoidi e di congelarli”, spiega van Mourik, “poi li invieremo in lotti ai diversi laboratori per lo screening dei farmaci”.

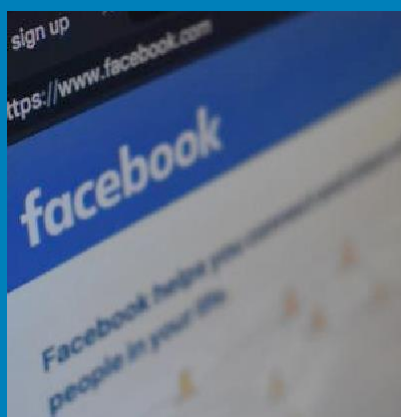
“Vogliamo includere i pazienti di tutta Europa”

Preparazione per i test clinici

Nella fase 2 dell’HIT-CF, il cui inizio è previsto per il 2020, i pazienti i cui organoidi hanno avuto una forte risposta riceveranno quel farmaco in uno studio clinico reale. Questi studi personalizzati sono molto diversi dagli studi clinici tradizionali che testano i farmaci in gruppi di pazienti. Progettare uno studio così innovativo che coinvolga più partner farmaceutici è una grande sfida. “L’ECFS-CTN è importante qui per dare un input nel protocollo - vedere cosa è ragionevole, cosa è saggio fare”, dice van Mourik, “è importante anche avere pazienti coinvolti in questo per vedere cosa pensano sia fattibile”.

“L’ECFS-CTN è importante in questo caso per dare input nel protocollo. È importante anche vedere cosa i pazienti pensano sia fattibile”.

Mantenere i pazienti aggiornati



CF Europe, l'organizzazione ombrello europea dei pazienti, è il partner incaricato di comunicare i progressi del progetto. "Informare e comunicare con le persone affette da FC è una delle priorità principali del consorzio", afferma Elise Lammertyn, responsabile della ricerca di CF Europe.

"Pubblichiamo regolarmente aggiornamenti su HIT-CF sulla nostra pagina Facebook, e c'è una pagina sul sito web di HIT-CF dedicata alle ultime notizie. Ogni sei mesi aggiungiamo una newsletter al sito web che viene diffusa alle organizzazioni nazionali di pazienti. Investiamo anche nella formazione dei rappresentanti dei pazienti su HIT-CF; abbiamo dedicato un workshop a HIT-CF durante l'assemblea generale annuale di CF Europe 2018".

www.hitcf.org

Tutti a bordo

Non lasciare indietro nessuno significa coinvolgere tutti, comprese le autorità di regolamentazione, come l'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Questo è particolarmente importante per i farmaci personalizzati per le malattie rare, dove gli studi clinici randomizzati gold standard sono semplicemente impossibili a causa del numero limitato di pazienti.

"Uno dei principali

progressi del 2018 è stato il fatto che abbiamo iniziato a parlare con l'EMA di ciò che ci serve per far approvare i farmaci", dice van Mourik.

L'ultimo miglio della medicina

Molti progetti affermano di essere "dal banco al letto del paziente" - che portano nuovi farmaci dal banco di laboratorio attraverso le prove e fino al letto del paziente. HIT-CF ha in programma di essere all'altezza dello slogan "dal banco al letto del paziente" aiutando i farmaci a superare l'ultimo grande ostacolo -

il rimborso da parte delle agenzie di pagamento nazionali. L'EMA e le altre autorità di regolamentazione vogliono sapere se il farmaco è sicuro ed efficace, ma gli enti pagatori hanno bisogno di prove supplementari che dimostrino che il farmaco rappresenta un buon rapporto qualità-prezzo - spesso dimostrato utilizzando i risultati dichiarati dai pazienti.

Progettare studi che forniscano le prove necessarie sia alle autorità regolatorie che agli enti pagatori può accelerare l'arrivo dei farmaci dal banco al letto del paziente. Il team HIT-CF ha iniziato a parlare con le agenzie di

rimborso "da loro sentiremo cosa serve per rimborsare i farmaci", dice van Mourik, "abbiamo anche parlato con il gruppo di lavoro europeo MOCA - il meccanismo di accesso coordinato ai medicinali orfani - che ha gli enti pagatori nel loro comitato".

Prossimi passi

Il team HIT-CF sta lavorando duramente per ottenere le biopsie dai 500 pazienti necessari nella prima fase del progetto. Se avete una rara mutazione della FC e desiderate partecipare al progetto, contattate il vostro team locale di assistenza FC o l'organizzazione nazionale dei pazienti. Potete visitare il sito web del progetto per saperne di più: www.hitcf.org

Relazione finanziaria 2018

Il nostro budget

Riflette l'anno contabile 1 gennaio - 31 dicembre 2018:

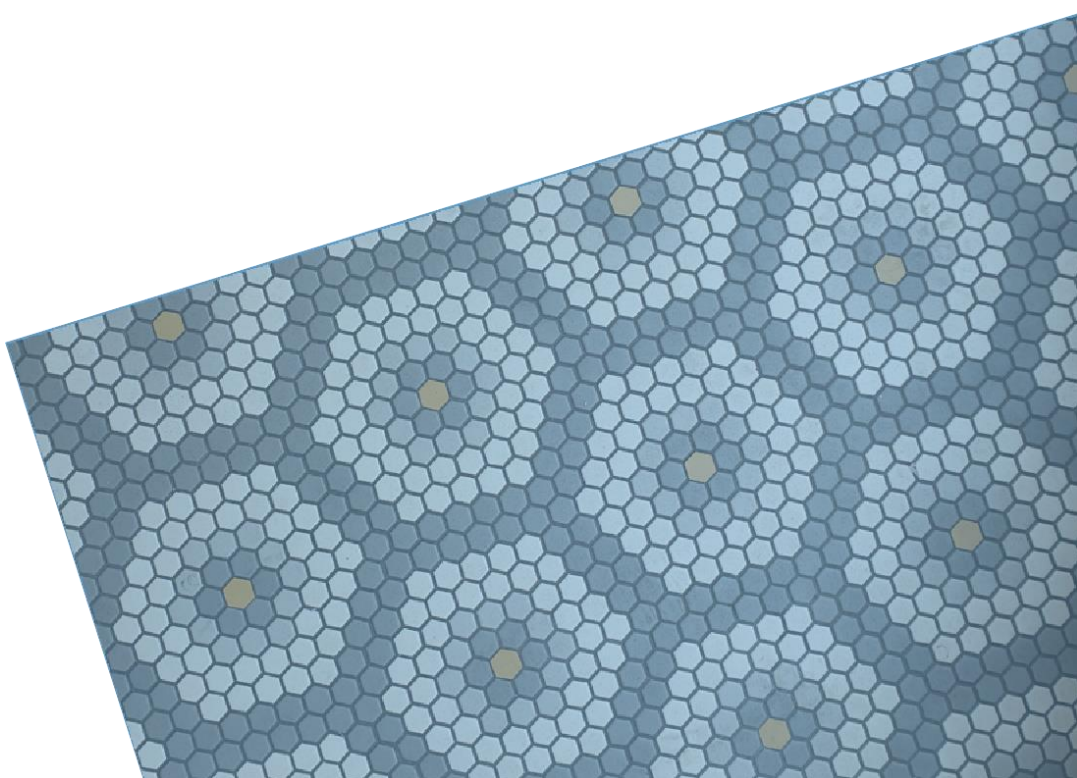
CTN - Budget 2018	Euro €
Supporto ECFS	100.000,00
Associazioni nazionali di CF	117.499,00
Servizi alle aziende	174.258,00
Altri ricavi	13.138,00
<i>Totale ricavi</i>	<i>404.895,00</i>
Viaggi / Riunioni	24.999,00
Risorse umane	239.322,00
Attrezzature per ufficio	1.285,00
Materiale divulgativo	2.285,00
Telecomunicazioni	689,00
Formazione - Supporto ai coordinatori della ricerca	9.879,00
Sviluppo software / Manutenzione	42.674,00
Server dedicato	10.268,00
Spese varie	116,00
Coordinamento del programma ARC	55.340,00
<i>Totale spese</i>	<i>276.175,00</i>
Risultato dell'anno	128.719,00

Sovvenzione CFF per la capacità di ricerca supplementare (“ARC”)

Siamo grati alla Cystic Fibrosis Foundation americana per il sostegno finanziario concesso a ECFS-CTN per il periodo 2017-2019 per i seguenti progetti :

- 1. Finanziamento parziale per l'assunzione di personale di ricerca supplementare per un massimo di 22 siti selezionati**
- 2. Finanziamento di un amministratore presso il centro di coordinamento del CTN**
- 3. Supporto ai siti per l'inserimento dei dati nel Trial Management System (2600€ all'anno)**

Nel 2018 l'importo massimo di questa sovvenzione è stato \$961,212



Appendice

Studi sostenuti da ECFS-CTN nel 2018



New

Phase 1b safety and drug behaviour testing of GLPG2451 and GLPG2222 combination treatment with or without GLPG2737 in adults with 1 or 2 AF508 mutations (GLPG2737-CL-105)

Pharmacokinetics of GLPG3067 in Male Subjects With Cystic Fibrosis (GLPG3067-CL-104)

Phase 2 testing of GLPG2737 in people with 2 AF508 mutations, being treated with Orkambi (GLPG2737-CL-202)

Early testing of FDL169 in people with 2 AF508 mutations (FDL169-2015-04)

New

Phase 1 safety and drug behaviour testing of PTI-801 in healthy volunteers and in adults with CF (PTI-801-01)

New

Phase 1 safety and drug behaviour testing of PTI-808 in adults with and without CF (PTI-808-01)

Phase 2 testing of VX-659 combination therapy in adults (VX16-659-101)

New

Phase 3 testing of VX-659 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with the AF508 mutation and a minimal function mutation (VX17-659-102)

New

Phase 3 testing of VX-659 in combination with ivacaftor and/or tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 AF508 mutations (VX17-659-103)

New

Phase 3 open-label testing of VX-659 in triple combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 AF508 mutations (VX17-659-105)

New

Phase 3 testing of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6-11 years with 1 or 2 AF508 mutations (VX16-661-115)

New

Phase 3 open-label extension observation of long-term treatment with tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 years and older with 1 or 2 AF508 mutations (VX16-661-116; parent studies: VX16-661-113 and VX16-661-115)

Long term rollover testing of VX-661 in combination with ivacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 AF508 mutations (VX14-661-110)

New

Phase 3 testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with AF508 mutation and a minimal function mutation (VX17-445-102)

New

Phase 3 testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 2 AF508 mutations (VX17-445-103)

New

Phase 3 open-label extension testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 AF508 mutations (VX17-445-105; parent studies: VX17-445-102 and VX17-445-103)

 RESTORE CFTR FUNCTION

Long term rollover testing of Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) in people aged 6 years and older with 2 AF508 mutations (VX15-809-110)



Phase 2 open-label long-term observation of Orkambi's (Lumacaftor/Ivacaftor) effect on CF progression in children aged 2-5 years with 2 AF508 mutations (VX16-809-121)

Phase 3 testing of ivacaftor in children with CF aged under 2 years with a gating mutation (VX15-770-124)

Phase 3 testing of ivacaftor in children with CF aged under 2 years with a gating mutation (VX15-770-126)

Early testing of VX-445 in people with and without CF (VX16-445-001)

Appendice

Studi sostenuti da ECFS-CTN nel 2018



ANTI-INFLAMMATORY



ANTI-INFECTIVE

Optimising eradication of *Pseudomonas* (TORPEDO-CF)



Phase 2 testing of lenabasum in people aged 12 years and older with recent antibiotic treatment for pulmonary exacerbation (JBT101-CF-002)

Phase 2 testing of CTX-4430 in adults with CF (CTX-4430-CF-201)

Phase 2 testing of (R)-Roscovitine in adults with 1 or 2 AF508 mutations and chronic *Pseudomonas* infection (ROSCO-CF-1)



MUCOCILIARY CLEARANCE

Inhaled hypertonic saline in preschoolers (UMC Erasmus SHIP-002)

Phase 2 testing of inhaled SPX-101 (SPX-101-CF-201)

Early testing of inhaled QBW276 in adults (CQBW276X2201)



EXERCISE

ACTIVATE-CF: exercise programme (Würzburg University Hospital ACTIVATE-CF)



WORKING TOGETHER TO FIGHT CYSTIC FIBROSIS

And get new medicines to patients faster



Since 2009, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trials Network

www.ecfs.eu/ctn

