fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus
italian cystic fibrosis research foundation

SOCIETA' ITALIANA FIBROSI CISTICA

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA

VII SEMINARIO DI PRIMAVERA

VII CF Spring Seminar

Progressi recenti e sviluppi futuri nella ricerca in Fibrosi Cistica

Recent advances and future developments in CF research

Il registro europeo Fibrosi Cistica

The European Cystic Fibrosis Registry

Le reti nordamericana ed europea per lo sviluppo di terapie FC

North American and European networks for CF therapeutic development

Riflessioni sulla ricerca FC di un giovane con Fibrosi Cistica

Reflections on CF research from a young man with CF

Verona, 16 maggio 2009

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

SOCIETA' ITALIANA
FIBROSI CISTICA

AZIENDA OSPEDALIERA
ISTITUTI OSPITALIERI DI VERONA

VII SEMINARIO DI PRIMAVERA

VII CF Spring Seminar

Progressi recenti e sviluppi futuri nella ricerca in Fibrosi Cistica

Recent advances and future developments in CF research

Il registro europeo Fibrosi Cistica
The European Cystic Fibrosis Registry

Le reti nordamericana ed europea per lo sviluppo di terapie FC
North American and European networks for CF therapeutic development

Riflessioni sulla ricerca FC di un giovane con Fibrosi Cistica
Reflections on CF research from a young man with CF

Verona, 16 maggio 2009

Indice
Index

Presentazione / *Presentation* p. 3
(G. Mastella)

Programma Seminario / *Programme* p. 5

Il registro europeo Fibrosi Cistica p. 6
The European Cystic Fibrosis Registry
(Gita Mehta and Anil Mehta)

Riflessioni sulla ricerca FC di un giovane con Fibrosi Cistica p. 12
Reflections on CF research from a young man with cystic fibrosis
(Danny Ferrone)

La rete nordamericana per lo sviluppo di terapie FC: p. 16
organizzazione e studi clinici promettenti
The "CF Therapeutic Development Network":
organization and most promising clinical trials
(George Retsch-Bogart)

La rete europea per gli studi clinici FC: p. 26
organizzazione e stato di avanzamento dei trial clinici
The "ECFS - Clinical Trial Network":
organization and work progress of CF clinical trials
(Christiane de Boeck)

PRESENTAZIONE

La ricerca di base in fibrosi cistica ha individuato negli ultimi anni e sta individuando molecole e farmaci potenzialmente utili nella cura della malattia. Sono di rilievo quelli diretti a recuperare la proteina CFTR mutata o a potenziarne l'azione nonché farmaci utilizzabili per bypassare il difetto di base frenando l'azione riassorbente del canale del sodio o stimolando l'effetto di canali alternativi e sussidiari per la secrezione del cloro. Un crescente interesse è rivolto anche a molecole e farmaci che sono potenziali contenitori dei meccanismi di infiammazione polmonare. Inoltre, vi sono crescenti proposte per aggredire con percorsi nuovi i batteri abitualmente implicati nell'infezione polmonare CF, specialmente quelli dotati di resistenza multipla agli antibiotici tradizionali. Parecchie di queste proposte sono già passate dagli studi in vitro ad applicazioni in vivo attraverso modelli animali ed alcune di queste si stanno già cimentando con studi clinici sull'uomo. Questa del trasferimento dei risultati della ricerca di base alla ricerca sul malato rappresenta certamente la fase più difficile ed anche più costosa del lungo percorso di ricerca, che dovrà portare, e sta in parte portando, a terapie innovative della malattia. Tuttavia, rimane sempre il limite per cui, finchè il percorso dalla proteina difettosa alla malattia clinica non sarà completamente conosciuto, alcune delle terapie di cui sopra potrebbero non essere completamente efficaci e potrebbe rendersi necessaria una combinazione di terapie.

La ricerca clinica è poi debitrice di una rigorosa revisione delle strategie diagnostiche e dei trattamenti tradizionali, cui peraltro dobbiamo la lista crescente di fondamentali progressi ottenuti negli ultimi 20-30 anni sullo stato di salute e sull'aspettativa di vita delle persone malate. Si tratta di ottimizzare la gestione dei piani di cura e di assistenza, si tratta anche di ottimizzare gli interventi terapeutici e riabilitativi sulla base di evidenze scientifiche, di cui c'è ancora forte carenza. Il peso delle cure è ancora per molti malati non tollerabile e non tutte le cure hanno sufficiente evidenza di efficacia e di tollerabilità. Anche su questo paziente e meticoloso ripensamento a ciò che facciamo per consuetudine o per saggia prudenza, anche in mancanza di prove sicure, si attende dalla ricerca clinica ed epidemiologica uno sforzo nuovo.

L'impresa degli studi clinici richiede peraltro un alto grado di organizzazione, un forte affinamento del rigore e della metodologia scientifica ed un notevole investimento di risorse, richiede una forte condivisione di intenti e di sforzi da parte dei centri di cura ma anche, e soprattutto, una profonda convinzione ed una intelligente lungimiranza da parte delle persone malate, che si fanno indispensabili protagoniste di questo grande progetto. Vi è più che mai necessità di aggregare gli sforzi e le risorse intorno a progetti strategici di ampia visuale. Non è forse più il tempo dei piccoli studi casalinghi, delle pur lodevoli iniziative di piccoli gruppi, del fare tutto da sé, della dispersione di energie, tempo e risorse in numerosi piccoli rivoli che hanno scarsa probabilità di portare a risultati veri. Anche il mondo del volontariato per la ricerca sta peccando forse nel frammentarismo, nella competizione sterile, nel protagonismo autoreferenziale: su questo c'è da attendersi da parte di tutti un grande sforzo di riflessione intelligente, basato sulla convinta consapevolezza della finalità comune.

In questo VII Seminario di Primavera si è voluto fare il punto su alcune iniziative di aggregazione sui grandi temi della ricerca clinica CF. Abbiamo chiesto per questo il contributo dei responsabili delle due grandi reti costituite negli ultimissimi anni per la realizzazione di studi clinici coordinati: George Retsch-Bogart, direttore del board scientifico del "CF Therapeutic Development Network", una affiliazione della CF Foundation americana, e Cristiane De Boeck, Direttrice del "ECFS - Clinical Trial Network", una iniziativa, ancora ai primi passi, della European CF Society. Il programma inserisce anche un report di aggiornamento sul neonato Registro Europeo dei Pazienti FC, anche questa una iniziativa sorta nell'ambito della Società Europea Fibrosi Cistica, con l'intento di mettere in comune dati clinici dei pazienti FC di tutti i paesi europei (oltre 40 finora), per monitorare la malattia, attraverso i grandi numeri, sotto vari aspetti e per favorire l'elaborazione di nuove ipotesi di ricerca e di più adeguati interventi sanitari: Gita Mehta, project manager del Registro Europeo per la Fibrosi Cistica, e Anil Mehta, un esperto in database dei pazienti FC ma anche pediatra esperto di biochimica, hanno messo insieme per noi le informazioni più aggiornate. Il Seminario si arricchisce anche della testimonianza di un giovane con fibrosi cistica, Danny Ferrone, un italo-americano di Chicago, che ha fatto della sua vita una sfida contro la malattia ed un forte impegno personale a dare impulso alla ricerca per debellarla.

Gianni Mastella (Direttore Scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)

PRESENTATION

CF basic research has discovered and is continuously discovering molecules and drugs potentially useful in disease therapy. Among them some are relevant: those aimed to rescue the mutated CTR protein or to potentiate its function but also molecules to be used for bypassing the basic defect by restraining the sodium reabsorption or stimulating the secretory function of alternative chloride channels. Growing interest is also directed at molecules or drugs which are potential alleviators of the lung inflammation processes. In addition, there are increasing proposals aimed to attack by new ways the microrganisms usually involved in CF lung infection especially those with multiple resistance to the traditional antibiotics. Several among these proposals have already moved from the in vitro studies to the in vivo applications through animal models and some of these are already being tested in clinical trials on the humans. This translation of results coming from the basic research surely represents the most difficult and also the most expensive phase of the long run of research which will lead, and partly is already leading, to innovative therapies of CF. However, there always remains the caveat that unless the path from defective protein to clinical disease is fully understood, some of the above therapies may not be fully efficacious and combination therapies may be needed.

Clinical research owes then a rigorous revision of the strategies of diagnosis and traditional treatment, which moreover we are indebted to for the growing list of fundamental advances attained during the last 20-30 years on the health status and life expectancy of the affected persons. It is a question of optimising the management of therapy and care plans, and also a question of opimising therapeutical and rehabilitative interventions on the basis of scientific evidence, of which there is still heavy shortage for this disease. The treatment burden is still intolerable for many patients, but not all the treatments have enough evidence of efficacy and tolerability. Also on this patient and meticolous re-thinking about what we are doing for custom or wise caution, even missing sure proofs, one waits a new effort from the clinical and epidemiological research.

The enterprise of the clinical studies requires moreover a high level of organization, a strong refinement of the rigour and experimental methodology but also a considerable investment of resources. It requires a great sharing of purposes and efforts from the care and research centres but also, and overall, a deep conviction and intelligent farsightedness from the persons with the disease, who become indispensable protagonists of this enterprise. More than ever there is necessity of aggregating efforts and resources around strategic projects of wide view. It is no longer appropriate to apply small and homemade studies, even through laudable initiatives of small groups, often self driven and initiated; the energy and time and resource wasting with these creates only small trikles which lead to a poor probability of achieving true results. Also the voluntary research organizations are perhaps falling in the fragmentism, in the sterile competition, in the selfreferential protagonism: on that, we should expect a great effort of clever reflection from all, which should be based upon the awareness of the common goal.

In this VII Spring Seminar on CF research we wanted to weigh up some aggregation initiatives around the major subjects of the CF clinical research. For this purpose we asked the contributions of the major responsibles of the two important networks established in the last years and aimed at realizing coordinated clinical studies: George Retsch-Bogart, chair of the steering committee of the “CF Therapeutic Development Network”, affiliation of the american CF Foundation, and Christiane De Boeck, director of the “ECFS-Clinical Trial Network”, an initiative, still at its first steps, of the European Cystic Fibrosis Society. The seminar programme includes also an updating on the newborn European Registry of CF Patients, still again an initiative risen inside the European CF Society, with the aim of putting together clinical data of CF patients from all the European countries (more than 40 up to now), to monitor the disease, through the large numbers, under different aspects, and to allow the elaboration of new research hypothesis and more suitable health interventions: Gita Mehta, Project Manager of the European CF Registry, and Anil Mehta, an expert on CF patient database who is also a biochemically trained paediatrician, have gathered for us the most updated information. The Seminar is enriched also by the witness of a young man with cystic fibrosis, Danny Ferrone from Chicago, who made his life a challenge against the disease and a great personal commitment to boost the research to eradicate it.

Gianni Mastella (Scientific Director Italian CF Research Foundation)

VII Seminario di Primavera

PROGRESSI RECENTI E SVILUPPI FUTURI IN RICERCA CF

Verona, Sabato 16 Maggio 2009
Centro Culturale "G. Marani" - Ospedale Maggiore - P.le Stefani

Studi clinici per nuove terapie in fibrosi cistica: reti di ricerca europee e nordamericane

Clinical trials for new therapies of cystic fibrosis: European and North American research networks

Programma / *Programme*

Ore 09.50 - 10.00	Saluti introduttivi
Ore 10.00 - 11.00	**Il registro europeo della fibrosi cistica** *The European Cystic Fibrosis Registry* **Gita Mehta and Anil Mehta** *(University of Dundee, Scotland UK)* Moderatore/*Discussant*: **Serena Quattrucci** *(Coordinatrice Scientifica Registro Italiano FC)*
Ore 11.00 - 12.00	Discussione
Ore 12.00 - 12.20	**Riflessioni di un giovane con fibrosi cistica sulla ricerca FC** *Reflections on CF research from a young man with cystic fibrosis* **Danny Ferrone** *(Chicago, USA)* Moderatore/*Discussant*: **Graziella Borgo** *(Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica)*
Ore 12.20 - 12.40	Discussione
Ore 12.40 - 13.40	Pausa buffet
Ore 13.40 - 14.40	**La rete nordamericana per lo sviluppo di terapie FC: organizzazione e studi clinici promettenti** *The "CF Therapeutic Development Network": organization and most promising clinical trials.* **George Retsch-Bogart** *(University of North Carolina at Chapel Hill, USA)* Moderatore/*Discussant*: **Roberto Buzzetti** *(Comitato Scientifico Fondazione Ricerca FC)*
Ore 14.40 - 15.40	Discussione
Ore 15.40 - 16.00	Pausa caffè
Ore 16.00 - 17.00	**La rete europea per gli studi clinici FC: organizzazione e stato di avanzamento dei trial clinici** *The "ECFS - Clinical Trial Network": organization and work progress of CF clinical trials* **Christiane de Boeck** *(University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgio)* Moderatore/*Discussant*: **Carlo Castellani** *(Secretary/Vice President European CF Society)*
Ore 17.00 - 17.40	Discussione e conclusioni

IL REGISTRO EUROPEO DELLA FIBROSI CISTICA

(Azione di coordinamento europeo per la ricerca in fibrosi cistica: EuroCareCF)

The European Cystic Fibrosis Registry

(European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis, EuroCareCF)

Gita Mehta[1], Milan Macek[2], Anil Mehta[1]

[1] Division of Medical Sciences, Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Scotland,UK.
[2] Charles University Prague 2 - School of Medicine and University Hospital, Motol, Prague, Czech Republic.

Gita Mehta

Manager del progetto "European Cystic Fibrosis Registry", finanziato dall'European Commission's Framework 6 Programme, EuroCareCF. Ha sviluppato il Database FC scozzese (1992-2007) e quello del Regno Unito (1995-2006). Prima del suo coinvolgimento nel settore sanitario, lavorò nell'industria sviluppando ampi database e gestendo importanti progetti internazionali nel campo degli idrocarburi, nel Regno Unito e altri Paesi.

Project Manager of the European Cystic Fibrosis Registry, funded by the European Commission's Framework 6 programme, EuroCareCF. Developed the Scottish (1992 - 2007) and UK (1995 - 2006) CF Databases. Prior to involvement since 1992 in the health-care sector, worked in industry developing large databases and managing international oil and gas projects in UK and overseas.

Anil Mehta

Pediatra Lettore e Consulente Onorario dell'Università di Dundee. Membro del Collegio dei Pediatri e del Collegio dei Medici. Ha lavorato per molti anni sull'Epidemiologia della Fibrosi Cistica e dirige attualmente un laboratorio di biologia molecolare CF in Dundee. Ha ricevuto supporto alla ricerca con grants della Wellcome Trust, EU FP6 e del CF Trust del Regno Unito. Collabora con il professor L. Pinna di Padova, tramite un grant della Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica.

Reader and Hon Consultant Paediatrician at University of Dundee. Fellow of the College of Paediatricians and the College of Physicians. Worked in Cystic Fibrosis Epidemiology for many years and runs a molecular biology CF laboratory in Dundee. Supported by grants from the Wellcome Trust, EU FP6 and the UK CF Trust. Collaborations with Professor L. Pinna, Padova, with support from the Italian CF Foundation.

Milan Macek

Presidente dell'Accademia di Genetica Medica e dell'Istituzione per la Diagnostica del DNA nella Repubblica Ceca. Membro del direttivo della Società Europea Fibrosi Cistica. La sua principale specialità è la diagnostica del DNA in genetica pediatrica con particolare focalizzazione sulla fibrosi cistica. Editor associato del database CZDDNAL, che coinvolge tutti i maggiori gruppi di ricerca cechi e slovacchi per la gestione di una biobanca finalizzata ad attività epidemiologiche e di diagnostica molecolare.

Chairman of the Academic Medical Genetics and DNA Diagnostics Institution in the Czech Republic. Board member of the European Society for Cystic Fibrosis. His major specialty comprises DNA diagnostics in pediatric genetics with a particular focus on cystic fibrosis. He is an associate editor of the CZDDNAL database listing all major Czech and Slovak research groups that can contribute to biobanking/large cohort and epidemiologic activities in molecular genetics and diagnostics.

Introduzione

I pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) sono ampiamente diffusi in tutta Europa, ma per un ospedale tipico la FC è una malattia relativamente rara (1) se paragonata ad altre malattie, come ad esempio l'asma, che può interessare fino al 10% dei bambini. Per un medico che deve affrontare un malato FC, l'impressione di rarità della malattia è accresciuta anche dal fatto che le oltre 1000 mutazioni note del gene CF possono produrre manifestazioni cliniche diverse. Anche se la maggior parte dei pazienti ha una mutazione comune, rappresentata dalla DF508, la presenza diffusa di un grande numero di genotipi più rari produce un vero e proprio rebus clinico. Il risultato è che i malati FC si presentano con una gamma molto ampia di sintomi e condizioni cliniche assai variabili, che richiedono terapie costose e adattate su misura ai loro specifici bisogni (2,3).

Accumulare informazioni sufficienti per valutare e riflettere sulla malattia e sulla sua storia naturale, per il massimo beneficio dei malati

Considerando un qualsiasi centro FC, il numero assoluto di pazienti assistiti può essere anche relativamente piccolo. Un centro di medie dimensioni generalmente si occupa di 50 - 70 pazienti all'anno, alcuni trattano 200 o più pazienti. Esistono pochi centri molto grandi con più di 500 pazienti. Dimensioni così variabili suggeriscono che ci debba essere un coordinamemto dell'assistenza e delle strategie terapeutiche, sia in ambito europeo sia a livello di ogni singola nazione, al fine di produrre il massimo beneficio per i malati. Questo vuol dire anche che vi è necessità di accumulare informazioni sufficienti per valutare e riflettere sulla malattia e sulla sua storia naturale, e per far questo vi è un assoluto bisogno di registrare, confrontare e analizzare i dati concernenti il maggior numero possibile di pazienti. Questa è la ragione per cui oggi i registri FC sono considerati strumenti essenziali, sia a livello europeo sia a livello nazionale.(4)

Un registro internazionale di pazienti FC aiuterà la ricerca di nuove terapie

Importanti e recenti sviluppi nella ricerca di nuove terapie hanno reso ancora più urgente per la FC la necessità di mettere in comune le esperienze (5). Molto presto saranno disponibili nuovi farmaci per la FC (che dovranno passare dalla fase dello studio preclinico a quella dello studio clinico, ndr) e le singole nazioni europee non potranno avere probabilmente un numero sufficiente di pazienti con un determinato genotipo, utile per la realizzazione di un trial clinico con un certo farmaco. Questo potrà succedere, anche se una certa sinergia potrebbe già essere realizzata attraverso la collaborazione di più Centri FC (dotati spesso di Registri FC locali). Ci sono due modi per superare questo problema. Nel primo caso ogni nazione/centro dovrebbe sviluppare e mantenere Registri nazionali ma contenenti dati paragonabili fra di loro, oppure dovrebbe essere sviluppato un singolo registro FC su base internazionale, comprensivo di tutti i pazienti, da alimentare con i dati locali. Qui di seguito descriviamo l'avanzamento verso la realizzazione di questa seconda possibilità estesa all'intera Europa.

Il cammino percorso sinora per un Registro Europeo FC

Diamo velocemente un'occhiata al cammino percorso (6). Il concetto originale di un registro pan-Europeo fu discusso nel 1995 a Parigi in un meeting ospitato dall'Associazione Francese della FC "Vaincre la Mucoviscidose". Un registro epidemiologico della Fibrosi Cistica, finanziato dalla Compagnia Hoffman-La Roche, venne introdotto in una decina di nazioni Europee negli anni 90'. Già nel 2003 i rappresentanti di alcuni registri nazionali s'incontrarono per discutere la costruzione di un grande registro che comprendesse tutte le nazioni europee.

Standardizzazione dei criteri di raccolta e registrazione dei dati

In una ricerca riportata sul Journal of Cystic Fibrosis, McCormick (7) ha esaminato i singoli registri di ogni nazione europea e ha concluso che ogni registro era basato su di un sistema di raccolta dati indipendente; questa ricerca ha rappresentato un primo passo per la possibilità di confronto fra registri di varie nazioni. La standardizzazione dei criteri di raccolta dei dati e la loro definizione è un requisito fondamentale per i registri nazionali della FC e noi proponiamo di porre come standard un numero minimo di dati, ciò che faciliterebbe la loro integrazione come parte di un registro globale della FC. Questa richiesta di standard comuni è stata suggerita dopo l'analisi di grandi e ben organizzati registri (Regno Unito, USA, Francia e Australasia), considerando gli argomenti di interesse più comune. Per i risultati clinici cruciali, che potrebbero rappresentare buoni obiettivi finali di trial clinici, la ricerca di McCormick ha fatto capire che (in base ai registri finora esistenti, ndr) non è possibile una comparazione tra singoli registri nazionali, attuabile invece per i dati demografici. Proprio per questo è stato molto opportuno che, nel 2004, le discussioni con la CF Foundation (CFF) degli Stati Uniti abbiano portato a un accordo per la standardizzazione delle informazioni contenute nei registri in modo da facilitare le ricerche internazionali.

Comunità Europea e Società Europea FC per un registro di tutti i malati FC europei

Il 2006 fu un anno importante perché furono ottenuti i fondi per la costituzione di un solo e omogeneo registro europeo: i fondi erano forniti dall' "European Community's Sixth Framework Programe for Research for the EuroCareCF project" (Azione Coordinata Europea per la Ricerca sulla FC, www.eurocarecf.eu). Il progetto EuroCareCF comprende diverse aree di lavoro per la FC, e il Workpackage 2 di questa iniziativa coordinata riguarda proprio il Registro Europeo FC. Il nostro scopo è stato quello di sviluppare l'intelaiatura di un registro FC esteso a tutta l'Europa e poter riferire, come primo obiettivo, del profilo demografico della FC riguardante un minimo di 22 Nazioni Europee. Dall'inizio alla fine di questo processo, EuroCareCF e la Società Europea FC (ECFS) hanno lavorato insieme per allestire un registro accessibile e affidabile a lungo termine per l'Europa.

Metodi

Rispetto della privacy e anonimato dei malati

Prima di chiedere dati a ciascuna nazione partecipante, si è controllato che le richieste fossero in accordo con le direttive sulla Protezione Dati (Data Protection Directive 95/46/EC) del Parlamento Europeo e le leggi e norme nazionali sulla Protezione dei Dati. Seguendo il consiglio dell'ente inglese preposto alla Protezione Dati, furono redatte una bozza del foglio di Raccolta Dati e una bozza del modulo di Consenso e fu chiesta l'approvazione degli esperti dell'EuroCareCF Legal and Ethics (Workpackage 8), che si trovano a Lovanio. Questi documenti possono essere visionati nella pagina 2 del Registro (Workpackage 2) sul sito della EurocareCF, www.eurocarecf.eu .

Un software condiviso con il Registro americano per la gestione dei dati

Nel 2006 l'Eurocare CF e la Società Europea FC hanno deciso di accettare la generosa offerta della CFF (US Cystic Fibrosis Foundation = Fondazione USA per la Fibrosi Cistica, ndr) che ha messo a disposizione il Software (PortCF) del Registro americano, perché agisse da piattaforma per il registro europeo: sulla scorta di questo venne fatta circolare in ogni singola nazione una lista di procedure, in modo da assicurarne l'accordo con le leggi e i requisiti etici nazionali. Queste procedure entrarono a far parte del disegno del software proposto, così come i loro protocolli associati, e anche questo può essere visto nelle pagine del Registro sul sito EuroCareCF.

Per analizzare gli aspetti demografici della FC in Europa, i dati, resi anonimi, dei pazienti di varie nazioni partecipanti sono stati raccolti utilizzando Microsoft Office Excel. E' stato definito un foglio per la raccolta dei dati demografici che avesse caratteristiche di compatibilità con PortCF, in modo da favorire confronti e ricerche internazionali. Questo foglio è stato poi modificato dai colleghi dell' ECFS, sono stati aggiunti dati clinici e la versione modificata è stata completata da altre nazioni. Solo qualche nazione ha preferito mantenere il proprio foglio per fornire i dati. Infine, alcuni dei registri esistenti avevano già in precedenza fornito i loro dati alla Società Europea e quindi, nel caso di quattro nazioni che avevano tenuto questa linea, i dati sono stati ottenuti direttamente dalla Società Europea. In conclusione, il risultato ottenuto è che la definizione dei dati per le variabili demografiche è stata resa simile in tutte le nazioni ed è rimasta compatibile con le definizioni di PortCF.

Pochi dati clinici essenziali per assicurare partecipazione e omogeneità

Ricordando i risultati della ricerca di McCormick, sono stati richiesti solo semplici dati clinici che potessero essere controllati e validati: si è visto che anche questi stessi erano diversi nei differenti paesi e ciò ne rendeva difficile la fusione e il confronto. Per esempio, alcune nazioni hanno usato differenti equazioni di riferimento per calcolare la percentuale predetta della funzione polmonare. Poiché la funzione polmonare poteva essere registrata anche senza riportare la data in cui veniva effettuata, potrebbe non essere più possibile ricalcolare i valori usando una equazione simile. Questi e altri problemi del genere sono stati presi in esame in previsione di una nuova tappa nella costruzione del Registro (dedicata al perfezionamento della modalità di raccolta dei dati clinici, ndr). Un Gruppo di Consenso per le Definizioni, organizzato dal Comitato Direttivo sotto gli auspici dell' ECFS nel 2009, ha stabilito delle definizioni comuni per i dati clinici che saranno raccolti in futuro nel Registro.

Risultati

Oltre 40 nazioni: pronti i dati di 35, basati su 29.000 pazienti

Oltre 40 nazioni hanno deciso di partecipare al Registro Europeo, circa il doppio delle 22 che in origine hanno avuto il contributo economico dal progetto EuroCareCF. Anche alcune nazioni extraeuropee hanno mostrato interesse a far parte del Registro ma non abbiamo potuto includerle per mancanza di risorse. E' in preparazione per la Commissione Europea il report demografico europeo basato sui dati forniti da 35

nazioni, incluse attualmente nel Registro. Queste nazioni sono: Armenia, Austria, Bielorussia, Belgio, Bosnia, Bulgaria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Francia, Georgia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Israele, Italia, Lituania, Lettonia, Macedonia, Moldavia, Olanda, Portogallo, Romania, Russia, Serbia, Slovacchia, Slovenia, Svezia, Turchia, Ucraina, Regno Unito.

Sono in corso verifiche e analisi delle informazioni ricevute. Gli anni di raccolta dei dati vanno dal 2003 al 2008. Visto che tutti i partecipanti hanno investito molto del loro tempo e dei loro sforzi nel fornire dati per il maggior numero di pazienti possibile, questo periodo-finestra è stato identificato come il più ampio e nello stesso tempo il più ricco di dati affidabili per i pazienti europei. Sono stati fatti degli aggiustamenti per gli anni solari nell'analisi delle informazioni età-dipendenti. Perciò questo rapporto disegna il ritratto demografico istantaneo dell'Europa FC degli ultimi cinque anni. E la conclusione è che nel Registro Europeo sono inclusi circa 29.000 pazienti che hanno dati demografici comparabili; circa lo 0,2% delle schede non possono essere utilizzate per l'analisi demografica perché mancano o del mese/anno di nascita o del sesso.

Discussione

C'è una forte motivazione da parte di quanti si occupano di FC in tutta Europa per costruire un Registro Europeo. I benefici sono chiari non solo riguardo all'obiettivo di un Registro di pazienti in Europa ma anche, data la collaborazione con la CFF degli Stati Uniti, per l'obiettivo successivo di costruire così il primo Registro Globale FC. Anche i rappresentanti di parecchie grandi nazioni al di fuori dell' Europa e del Nord America hanno espresso l'intenzione di lavorare con noi per questo progetto, al fine di ottenere benefici per i pazienti FC di tutto il mondo.

Verso un registro mondiale dei malati FC

Per assicurare la continuità del Registro Europeo oltre la scadenza del progetto EuroCare CF (che termina nel Giugno 2009) e per permettere che esso venga continuato dall' ECFS, il team di EuroCareCF sta facendo in modo che ECFS ed i rappresentanti dei registri nazionali abbiano in futuro un comune punto di contatto per tutte le questioni in atto riguardanti il registro.
Il software del Registro Europeo dovrà avere tre caratteristiche principali:
• Dovrà garantire l'anonimato dei pazienti a livello Europeo e globale e dovrà essere in accordo con le leggi europee per la protezione dei dati.
• Potrà mettere a disposizione per la ricerca e i trial clinici un insieme di oltre 50.000 pazienti, raccolti usando definizioni comuni dei dati.
• Idealmente dovrebbe aiutare i singoli medici clinici a monitorare i progressi dei loro pazienti, mantenendo comunque anonimi, per tutti quelli che non fanno parte del gruppo diretto di cura, i dettagli personali dei pazienti.

Sono state identificate due strade per incoraggiare al massimo la partecipazione al registro Europeo:

- I singoli centri debbono poter usare il software per immettere direttamente i loro dati nel database. Per proteggere l'anonimato in piccoli centri/nazioni dove può essere possibile identificare i singoli individui attraverso una combinazione di fattori, e per sottostare alle leggi locali e alle procedure etiche, tutti i dati dovrebbero essere immessi attraverso un Codice Centrale confidenziale, assegnato da un "credibile ente terzo", autorizzato dal consenso dei pazienti.
- I centri e le nazioni che non vogliono usare il software del registro dovrebbero fornire al registro dei dati anonimi per via elettronica, con fogli di calcolo, in modo che questi dati possano essere uniti ai dati Europei.

Si è costituito un gruppo di lavoro per il registro EuroCareCF/ ECFS composto da rappresentanti di oltre 40 nazioni. La prima riunione si è tenuta nel dicembre 2006 e dopo quella data c'è stato un incontro annuale nel mese di giugno. Il gruppo di lavoro ha eletto una commissione per la costruzione del Registro, cui partecipano insieme rappresentanti di EuroCareCF e di ECFS.

Un gruppo di lavoro per il registro con rappresentanti di oltre 40 nazioni

Alla chiusura del progetto EuroCareCF, sarà fornito come prodotto finale alla Commissione Europea un rapporto sulla demografia della popolazione europea affetta da FC. Questo rapporto sarà ampiamente diffuso fra tutti i professionisti e gli addetti alla cura della FC. Il lavoro del Registro Europeo FC continuerà sotto la direzione dell' ECFS e della Commissione per il Registro.

Ringraziamenti
Questo progetto non sarebbe stato possibile senza l'intenso lavoro e l'aiuto di molte persone che hanno contribuito con informazioni da oltre 35 Nazioni Europee. Un ringraziamento va anche all'assistenza dell' ECFS, in particolare a Hanne Olsen, Laura Viviani ed Eitan Kerem. I colleghi dell'American CF Foundation, Bob Beall, Preston Campbell e Bruce Marshall, hanno dato un prezioso contributo con la pronta e generosa offerta del software del Registro FFC (PortCF), che ha spinto a rendere compatibili le definizioni comuni da usare per le variabili demografiche. Infine sono da ricordare i fondi messi a disposizione dalla Commissione Europea per il progetto EuroCareCF, con un ringraziamento speciale che va al coordinatore del progetto scientifico, David Sheppard. Tutto questo supporto ha permesso l'ampiezza di questo progetto, rendendo possibile il fatto che un così grande numero di nazioni in Europa fossero inserite per la prima volta in un data-base. L'EuroCare CF è stato sostenuto dall' European Community's Sixth Framework Programe for Research, priorità 1, "Vita della Scienza, Genomica e Biotecnologia per la Salute", numero di contratto LSHM-CT-2005-018932.

Introduction
Cystic Fibrosis (CF) patients are widely dispersed throughout Europe but for a typical hospital, CF is a relatively rare disease1 when compared to diseases such as asthma which can affect as many as 10% of children. For a clinician faced with a CF patient, CF rarity increases further because there are over 1000 mutations of the CF gene that can produce clinical disease. Nevertheless, most patients have a single mutation at F508 but the wide dispersal of these rarer genotypes creates a clinical conundrum. The result is that CF patients present with a range of symptoms and degrees of severity of their condition, requiring costly therapies tailored to their specific needs2,3.

Thus for any individual CF centre, the absolute numbers of patients seen can be relatively small. A medium sized centre typically treats 50 to 70 patients a year, with some seeing 200 patients or more. A few very large centres exist with more than 500 patients. At a European or even an individual country level, therefore, the care of CF patients needs to be coordinated for maximum benefit. In terms of accumulating sufficient information to audit and research the disease and its natural history, some means of recording, collating and analysing data for as many patients as possible is required. At both national and European levels, CF Registries are now seen as essential to this task 4.

Important recent therapeutic developments have made this need more urgent in CF care 5. As a result of new CF therapies becoming available, it is likely that individual nations in Europe will have insufficient numbers of patients of a given genotype for clinical trial purposes despite their aggregation into CF centres (often with good local CF Registries). There are two ways to overcome this. Either each country/centre should develop and maintain individual Registries which can then be compared or a single overarching CF Registry should be developed which could be 'fed' with local data. Here, we describe progress towards the latter goal across the EU and across Europe as a whole.

Let us look briefly at the long path we have travelled to arrive here 6. The original concept of a pan-European registry was discussed in 1995 in Paris at a meeting hosted by the French CF Association, Vaincre la Mucoviscidose. The Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis, funded by F. Hoffman-La Roche, was implemented in approximately ten European countries in the late 1990s. In 2003, representatives from some national registries met to discuss the building of a Europe-wide registry.

In a recent paper in the Journal of Cystic Fibrosis, McCormick et al.7 concluded that for individual country-specific Registries 'each Registry's data systems have developed independently providing a first step towards international comparisons. Standardisation of data collection criteria and definition for national CF Registries is required and we propose a standardised minimum data set, which would facilitate data integration as part of a global Registry for CF.' This call for common standards was based on an analysis of large and well established CF Registries (UK, USA, France and Australasia) looking for common themes. For critical clinical outputs that might be good end points for clinical trials, these researchers concluded that it was not possible to properly compare clinical data although demographic analysis might be feasible. In 2004, discussions with the CF Foundation (CFF) of the USA led to an agreement to standardise registry information in order to facilitate international research.

In 2006, funding for just such a uniform registry was obtained from the European Community's Sixth Framework Programme for Research for the EuroCareCF project (European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis, www.eurocarecf.eu). EuroCareCF contains many areas of CF-related work and Workpackage 2 of this Coordination Action deals with the European CF Registry. Our aim was to develop the framework of a Europe-wide CF Registry and report on the CF demographic profile of a minimum of 22 EU countries. From the outset, EuroCareCF and the European CF Society (ECFS) have worked together to deliver a long term and viable registry solution for Europe.

Methods
Prior to requesting data from any of the participating countries, compliance requirements were checked with the Data Protection Directive 95/46/EC of the European Parliament and national Data Protection laws and ethics rules. Following advice from the UK Data Protection Officer (Europe), a sample Patient Information Sheet and sample Consent Form were drafted and approval obtained from the EuroCareCF Legal and Ethics experts (Workpackage 8) who are based in Leuven. These documents can be viewed on the Workpackage 2 Registry pages of the EuroCareCF website, www.eurocarecf.eu .

Following a decision in 2006 by EuroCareCF and ECFS to take up a generous offer from the CFF enabling the use of their US CF Registry software (PortCF) as the platform for the European registry, a set of procedures was circulated for each country to ensure compliance with their own national laws and ethics requirements. These procedures took into account the design of the proposed software package and its associated protocols and can also be viewed on the Registry pages of the EuroCareCF website.

To analyse the demographics of CF in Europe, anonymised patient data from participating countries were collected using Microsoft® Office Excel. A spreadsheet was designed that included demographic data fields compatible with PortCF to aid international comparison and research, and some countries completed this version. This was subsequently modified by colleagues in ECFS and clinical data added and the modified spreadsheet completed by some other countries. A few countries with existing registries preferred to use their own spreadsheet for providing the necessary data. Finally, some of the existing registries had earlier provided data to ECFS and for four such countries, these were obtained directly from ECFS. The data definitions for the demographic variables were similar for all countries and remained compatible with the PortCF definitions.

Mindful of the earlier analysis by McCormick et al.7 only simple clinical data were requested but on data inspection and validation, it was observed that even these varied across countries making merging and comparisons difficult. For example, countries used different reference equations to calculate percent predicted lung function. As the date at which the lung function was recorded was not requested, it may not be possible to recalculate the values using a common equation. These and other similar issues are being addressed for the next phase of the Registry. A Definitions Consensus Group, set up by the

Steering Committee under the auspices of ECFS has in 2009 established common definitions for items of clinical data that will be collected by the registry in the future.

Results

Over 40 countries agreed to participate in the European Registry, a near doubling on the original 22 funded by the EuroCareCF project. Some countries outside Europe also expressed an interest in joining but we were unable to include them due to a lack of resources.

35 countries have provided data for the Registry which will be included in the European demographic report being prepared for the European Commission. These countries are:

Armenia, Austria, Belarus, Belgium, Bosnia, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, France, Georgia, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Latvia, Lithuania, Macedonia, Moldova, Netherlands, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovakia, Slovenia, Sweden, Turkey, Ukraine United Kingdom

For the data received, validation and analyses are underway. The year of data collected ranged between 2003 and 2008. As all participants invested a great deal of time and effort in providing data for as many patients as possible, this window was identified as enabling the widest possible coverage for European patients. Adjustments are being made for the differing years in the analysis of age-related information. Thus our report will portray a demographic snapshot for Europe over the last 5 years. We conclude that:

- Approximately 29000 patients can be included for their demographic data

- Approximately 0.2% of patient records cannot be used in the demographic analysis because they are missing either month/year of birth or gender

Discussion

There is a great deal of support from CF professionals from all over Europe to build a Europe-wide registry. The benefits are clear not just for a registry for patients in Europe, but also, due to the collaboration with CFF in the United States, for building the first global CF registry. Representatives from several other large countries in continents outside Europe and North America have expressed an interest in working with us on this project, with resulting benefits to CF patients worldwide.

To ensure the continuity of the European Registry beyond the life of the EuroCareCF project (which ends in June 2009) and enable the work to be continued by ECFS, the EuroCareCF team are ensuring that ECFS and national registry representatives have a future common point of contact for all ongoing registry matters.

The European registry software should have three key features:
- It must guarantee patient anonymity at a European and global level and be compliant with European data protection legislation
- An estimated dataset of over 50000 patients pooled from Europe and the US, collected using common data definitions, could potentially be made available for research and clinical trials
- Ideally it should help individual clinicians to monitor the progress of their patients while keeping patient details anonymous to all parties not in the immediate care team

In order to encourage maximum participation in the European registry, two routes have been identified:
- Individual centres should be able to use the registry software to enter their data directly into the database. In order to protect the anonymity of smaller centres/countries where it may be possible to identify individuals from a combination of factors, and to comply with local laws and ethics procedures, all data should be entered via a confidential Centre Code allocated by a nominated 'trusted third party' as permitted by patient consents.
- Anonymous data should be provided electronically for the registry via spreadsheets for merging with the European data for centres and countries that do not wish to use the registry software

A joint EuroCareCF/ECFS registry working group consisting of representatives from over 40 participating countries has been formed. This group held its first meeting in December 2006 and has met annually thereafter every June. The group has elected a registry steering committee, chaired jointly by EuroCareCF and ECFS representatives.

At the close of the EuroCareCF project, a report on the Demographics of the European CF Population will be submitted to the European Commission as the final deliverable. This report will also be widely disseminated to all interested CF professionals. The work of the European CF Registry will continue under the direction of ECFS and the Registry Steering Committee.

Acknowledgements: This project would not have been possible without the hard work and help of the many people who contributed data from 35 countries across Europe. Assistance from ECFS is also acknowledged, in particular, Hanne Olesen, Laura Viviani and Eitan Kerem. Colleagues at the American CF Foundation, Bob Beall, Preston Campbell and Bruce Marshall, helped with their early and generous offer of their Registry software (PortCF) enabling PortCF-compatible common definitions to be used for the demographic variables.

Finally, funding from the European Commission for the EuroCareCF project is gratefully acknowledged, with special thanks to the Project Scientific Coordinator, David Sheppard. This support has allowed this wide-ranging project, encompassing so many countries in Europe, to be set up for the first time. EuroCareCF was supported by the European Community's Sixth Framework Programme for Research, priority 1 "Life Sciences, Genomics and Biotechnology for Health", contract number LSHM-CT-2005-018932.

Bibliografia / *References*

1. Scotet V, Assael BM, Dugueperoux I, Tamanini A, Audrezet MP, Ferec C, et al. Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two European areas: data from newborn screening programs. J Pediatr 2008;152(1):25-32.
2. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros 2009.
3. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. Lancet 2007;369(9568):1187-95.
4. Strobl J, Enzer I, Bagust A, Haycox A, Smyth R, Ashby D, et al. Using disease registries for pharmacoepidemiological research: a case study of data from a cystic fibrosis registry. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;12(6):467-73.
5. Talebian L, Coutermarsh B, Channon JY, Stanton BA. Corr4A and VRT325 do not reduce the inflammatory response to P. aeruginosa in human cystic fibrosis airway epithelial cells. Cell Physiol Biochem 2009;23(1-3):199-204.
6. Mehta G, Sims EJ, Culross F, McCormick JD, Mehta A. Potential benefits of the UK Cystic Fibrosis Database. J R Soc Med 2004;97 Suppl 44:60-71.
7. McCormick J, Sims EJ, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia. J Cyst Fibros 2005;4(2):115-22.

RIFLESSIONI SULLA RICERCA FC DA PARTE DI UN GIOVANE CON FIBROSI CISTICA

Reflections on CF research from a young man with CF

Danny Ferrone (Chicago, USA)

Anno 2006: Diplomato all'Università di Denver con specializzazione in finanza e scienza delle costruzioni. Lavorò nell'amministrazione delle attività edilizie per la Tyler Lane Construction in Chicago. La sua capacità polmonare era allora inferiore al 45-50% nelle grandi vie aeree e 15% nelle piccole vie aeree. Fondò la "Fight Forever Foundation", con l'unico scopo e l'unica mission di Trovare una Cura per le oltre 100 mila persone che in tutto il mondo vivono e lottano con la fibrosi cistica. Intrapprese una campagna nazionale di 2 anni e mezzo con il Campionato "Ironman" 2008 per portare consapevolezza e fondi per una Cura. Partecipò per questo all' "Accenture Olympic Distance Triathlon" di Chicago e alla Maratona di Las Vegas.
Anno 2007: Partecipò in marzo alla Maratona di Los Angeles ed all' "Accenture Triathlon" di Chicago. Corse in ottobre la Maratona di Chicago. Selezionato come immagine giornalistica per la Maratona.
Anno 2008: Nuova assunzione da parte di Tyler Lane Construction e trasferimento ad Austin nel Texas per la preparazione alla qualificazione per il campionato "Ironman" di Lubbock Texas. Nel giugno corse per la qualificazione Ironman di Buffalo Springs: tempo finale 5 ore e 48 minuti. A novembre partecipò alla Maratona di Milano per iniziare una nuova campagna mondiale e lanciare il team Fight Forever.
Anno 2009: Trasferimento in Italia per continuare la campagna mondiale Fight Forever e la collaborazione con la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica per una Cura.
Capacità polmonare: oltre il 50% nelle grandi vie aeree, sopra il 25% nelle piccole vie aeree. **Continua la lotta per migliorare lo stato dei suoi polmoni e trovare una cura.**

Year 2006: *Graduate of the University of Denver with a Business Administration Degree in Real Estate Development. Worked as a Construction Management Project Engineer for Tyler Lane Construction in Chicago, Illinois USA. Lung capacity less than 50%...45% in the large airways, 15 % in the small airways. Founded the Fight Forever Foundation with the sole purpose and mission of Finding a Cure for the 100,000 worldwide living and struggling with Cystic Fibrosis. Begun 2 & ½ year National Campaign to the Ironman Championship 2008 to bring awareness and funds for a Cure. Participated in Chicago Accenture Olympic Distance Triathlon and in Las Vegas Marathon for the campaign.*
Year 2007: *Participated in Los Angeles Marathon in March of 2007 for the campaign. Participated in Chicago Accenture Triathlon. Raced the Chicago Marathon in October 2007. Selected as Feature Story for the Marathon.*
Year 2008: *Resigned from Tyler Lane Construction and moved to Austin, Texas to train for the Ironman Championship Qualifier in Lubbock Texas. Raced the Buffalo Springs Ironman 70.3 Qualifier in June 2008. Finishing Time: 5 hours 48 Minutes. Raced the Milano Maratona in November 2008 to begin new Worldwide Campaign and launch Team Fight Forever.*
Year 2009: *Moved to Italy to continue the Fight Forever Worldwide Campaign and Collaboration with Italian Cystic Fibrosis Research Foundation for a Cure.*
Lung Capacity: above 50% in large airway, above 25% in small airway.
Continuing to Fight to improve his lungs and to Fight for a Cure.

Credo fermamente che la ricerca sia indispensabile se vogliamo trovare una cura radicale per la fibrosi cistica. So che non è facile per alcuni, in quanto si devono mettere in gioco personalmente, talvolta rischiando, e questo fa parte delle incognite che possono venire dalla ricerca. Ma io penso che le persone con FC devono essere consapevoli della loro fondamentale importanza nella ricerca. Senza la loro partecipazione, la cura potrebbe anche non arrivare mai perché, anche quando si fossero intraviste alcune strade rilevanti, non ci sarebbe seguito se nessuno fosse disposto a provare su sé stesso le innovazioni della ricerca.

Le persone con FC devono essere consapevoli della loro insostituibile importanza nella ricerca

Posso capire che talvolta alcune persone con FC si sentano distaccate dal mondo della ricerca, o non riescano a comprendere appieno la sua importanza e la sua urgenza. Non è sempre possibile identificarsi con un qualcosa di così grande e importante, finchè un malato o una malata qualsiasi non si confronta con la spinta che determina l'identificazione e il riconoscimento personale del problema. Un atteggiamento distaccato è più comune fra quelle persone con FC che, per una serie di motivi, non hanno ancora dovuto affrontare le difficoltà fisiche che la malattia ad un certo punto comporta. Sono abbastanza convinto che la dimensione del coinvolgimento sia direttamente proporzionale al punto a cui è giunto il decorso della malattia. Quando il tuo corpo manda segnali di sofferenza, allora le cose si cominciano a vedere sotto un'angolatura diversa.

Credo che questa posizione possa variare da caso a caso, ma la cosa importante è che, indipendentemente dalla misura in cui una persona si identifica con la ricerca (che è rapportata anche alla sua situazione personale), c'è un forte sentimento che noi persone con FC dobbiamo elaborare, perchè ci è trasmesso dai ricercatori: ed è il loro interessamento e la loro voglia di ottenere progressi. Noi che soffriamo di FC abbiamo bisogno di vedere, sentire e toccare la loro dedizione, umanità, energia. Dobbiamo confidare nel loro continuo impegno, che va al di là di ciò che ne viene loro personalmente e al di là della loro professione. Contiamo sul fatto che ci sia del sentimento in ciò che fanno. Dopo aver preso coscienza delle condizioni e degli eventuali ostacoli che potremmo incontrare al momento della nostra personale partecipazione alla ricerca, dobbiamo sentirli con noi, parte della nostra battaglia quotidiana, in qualsiasi caso.
E c'è qualcosa che non può essere semplicemente tradotto in parole. Questo qualcosa è espresso si dalle loro parole ma anche dalle loro azioni. Questo è quello che ci unisce a loro. Una volta che noi abbiamo avuto la possibilità reale di sperimentare questa totale dedizione e la passione vitale di coloro che sono coinvolti, io penso che allora un malato di FC arriva a trovare il senso di una nuova responsabilità e a mostrare attitudine alla ricerca. Solo allora uno arriva a capire quanto la sua personale partecipazione sia cruciale sia per le vite degli altri sia per la scienza.

I malati hanno bisogno di sapere che i ricercatori fanno della Ricerca FC qualcosa che è di più di un mestiere

Detto questo, vorrei parlarvi apertamente delle persone, ricercatori, scienziati ed altri professionisti che ho incontrato finora, e vorrei esprimervi i miei pensieri in merito.
Sarò franco con Voi. Posso capire un certo scetticismo o anche incredulità nei confronti della scienza e della ricerca, per quanto concerne la sua reale rilevanza ed importanza al fine di risultati concreti. Vi chiederete in che modo i benefici della ricerca possano influire sulla vostra vita quotidiana di malati FC. Vi direte: non conosco personalmente queste persone (i ricercatori) e quindi che interesse possono avere nel volermi aiutare, e in che cosa realmente consiste la loro ricerca? Potreste essere preoccupati per i potenziali rischi che potrebbero derivarvi dalla partecipazione a studi clinici. E in alcune rare situazioni potreste temere che alcuni studi siano di maggiore utilità per quelli che li stanno conducendo piuttosto che rivolti a procurare benefici alle persone a cui erano destinati in origine. Sono sicuramente dubbi e quesiti che vi ponete. Inoltre, ci possono essere anche altre domande oltre a quelle sopra ricordate. In ogni modo, quali che possano essere le vostre incertezze, non vi biasimo per i dubbi che vi vengono riguardo a tutte le varie organizzazioni che gravitano intorno al mondo della ricerca. In questo mondo possono esserci molti lati non chiari. Ma io personalmente credo che una squadra fortemente convinta dell'obiettivo finale possieda una forza inarrestabile che la fa avanzare fino al traguardo; e che la determinazione, la professionalità, la sincerità e l'unità di queste persone possano aver ragione su tutti gli altri individui o gruppi che ostacolano eventualmente la loro strada.

Lo scetticismo sulla ricerca da parte di alcuni malati può essere comprensibile: io ci metto il mio corpo, ma chi ne trarrà vantaggio?

Qualità della ricerca, determinazione, sincerità, unità dei ricercatori saranno vincenti

Ci sono menti scientifiche assolutamente brillanti, a cui importa la qualità della tua vita; e la tua vita come ammalato di FC è la sola ragione per cui continuano a lottare,

Voglio parlare di quegli uomini di scienza, quei medici, quegli infermieri che si identificano con noi e con la nostra battaglia

con lo scopo di trovare una cura. Vogliamo parlare di quegli uomini di scienza, quei medici, quegli infermieri che sono fortemente coinvolti e si identificano con noi e con la nostra battaglia. Queste persone combattevano ancora prima che io e voi nascessimo e continueranno certamente a farlo a lungo, anche quando noi non ci saremo più. Io ho incontrato alcune di queste persone. Sono piene di energia, ottimismo, speranza, e sono infaticabili. Amano il loro lavoro e soprattutto vivono per vedere i piccoli progressi che avvengono gradualmente. E la mia convinzione personale è che chi ha queste caratteristiche lavora incessantemente per far sì che le generazioni a venire, forse, non abbiano più a subire le conseguenze di questa malattia.

É per questo che dobbiamo credere ed avere fiducia nelle persone che se la sono guadagnata e ne sono degne. Queste persone e questi gruppi hanno bisogno del nostro supporto per andare avanti sulla strada della ricerca. Ancora più importante, io credo nelle persone che ho incontrato presso la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica in Italia e i loro collaboratori, con i quali esiste una completa sintonia di vedute e di idee. Fanno parte della Fondazione molti scienziati e ricercatori che hanno un legame personale molto stretto con la malattia stessa, ed altri che fanno della lotta alla malattia il loro lavoro. Ma sia gli uni che gli altri insieme hanno investito su di noi. Essi capiscono e sentono che cosa noi stiamo provando. Essi si identificano con noi e lavorano per realizzare le nostre speranze e perchè un giorno noi, ed altri che verranno dopo di noi, non debbano più combattere contro questa malattia.

Il nostro futuro continuerà a dipendere dalla scienza e dalla ricerca.

Se abbiamo oggi complessivamente una migliore qualità della vita, lo dobbiamo moltissimo alla scienza ed alla ricerca Lo dobbiamo alla costanza ed alla continuità della ricerca. E anche il nostro futuro continuerà a dipendere dalla scienza e dalla ricerca.

E di tutto questo, tu cosa pensi?

Il nostro sostegno nelle più svariate forme, compresa quella del nostro coinvolgimento personale negli studi clinici

Queste persone, coinvolte a vario titolo nella ricerca che ci sta a cuore, che siano gruppi o individui, hanno bisogno del nostro sostegno nelle più svariate forme, compresa quella del nostro coinvolgimento personale negli studi clinici. Spetta a te riflettere e decidere che ruolo vorrai avere. E mentre cerchi di capire, una delle cose più importanti che puoi fare è tenere in esercizio i tuoi polmoni e il tuo corpo ogni giorno, con i trattamenti di sostegno alla respirazione o con una combinazione di esercizio fisico e trattamenti medici.
Qualsiasi cosa tu possa fare per mantenere o migliorare la tua salute ogni giorno, falla! Questa è la vera sfida. E sfidando te stesso e facendo ogni cosa tu sia in grado di fare, potrai essere il più sano possibile. In questo modo tu aiuti i ricercatori e fai loro capire che il loro lavoro è importante e li spingi a continuare la lotta per il bene di tutti noi.

Credo nella scienza e nella ricerca. Credo in tutte le persone che vi sono coinvolte e lavorano per un futuro migliore di tutti noi. Credo nella Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica. Tutto questo ha bisogno del nostro sostegno.
Un'altra delle ragioni per cui io personalmente combatto la mia battaglia.

For me, I believe that research for the cure is unquestionably necessary. I feel it is a hard passage for some, because one has to personally put themselves potentially at risk to the trials of the unknowns that could come with research. But I believe that people with CF have to know that they play such a vital role in research for a cure. And I know others with CF who feel the same way. Without the participation, the cure would never happen even when the avenues are fully identified, because there would be no one to go through trials to see its results.

I can understand why at times some individuals with CF may feel disconnected from research, or don understand why it is so important, or why it is not such a pressing issue for them, because sometimes one cannot or does not ever identify with something so important, until he or she is faced with the force that creates the identification and personal recognition. I believe that in some cases this can be more common in people who have CF, but because of there various mutations and other factors have fortunately not had to face the hard physical realities of CF, that would cause them to be more heightened and in tuned to the personal struggles and affects on their body that would influence them to be more involved or to see the priority of their involvement from a different point of view. I tend to think that in many cases an individual with CF is more aware and understanding of the priorities of research and wants or is more open to being involved in research, as they come to a consistent point where they really feel the hard nature and affects of this disease.

I believe that this condition of an individual can be true in some cases. Not in all, but in some. But either way it does not matter. What does matter, is that regardless if a person with CF totally identifies with the priorities of research or they have not yet fully come to identify with them, there is a mindset that must be strongly felt by us with CF and conveyed by the scientific research practitioners.....and that is your caring and progressive

mentality. Those of us with CF, regardless of our degree of physical experience with, need to truly see your dedication, we need to see your energy, we need to see your commitment on an ongoing basis and beyond the point that it is just a profession. We hope that there is feeling behind what you do. After we understand the full parameters and potential obstacles that could come with our personal participation in research, we want to know, and need to know that they are in this forward struggle with us no matter what. And this is something that cannot simply be conveyed in words. This comes through in the expression of your words and your actions. That is what we read.
That is what we connect with. And once we have a real opportunity to experience and feel that sense of commitment and the living mentality of those involved, I believe only then, can one with CF come to understand his/her true connection, new found responsibility, and attitude towards research. And ultimately, only then, will one come to understand how vital a role their personal participation plays in the lives of others with CF, their own lives and the science that needs to be conducted to advance and realize a cure for all with this disease.

With that being said, I want to speak openly about my feelings towards the scientists and other research related professionals that I have met and been informed about thus far. Let me be honest with you. I can understand if you could be a little skeptical or unsure about the relevance or importance about science and research. You may wonder how the benefits of research have anything to do with your daily life with CF. You may say to yourself, "I don't know these people personally, and they don't know me personally, so what could they possibly be doing to help my life and why is their research even important?" You may be concerned with the potential risks that could come with your involvement. And in some rare situations, you may even feel that some scientific research could be self serving for some of those who are conducting it and sometimes not for the benefit of the people it is originally intended.
These are just some feelings that you may have or questions you may ask. You may have different feelings too, other than the ones that I have mentioned. Whatever your feelings are, I understand and cannot blame you for having questions or opinions about the benefits of research and organizations that facilitate it. In this world, there can be many uncertainties. But I personally believe that when you have a strong team of people fighting together for all the right reasons, the progressions of that group's advancements are momentous. And because of the depth of their persistence, professionalism, sincerity and the milestones that they reach together, they naturally begin to expose and eliminate any individuals or groups who would maybe stand in there way or who maybe wouldn't be doing all that they should for the betterment of the people they are originally trying to help. I also believe that when these bodies are ready to conduct various research with individuals with CF, that they will have heavily scrutinized their applications to the best of their scientific standards and abilities and then address all possible outcomes for the individuals involved.

There are brilliant scientific minds out there, who actually care about the quality of your life and want to find a cure for you and the others with Cystic Fibrosis for that reason alone. And just as there are dedicated caregivers, doctors and other specialists who really share, feel and identify with our struggle, there are very talented scientists and researchers who feel the same way about us. These people cared about your life before you were ever even here. They cared about all of us before we were here. They still care about all of us now. And they will continue to care about us in the future. I have met some of these men and women. And the people that I have met are always excited and have great energy and love for the work that they do, and what it can do for us. I personally feel that those who are truly connected to this disease, work endlessly towards the goal that one day all of us living now and the unborn generations may never have to experience Cystic Fibrosis ever again.

That is why it is so important to trust and believe in the people who have earned that right and who are worth believing in. Those true individuals and groups need our support to further there advancements for a cure. I personally believe that there are good people in this world and in the world of science and research. More importantly, I believe in the people at the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation and the scientists and research bodies that they work closely with on finding a cure for this disease.
There are real people out there who are making real advancements in all areas of CF, including the cure, for all the right reasons and for the betterment of us. There are many people in this field of work who have a direct connection to CF. There are also some who only work within it. But together, they are all invested in us. They understand and feel what we are going through. They identify with us and work hard in hopes that one day, we all, will never have to struggle with this disease ever again.

We owe much of the qualities of life that we have to science and those who conduct it. Many of the outcomes and medical breakthroughs in our lives and the lives of those in the future, have and will continue to depend on science and research and the dedicated men and women in it.

So where does that leave you? How do you fit in to all this?
These groups and individuals need our support in so many forms, like involvement in research as I spoke about earlier. After you understand the full parameters of being involved in research and you are able to evaluate the progress of those conducting it, then it is up to you to look within and decide what role you will take on. And as you learn more and come to find that, one of the most important things that you can do is to challenge your lungs and body physically everyday with your breathing treatments, or a combination of breathing treatments and exercise.
Whatever you can do to push yourself to maintain or improve your health everyday, DO IT! That's why it is called a challenge.
And by challenging yourself and doing everything you can to be as healthy as you can be. You are showing your support for them and making it even more meaningful for them to continue pushing their advancements forward for the benefit of all of us.

I believe in science and research. I believe in the dedicated men and women who conduct it. And I believe in the people at the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation. They all need our support.
That is another reason why I personally fight so hard to give it.

LA RETE NORDAMERICANA PER LO SVILUPPO DI TERAPIE FC: ORGANIZZAZIONE E STUDI CLINICI PROMETTENTI

The "CF Therapeutic Development Network": organization and most promising clinical trials.

George Retsch-Bogart

George Retsch-Bogart è l'attuale Presidente del Comitato Direttivo della Rete per lo Sviluppo Terapeutico della CF Foundation nordamericana (CF TDN). La sua collocazione accademica è il Dipartimento di Pediatria, Divisione di Penumologia dell'Università del North Carolina (UNC) a Chapel Hill, dove egli è professore associato di Pediatria. E' Co-Direttore del Centro di Cura pediatrico per la fibrosi cistica di questa Università (insieme con Margareth Leigh) dal 1994, Co-Direttore del Centro FC di Sviluppo Terapeutico dell'UNC dal 1998. E' Direttore del Programma di Broncoscopia Pediatrica dal 1999 e Direttore Associato del Centro di Ricerca Clinica e Translazionale dell'UNC dal 2007.

Dopo una iniziale esperienza in ricerca clinica FC, che comprendeva un lavoro sulla farmacocinetica di ibuprofen, la sicurezza di UTP inalato e suoi effetti sulla clearance mucociliare in adolescenti, nonché la partecipazione a numerosi trial clinici mono- e multicentrici, egli si unì a Mike Knowles come co-direttore del programma TDC dell'Università del North Carolina, uno dei siti fondatori della CF TDN nel 1998. Egli ha presieduto la Commissione per le Pubblicazioni e le Comunicazioni del CF TDN dal 2001 al 2005 ed è stato membro della Commissione del TDN per la valutazione dei protocolli dal 2002 al 2005. Poi si è inserito nel Comitato Direttivo del TDN nel 2005 ed è divenuto presidente del comitato nel 2007. Egli fu leader dello studio AZLI fase 2 (Aztreonam lisina aerosol) e di uno dei tre studi di fase 3. Assieme a Bonnie Ramsey e Miriam Treggiari è stato il primo ricercatore nel trial clinico EPIC (Early Pseudomonas Infection Control) e presidente del comitato direttivo di quel progetto dal 2004 al 2009. Egli sta anche attivamente sviluppando un programma per l'applicazione dei principi di miglioramento della qualità nella ricerca clinica FC.

George Retsch-Bogart is the current Chair of the CFFT Therapeutics Development Network Steering Committee. His academic appointment is in the Department of Pediatrics, Division of Pulmonology, University of North Carolina at Chapel Hill, where he is Associate Professor of Pediatrics. He is Co-Director of the UNC Cystic Fibrosis Pediatric Care Center (with Margaret Leigh) since 1994, Co-Director of the UNC CF Therapeutics Development Center (TDC) since 1998, Director of the Pediatric Bronchoscopy Program since 1999 and Associate Director of the UNC Clinical and Translational Research Center (NIH funded CTSA program) since 2007.

After initial experience in CF clinical research that included work on ibuprofen pharmacokinetics, the safety of inhaled UTP and its effects on mucociliary clearance in adolescents, and participation in numerous single center and multi-center trials, he joined Dr Mike Knowles as co-director of the University of North Carolina (UNC) TDC program, one of the founding CF TDN sites in 1998. He served as Chair of the CF TDN Publications and Presentations Committee from 2001 to 2005, member of the TDN Protocol Review Committee from 2002 to 2005 and then joined the TDN Steering Committee in 2005 and became committee Chair in 2007. He was lead PI for the AZLI phase 2 study and one of the phase 3 studies. Together with Bonnie Ramsey and Miriam Treggiari, he has been PI for the EPIC Clinical Trial and Chair of the EPIC Steering Committee from 2004 to 2009. In addition to directing UNC's participation in TDN Multicenter trials, together with the CF TDN Coordinating Center he is actively developing a program for the application of quality improvement principles to CF clinical research.

ORIGINI ED EVOLUZIONE DELLA RETE PER LO SVILUPPO DI TERAPIE FC (THERAPEUTICS DEVELOPMENT NETWORK =TDN)

Nel 1990 la Fondazione MacArthur pubblicò un importante articolo: in esso venivano sottolineati i vantaggi di una rete collaborativa per realizzare studi clinici, applicata ad una popolazione di malati colpiti da "malattia orfana" (viene definita malattia orfana quella che non attira interesse di ricerca da parte dell'industria farmaceutica, ndr). La rete avrebbe potuto fornire un ampio bacino di reclutamento di pazienti, un'esperienza diffusa in più sedi, un miglioramento delle competenze mediche e dell'esperienza clinica nelle stesse sedi, una standardizzazione degli approcci e delle procedure, uno stabilirsi di canali di comunicazione e di connessione di dati, un'opportunità di formazione per giovani ricercatori.

La fibrosi cistica, in quanto malattia orfana, fu ritenuta subito adatta a trarre beneficio dalla costituzione di una rete con tali caratteristiche. La Fondazione FC americana (CF Foundation, CFF) dovette riconoscere che la velocità con cui le nuove scoperte della scienza di base si erano mosse dal laboratorio allo sviluppo ed allo studio clinico di nuovi farmaci era stato molto lento. Per questa ragione promosse due programmi, il primo rivolto a fornire supporto alle industrie biotecnologiche nello sviluppo di nuovi farmaci per FC e il secondo per accelerare la conduzione di studi clinici in pazienti FC. Gli studi clinici multicentrici che hanno portato all'approvazione da parte della FDA (Food and Drug Administration, massimo ente americano per la regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, ndr) della tobramicina per inalazione (Tobi) e del dornase alpha (DNAase o Pulmozyme, ndr) hanno dimostrato la volontà e gli sforzi diretti a condurre grandi studi multicentrici fra i centri FC degli Stati Uniti.
Bonnie Ramsey dell'Università di Washington e la CF Foundation sono stati i pionieri dello sviluppo della Rete per le Terapie FC (Therapeutics Development Network =TDN) nella metà degli anni 90. Fu indetto un bando per l'assegnazione di finanziamenti, questo portò alla selezione di 8 centri destinati ad unirsi alla CF Foundation e al Centro di Coordinamento della Rete (con sede a Seattle), per mettere in funzione la Rete stessa.

Azioni della Fondazione FC USA: sviluppare nuovi farmaci per FC e accelerare la conduzione di studi clinici in pazienti FC

Primo Periodo della Rete e Realizzazioni (1998-2002)

Il periodo iniziale è stato caratterizzato dalla formazione di una rete funzionale che includeva sia il centro di coordinamento presso l'Università di Washington sia gli incarichi per il controllo, la revisione e lo sviluppo di protocolli, le pubblicazioni, l'appoggio dei pazienti e il rispetto delle norme etiche, e la realizzazione degli studi. Furono messi a punto i valori di riferimento per i laboratori e furono definite le procedure operative per assicurare la standardizzazione, che fu rivista da un ente di controllo della qualità presso il centro di coordinamento. Sempre in questo periodo furono condotti 22 studi multicentrici, più della metà finanziati dall'industria, di fase I e fase II nel 75% dei casi e per il resto suddivisi in maniera pari fra studi di fase III e protocolli per definire misure di risultato.

Prima Espansione 2002-2005

Il razionale per l'espansione si è basato sul successo ottenuto nei primi quattro anni: si era creata la necessità di allargare l'insieme di pazienti candidati alla partecipazione negli studi della fase iniziale ed era anche cresciuto il numero di studi che l'industria offriva di finanziare.
Dopo l'assegnazione, per competizione, di nuovi finanziamenti, la Rete si è accresciuta ed è passata a comprendere 14 sedi nel 2002 e 18 sedi nel 2004. Furono allestiti laboratori di riferimento per la microbiologia, l'interpretazione del test dei potenziali nasali, il saggio di mediatori dell'infiammazione, l'interpretazione della citologia e le tecniche d'immagine (radiografiche, risonanza magnetica, tomografia computerizzata). Alla fine di questo periodo di sette anni, il bilancio era di 34 studi clinici, che avevano arruolato 1900 pazienti e prodotto 14 pubblicazioni.

Allargare l'insieme di pazienti candidati alla partecipazione negli studi: 34 studi, 1900 pazienti, 14 pubblicazioni

Razionale per l'Espansione Attuale della Rete per lo Sviluppo di Terapie FC

Il successo ottenuto con l'abbinamento del Programma della CF Foundation per la scoperta di nuove terapie (CFF Therapeutics Program for drug discovery) alla Rete ha attratto un maggior numero di studi sponsorizzati da industrie farmaceutiche, come si può chiaramente vedere nella crescita del numero di farmaci in sperimentazione descritti nella "Pipeline" (Direttiva di Ricerca, ndr) della CF Foundation (www.cff.org, ndr). Questo ha progressivamente aumentato anche il bisogno di pazienti da arruolare negli studi clinici e di conseguenza la necessità di ricorrere a Centri anche al di fuori del

Migliorare l'efficienza e la produttività nella ricerca clinica, tutelando la sicurezza dei pazienti e mantenendo la qualità dei dati.

programma della Rete. Il numero di pazienti necessari per gli studi approvati dalla Rete era stato di 109 nel 1999, ed è diventato, secondo le stime dell'industria farmaceutica, di circa 2000 nel 2009. L'efficiente completamento di questi studi dovrebbe servire a espandere ulteriormente l'insieme dei pazienti e il numero di sedi partecipanti, così come a fornire personale esperto in ogni Centro, in grado di arruolare soggetti e condurre gli studi in maniera sicura ed efficiente. Il successo ottenuto dalla CF Foundation nella proposta di metodi per migliorare la qualità delle cure ha stimolato all'interno della Rete un'iniziativa: essa si propone di migliorare l'efficienza e la produttività anche nell'ambito della ricerca clinica, mentre nello stesso tempo viene tutelata la sicurezza dei pazienti e mantenuta la qualità dei dati.

Come passo intermedio, sulla via di una maggiore espansione, la CF Foundation ha assegnato quarantacinque premi per facilitare la ricerca clinica a 45 sedi nel 2006 e ad altri 15 nel 2007 (Figura 1). Questo ha permesso ai Centri di cura FC, che hanno serio interesse a migliorare le loro capacità di ricerca clinica, di assumere personale dedicato, soprattutto coordinatori di ricerca, e ha dimostrato il successo nella partecipazione agli studi multicentrici prima ancora che i Centri, nel 2009, chiedessero di entrare a far parte della Rete.
Vedere nel testo inglese la Figura 1

Struttura attuale e obiettivi del CFFT TDN

La rete USA: 77 centri per lo sviluppo di terapie e 7 centri nazionali di risorse.

Dal 2009, 77 centri compongono la Rete per lo Sviluppo di Terapie della CF Foundation. All'interno di questo gruppo di 77, 13 Centri sono designati come Centri Translazionali, vale a dire Centri che hanno competenza ed esperienza per ricerche translazionali (l'insieme dei percorsi di ricerca che, dalle molecole scoperte dalla ricerca di base, porta alla loro applicazione nei pazienti, ndr). Il ramo Terapeutico della CF Foundation (CFFT) fornisce supporto finanziario per la Rete, che è così composta: un Centro di Coordinamento, con sede a Seattle, 77 centri per lo Sviluppo di Terapie e 7 Centri Nazionali per le Risorse (i dettagli su questi sono in Appendice nel testo inglese, ndr).
Vedere nel testo inglese la Figura 2

La struttura della Rete, nelle sue componenti di direzione e controllo, si può vedere nella Figura 3 (*testo inglese*). Il Comitato Esecutivo per la Ricerca Clinica (Clinical Research Executive Committee, CREC) è l'organo della Rete che ha la massima autorità e fornisce guida scientifica alla Rete. È questo comitato che stabilisce quali siano le priorità per le ricerche che la Rete intende svolgere, che assegna la strategia di accesso ai protocolli e sovraintende alla struttura e al controllo di tutte le attività della Rete. Il Comitato Direttivo (Steering Committee, SC) governa le operazioni della Rete. Stabilisce le strategie e le procedure, esamina il rendimento delle sue sedi, partecipa alle visite nelle sedi, sorveglia le commissioni della Rete, e formula le linee guida per il pagamento dei soggetti inclusi negli studi. Altre commissioni si occupano di esaminare le pubblicazioni scientifiche, sorvegliare i centri nazionali per le risorse, valutare i protocolli e coordinare le speciali funzioni dei Centri Translazionali.
Vedere Figura 3 nel testo inglese.

Come opera la direzione di rete per migliorare la qualità di ricerca

Il Comitato Direttivo della Rete ha il compito di sviluppare un programma per il miglioramento della qualità della ricerca, allo scopo di sorvegliare l'attività complessiva e il rendimento dei centri della rete. Questo Comitato esaminerà o condurrà visite direttamente nelle sedi della Rete in cui i team presentino dei problemi, in modo da suggerire interventi che li possano risolvere. Le sedi sono tenute a inviare rapporti mensili al Centro di Coordinamento, in modo che sia implementato un database per ogni studio avviato. In questo modo possono essere esaminati gli indici che misurano l'efficienza nelle varie fasi dello studio: avvio, arruolamento e soprattutto svolgimento (per esempio, il tempo che intercorre fra il ricevimento del protocollo e la sua approvazione, il tempo fra l'approvazione e l'arruolamento del primo paziente, la percentuale di obiettivi raggiunti nell'arruolamento e la percentuale di pazienti di quel centro che partecipano alla ricerca clinica).

Il sito web (TDN website) costituisce un elemento centrale della Rete. Esso contiene informazioni dettagliate su ogni sede, i contatti per le sedi e i centri di riferimento, le presentazioni fatte ai meeting e le segnalazioni dei congressi. Ogni commissione ha la propria sezione per pubblicare documenti rilevanti, elenchi, e discussione di argomenti. Tutte le sedi possono vedere lo stato dei trial clinici che sono in via di realizzazione,

o in fase di revisione, o sono già conclusi, così come possono conoscere il sistema di valutazione della Commissione per l'Analisi dei Protocolli: essa si occupa di criteri chiave quali il Merito Scientifico, il Disegno dello Studio, la Fattibilità e la Rispondenza alla Strategia all'interno del programma generale della Rete. Ogni sede può scaricare, per ogni studio cui partecipa, i dati più recenti riguardo all'arruolamento dei pazienti.

La centrale di coordinamento: il sito web

In definitiva, la versione più recente della Rete della CF Foundation è evoluta da un piccolo gruppo di pionieri che l'hanno sostenuta inizialmente fino a diventare un programma che raccoglie un insieme molto più grande di Centri FC, con un più ampio spettro di esperienza e una più larga base di pazienti (circa 19.000), un robusto Centro di Coordinamento e un gruppo di Centri per le Risorse che possiedono esperienza specializzata nelle novità essenziali per la ricerca clinica FC. La mission della Rete è quella di facilitare lo studio clinico di terapie, nuove o già esistenti, per guarire o attenuare il decorso della fibrosi cistica. Possiamo anticipare che tutti coloro che partecipano alla Rete si propongono di lavorare con dedizione e criticamente verso questo obiettivo.

Mission della Rete: favorire studio clinico di terapie, nuove o già esistenti, per guarire FC o attenuarne il decorso

I TRIAL CLINICI PIÙ PROMETTENTI

Modulatori di CFTR

Ataluren (PTC124), una piccola molecola che riavvia la sintesi di RNAm di CFTR quando è bloccata da mutazioni che ne provocano un arresto prematuro (mutazioni stop). Sta per essere testata in uno studio di fase 3 condotto negli USA, in Canada e in Europa. Gli studi precedenti avevano dimostrato la sicurezza e tollerabilità del farmaco ed effetti biologici incoraggianti (3). Circa il 10% dei pazienti FC hanno mutazioni che portano ad un arresto prematuro della sintesi di proteina CFTR (sono mutazioni attribuite alla Classe1)

Ataluren (PTC124) per mutazioni stop

Un altro gruppo di mutazioni FC (attribuite alla Classe IV) causa un'alterazione della conduttanza (permeabilità al passaggio degli elettroliti attraverso la membrana delle cellule epiteliali, ndr) della proteina CFTR, che in questi casi è stata normalmente prodotta, anche se difettosa, ed è arrivata a collocarsi sulla membrana apicale della cellula. Queste mutazioni sono trattabili con farmaci che migliorano la conduttanza: essi sono chiamati "potenziatori". Il programma più avanzato riguarda **VX-770**, che è già passato attraverso studi iniziali che hanno dimostrato la sicurezza del farmaco, la capacità di produrre notevoli miglioramenti del funzionamento di CFTR, oltre che il miglioramento della funzione polmonare. Stanno per iniziare quest'anno con questo farmaco due studi pilota di fase 3. Un terzo composto, **VX809**, è un correttore della proteina CFTR quando è mal "ripiegata", difetto chiave nella mutazione DF508 (Classe III). Uno studio di fase 2 con questo farmaco inizierà a metà anno.

Potenziatore VX-770

Correttore VX-809

Ripristino del Liquido di Superficie delle Vie Aeree

È stato provato che la soluzione salina ipertonica porta beneficio agli adulti con FC (4). Da poco è iniziato un trial multicentrico sponsorizzato dalla CFFT nei bambini (Studio nei bambini della soluzione salina per inalazione, Infant Study of Inhaled Saline= ISIS). Esso paragona la **soluzione salina ipertonica** (NaCl al 7%) alla soluzione isotonica (la comune soluzione fisiologica, usata come soluzione di controllo, ndr) in bambini di età compresa fra i 4 e i 59 mesi di età, per un periodo di 48 settimane. S'intende arrivare ad inserire nella ricerca un campione di 300 bambini sparsi in 30 sedi. Quello che viene misurato come risultato principale è il numero di esacerbazioni polmonari (definite secondo protocollo) , quelle che richiedono antibiotici per bocca, per aerosol o per endovena. È il primo studio di una "terapia preventiva" in questo gruppo di età e il primo trial clinico che misura le esacerbazioni polmonari e i dati della funzionalità polmonare nel bambino piccolo.

Soluzione salina ipertonica nei bambini piccoli

Un'alternativa alla somministrazione di soluzione salina diretta alla superficie delle vie aeree è la modulazione dei canali ionici esistenti. Il **Denofusol** (5) un agonista (farmaco che favorisce l'azione, ndr) di un canale alternativo del cloro, sta per essere testato in uno studio pilota di fase IIIb. Lo studio precedente di fase IIIa aveva mostrato un miglioramento della funzione polmonare nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo e un miglioramento anche nei soggetti che passavano dal trattamento con placebo al trattamento (conosciuto) con il farmaco.

Denofusol per canale alternativo del cloro

Blocco canale del sodio GS9411

Si ritiene che anche un eccessivo assorbimento del sodio possa giocare un ruolo nella deplezione del liquido delle vie aeree in FC. Il blocco dei canali del sodio con il composto **GS9411** (prodotto dalla Gilead) è alla base del programma di sviluppo di questi farmaci. Gli studi precedenti con agenti bloccanti il canale del sodio (es. amiloride) non hanno avuto un robusto effetto clinico, benché vi siano in vivo e in vitro effetti fisiologici evidenti che supportano il razionale di questa terapia.

Alterazione del muco

DNAse nei pazienti più piccoli

Il Dornase alfa (DNAase) è stato usato per più di un decennio da quando fu approvato. Rimane aperta la questione se sia efficace il **DNAse nei pazienti più piccoli**, ma è difficile rispondere perché manchiamo di misure oggettive per valutare i risultati nei bambini di età inferiore ai 6 anni. La disponibilità di nuovi test di funzione polmonare utilizzabili anche al di sotto di quest'età permetterà ricerche e valutazioni in questi pazienti più piccoli, che spesso ricevono terapie di utilità non provata dai risultati degli studi clinici.

Anti-infettivi

Eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa*

Il trial clinico chiamato EPIC (Early Pseudomonas Infection Control = Controllo Precoce dell'Infezione da Pseudomonas, ndr) si propone di paragonare l'efficacia di quattro strategie di trattamento per **mantenere l'eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa*** nei bambini da 1 a 12 anni, per un periodo di 18 mesi dopo la prima comparsa di Pseudomonas (6). Le strategie studiate differiscono riguardo alla frequenza della terapia (un trattamento ogni 3 mesi in confronto con trattamenti fatti solo se le colture di Pseudomonas successive al primo trattamento sono positive) e al tipo di antibiotici (4 settimane di tobramicina per inalazione da sola o in combinazione con due settimane di ciprofloxacina per bocca). L'ultimo paziente finirà il suo trattamento nel giugno 2009 e i risultati finali saranno presentati nell'ottobre 2009 alla Conferenza Nord-Americana.

Azitromicina nei soggetti senza *Pseudomonas*

In seguito alla dimostrazione degli effetti positivi dell'azitromicina continuata nei soggetti con coltura positiva per *Pseudomonas* (7,8), è stato organizzato dalla CFFT un trial multicentrico per valutare l'efficacia dell'**azitromicina anche nei soggetti *Pseudomonas* negativi**. È stato completato l'arruolamento dei pazienti e i risultati saranno presentati sempre alla Conferenza Nord-Americana.

Aztreonam lisina aerosol

La necessità di avere più antibiotici per inalazione per controllare l'infezione cronica FC ha portato allo sviluppo dell'**aztreonam lisina per inalazione (AZLI)**. Questo antibiotico è stato testato in due studi di fase 3 (9,10), che hanno mostrato un significativo miglioramento della funzione polmonare e dei risultati riferiti dai pazienti. Altri studi clinici sono stati intrapresi negli USA e in Europa. La FDA non ha ancora approvato la messa in commercio del farmaco e ha richiesto un nuovo studio clinico, ritardandone così la disponibilità per i pazienti con infezione cronica da Pseudomonas.

Fosfomicina più tobramicina aerosol

La casa farmaceutica Gilead ha anche sviluppato un nuovo antibiotico combinato, **fosfomicina e tobramicina per inalazione (FTI)**, che ha superato lo studio iniziale su sicurezza e tollerabilità ed è ora utilizzato in uno studio di fase 2 per valutare l'efficacia e aggiungere altri dati di sicurezza. Il nuovo composto dovrebbe essere efficace su *Pseudomonas* e *Staph.aureus* (meticillino-sensibile e meticillino-resistente). Un altro antibiotico per inalazione in via di sviluppo sfrutta una nuova tecnologia: i liposomi.

Liposomi aerosol: Arikace TM

Queste sono particolari particelle lipidiche che dovrebbero veicolare in profondità l'antibiotico, che è l'amikacina. Il nome della nuova formulazione è **Arikace TM**, attualmente in sperimentazione di fase 2 in America e in Europa. Si stanno studiando anche altre formulazioni di antibiotici per inalazione: il **TOBI in polvere** per inalazione (TIP), i fluorochinolonici per inalazione (ciprofloxacina e levofloxacina).

TOBI polvere

Anticorpi anti-*Pseudomonas*

Il programma più innovativo nell'area aintiinfettiva è condotto dalla Kalibios Pharmaceuticals e riguarda un **anticorpo che interferisce con il meccanismo d'infezione da *Pseudomonas*** bloccandone l'apparato per la secrezione di tipo 3° (*secrezione di fattori di virulenza da parte del batterio, ndr*); esso potrebbe essere usato in combinazione con gli antibiotici. È in fase di studio I/II. Molti altri sono gli studi clinici in corso per la sperimentazione di nuove terapie, ma quelli citati rappresentano, a mio avviso, quelli che potrebbero avere maggiori effetti sulle cure cliniche e di cui abbiamo informazioni sufficienti per farne un pubblico commento.

Bibliografia
Vedere testo inglese

Appendici
Centri nazionali di risorse per la ricerca della CFFT TDN. Centri per lo sviluppo di terapie della CFFT TDN
Vedere testo inglese

EVOLUTION AND ORGANIZATION OF THE CF THERAPEUTICS DEVELOPMENT NETWORK

The origins of the CF Therapeutics Development Network (TDN):
In 1990, the MacArthur Foundation published a landmark paper outlining the advantages of a clinical trials network for an orphan disease population (1). These included provision of a large recruitment pool for patients, broad expertise across multiple sites, enhancement of medical sciences and clinical expertise at sites, standardization of approaches and procedures, established communication and data linkages, and training opportunities for young investigators. Cystic fibrosis as an orphan disease was ideally suited to benefit from such a network. The CF Foundation recognized that the pace of moving new discoveries in the basic science laboratory toward the development and clinical testing of new therapeutic agents was very slow. They initiated two programs, one to support biotech companies developing new drugs for CF and a second to accelerate the conduct of clinical trials in patients with CF. Multicenter trials leading to FDA approval of tobramycin solution for inhalation and dornase alpha demonstrated the strengths and challenges of conducting large multicenter trials among CF centers in the US. Dr. Bonnie Ramsey from the University of Washington together with the CF Foundation pioneered the development of the CF TDN in the mid 1990's. Following a competitive grant review 8 Centers in the US were selected to join with the CFF and the TDN Coordinating Center in Seattle to establish the CF TDN.

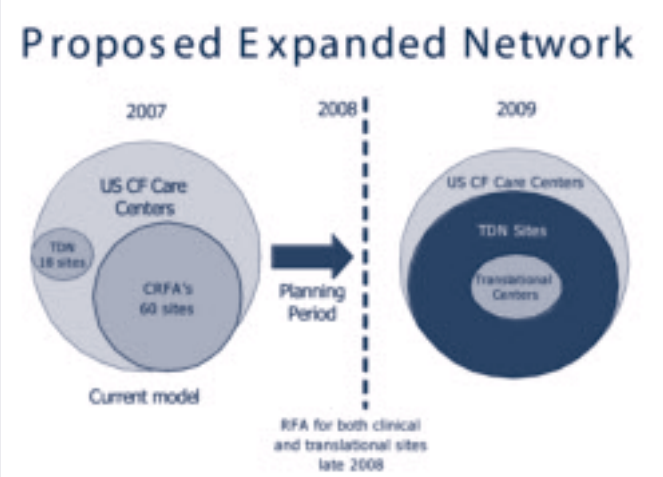
Early Period of CF TDN and Accomplishments (1998-2002):
The initial period was characterized by formation of a functional network which included a coordinating center at the University of Washington as well as committees for governance, protocol review, protocol development, publications, patient advocacy and ethics, and study implementation (2). Reference laboratories were developed and standard operating procedures were written to ensure standardization which was overseen by a quality assurance unit at the coordinating center. During this period 22 multicenter studies were conducted, more than half were industry sponsored with about 75% being phase I and II studies, and the rest equally divided between phase III and outcome measure protocols.

First Expansion 2002-2005:
The rationale for expansion was based on success during the first four years and the need to expand the pool of eligible patients to participate early phase trials as the number of industry sponsored trials offered to the TDN increased. After competitive grant review, the TDN expanded to 14 sites in 2002 and to 18 sites by 2004. Core laboratories had been established for microbiology, NPD interpretation, inflammatory mediator assay, cytology interpretation and imaging (HRCT). At the end of this seven year period, 34 studies had been conducted enrolling approximately 1900 patients and producing 14 publications directly related to TDN trials.

Rationale for Current Expansion of the CF TDN:
The twin successes of the CFF Therapeutics Development Program for drug discovery and the TDN attracted more industry sponsored studies as shown annually by the CFF in the growing pipeline of new therapeutics under development. This progressively increased demand on patient enrollment in CF clinical trials necessitating use of CF centers outside the TDN program. The projected number of patients needed in TDN-approved trials based on industry estimates grew from 109 enrolled in 1999 (TDN studies) to 2000 in 2009. The efficient completion of these trials would be served by expanding the pool of patients and number of participating sites, as well as providing trained, experienced staff at each CF Center to enroll subjects and conduct the trials safely and efficiently. In addition, CFF success in applying quality improvement methodologies to improve outcomes in clinical care stimulated an initiative within the TDN to adapt these concepts toward improving efficiency and productivity in clinical research, while always maintaining patient safety and data quality.

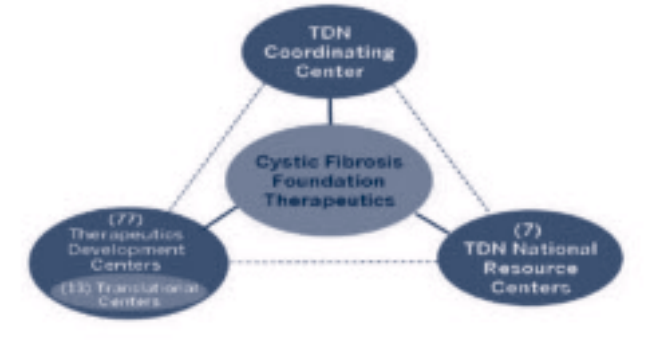
As an interim step in a major expansion, the CFF awarded Clinical Research Facilitation Awards to 45 sites in 2006 and an additional 15 in 2007 (Figure 1). This permitted CF care centers with serious interest in improving their clinical research capabilities to hire dedicated staff, primarily research coordinators, and demonstrate success in participating in multi-center trials before applying for TDN membership in 2009.

Figure 1.



Current Structure and Goals of the CFFT TDN
Beginning in 2009, 77 centers now form the CFFT Therapeutics Development Network. Within this group 13 are designated as Translational Centers possessing special capability and experience in CF translational research. CFFT provides financial support for the TDN which includes the TDN Coordinating Center in Seattle, the 77 Therapeutics Development Centers (TDCs) and 7 National Resource Centers (details provided in the Appendix).

Figure 2.



The committee and governance structure is outlined in Figure 3. The Clinical Research Executive Committee (CREC) is the top level committee which provides scientific leadership for the network. It establishes therapeutic priorities for CFFT-sanctioned studies, assigns strategic fit for network protocols, reviews network activities and oversees network structure and governance. The Steering Committee (SC) is the primary governing body for network operations. It establishes network-wide policies and procedures, reviews site performance, participates in site visits, oversees network committees, and sets study subject payment guidelines. Other committees address review of publications, oversight of national resource centers, protocol review and coordination of the special functions of the Translational Centers.

Figure 3.

The TDN SC is developing a quality improvement program which will track the overall activity or performance of TDN sites. It will review or conduct site visits with teams who are having problems in order to develop clear interventions so that existing problems can be remedied. Sites provide a monthly report to the TDN Coordinating Center which is entered into a database tracking site activity organized by study protocol to facilitate review of various metrics which measure efficiency of start-up, enrollment and overall activity (for example, time from protocol receipt to approval for enrollment, time from approval to first patient enrolled, percentage of enrollment goals met and percentage of patients in the center participating in clinical research)

The TDN website forms a central element of the network. It contains informational items such as details about each site, the contact information about sites and reference centers, presentations from meetings and conference calls. Each committee has their own section for placement of relevant documents, rosters, and discussion of topics. All sites can assess the status of clinical trials which are upcoming, under review, or underway, as well as view the Protocol Review Committee's rating of key categories such as Scientific Merit, Study Design, Feasibility and Strategic Fit within the overall TDN program. Each site can download the most current data on enrollment by study in which they are participants.

Overall, the newest version of the CFFT TDN has evolved from a small group of pioneers who laid the foundation for a program that now encompasses a much larger collection of CF Centers with a broader range of experience and a larger patient base (approximately 19,000), a robust Coordinating Center and a group of resource centers with specialized expertise in novel outcomes essential to CF clinical research. The stated mission of the CFFT TDN is to facilitate the clinical study of new and existing therapies to cure and control cystic fibrosis. We anticipate that all the participants in the TDN will continue to work passionately and critically toward this goal.

MOST PROMISING CLINICAL TRIALS

CFTR Modulators:
Ataluren (PTC124) a small molecule, which allows the read-through of premature stop codons in CFTR mRNA, is being tested in a phase 3 trial conducted in the US, Canada and Europe. Preceding clinical trials have demonstrated safety and tolerability, and encouraging biological effects (3). Overall approximately 10% of patients with CF have mutations that lead to premature truncation of CFTR protein (designated as Class I).

Another subset of CF mutations cause impaired conductance despite normal trafficking to the apical membrane (Class IV) and are amenable to agents which improve conductance. These drugs are labeled "potentiators." The most active program involves VX-770 which has already moved through early phase trials which demonstrated safety and strong improvements in biological measures of CFTR function, as well as improved lung function. Two phase 3 pivotal trials are to begin this year. A third compound, VX-809, is a corrector of misfolded CFTR protein which is a key defect in DF508 mutation (Class III). A phase 2a trial in the US is scheduled to begin mid-year.

Restore Airway Surface Liquid:
Hypertonic saline has been tested and shown to be beneficial in adults with CF (4). A CFFT-sponsored multicenter trial (Infant Study of Inhaled Saline or ISIS) has begun. It compares hypertonic saline (7% NaCl) to isotonic saline (control) in children ages 4 to 59 months of age, 48 weeks duration and sample size of 300 infants and children across 30 sites. The primary endpoint is rate of protocol-defined pulmonary exacerbations requiring oral, inhaled or intravenous antibiotics. It is the first trial of preventive therapy in this young age group and first to use pulmonary exacerbations and infant pulmonary function tests as endpoints.

An alternative to administering saline to the airway surface is to modulate existing ion channels. Denufosol (5), a chloride channel agonist, is now being tested in a second phase III pivotal trial. The previous phase III study showed progressive improvement in lung function (FEV1) for the treated group compare to placebo and in the open label period, patients previously receiving placebo showed improvement after starting Denufosol.

Excessive sodium absorption is believed to play a role in the depletion of airway surface liquid in CF. Blocking sodium channels with Gilead's compound GS9411 forms the basis for this drug development program. Previous trials with sodium channel blocking agents have not had a robust clinical effect despite consistent in vivo and in vitro physiologic effects providing the rationale for this therapy.

Mucus Alteration:
Dornase alpha has been used clinically for more than a decade since its approval. Questions remain about its efficacy in younger patients but have been difficult to answer because of the lack of objective outcome measures in children less than 6 years of age. The availability of new lung function tests applicable to younger patients will allow evaluation in these younger patients who may often receive therapy without evidence from clinical trials.

Anti-infective:
The EPIC Clinical trial is comparing the effectiveness of four treatment strategies to maintain eradication of Pseudomonas aeruginosa in children ages 1 to 12 years over an 18

month period following new acquisition of Pseudomonas (6). The treatment strategies involve frequency of therapy (every 3 months compared to treatment only if subsequent cultures are Pseudomonas positive) and antibiotic selection (4 weeks of tobramycin solution for inhalation alone or in combination with two weeks of oral ciprofloxacin). The last patient will complete treatment in June 2009 and final results will be presented in October 2009 at the North American Cystic Fibrosis Conference.

Following demonstration of positive effects of chronic azithromycin in Pseudomonas culture positive subjects (7,8), a multicenter trial was developed with CFFT support to assess effectiveness in Pseudomonas negative subjects. Enrollment is complete and results will be presented at the North American CF Conference this year.

The need for additional inhaled antibiotics to manage chronic airway infection in patients with CF led to the development of aztreonam lysine for inhalation (AZLI). This antibiotic was tested in two phase 3 trials (9,10) which showed significant improvements in lung function and patient reported outcomes. Additional trials are underway in the US and Europe. The US FDA has not yet approved the formulation and is requiring an additional clinical trial, delaying its availability for patients with chronic Pseudomonas infection.

Gilead has also developed a novel antibiotic combination, fosfomycin and tobramycin for inhalation (FTI), and based on successful safety and tolerability testing has moved to a phase 2 protocol assessing efficacy and gathering additional safety data. This agent would be effective for Pseudomonas and Staph. aureus (methacillin sensitive and methacillin resistant).
Another inhaled antibiotic in clinical development/trials relies on the novel application of liposomal technology in a new formulation of amikacin. Arikace™ is currently in phase 2 testing in the US and Europe. Other inhaled antibiotic formulations under clinical development and testing include TOBI Inhaled Powder (TIP), inhaled fluoroquinolones, ciprofloxacin and levofloxacin.

The most novel development program in the anti-infective area is by Kalibios Pharmaceuticals for an antibody which interferes with the mechanism of Pseudomonas infection by blocking type III secretion apparatus and may be used in combination with antibiotics. It is now in the process of phase I/II study.

Many other clinical trials are underway for other therapeutic agents but in my opinion these represent the ones with the greatest potential impact on clinical care and the ones for which we have sufficient information to publicly make comment.

Bibliografia / *References*

1. Kraemer HC, Pruyn JP. The evaluation of different approaches to randomized clinical trials. Report on the 1987 MacArthur Foundation Network I Methodology Workshop, Arch Gen Psychiatry 47 1990; 1163-1169.
2. Goss, CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Ramsey BW. The cystic fibrosis therapeutics development network (CF TDN): a paradigm of a clinical trials network for genetic and orphan diseases. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 1505-1528.
3. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, Nissim-Rafinia M, Blau H, Rivlin J, Aviram M, Elfring G, Norhtcutt VJ, Miller LL, Kerem B, Wilschanski M. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. Lancet 2008; 372:719-727.
4. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med 2006; 354:241-250.
5. Deterding RR, Lavange LM, Engels JM, Mathews DW, Coquillette SJ, Brody AS, Millard SP, Ramsey BW; for the Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network and the Inspire 08-103 Working Group. Phase 2 randomized safety and efficacy trial of nebulized denufosol tetrasodium in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176:362-9.
6. Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart GZ, Gibson RL, Williams J, Emerson J, Kromal R, Ramsey BW, EPIC Study Group. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: Rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. Contemp Clin Trials (2009), doi:10.1016/j.cct.2009.01.003, in press.
7. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW for the Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:1749-1756.
8. Equi A, Balfour-Lynn, Bush A, Rosenthal M. Long-term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial. Lancet 2002; 360:978-984.
9. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gobson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. CHEST 2009; 135:1223-1232.
10. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine is effective in intensively-treated patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 921-928.

Appendix 1

CFFT TDN National Resource Centers

Center for Biochemical Markers (CBM) Children's Hospital of Denver
(Markers of inflammation and fibrosis in clinical specimens)
Center for CF Microbiology (CCFM) Seattle Children's Hospital
(Isolation, quantitation, identification, susceptibility testing of CF-specific pathogens)
Center for CFTR Detection (CCD) University of Alabama at Birmingham
(Quality and consistency of performance and interpretation of NPD)
Center for Diagnostic Imaging (CDI) University of Cincinnati
(Facilitate use of imaging studies in TDN studies)
Center for Interpretive Cytology (CIC) Rainbow Babies & Children's Hospital, Cleveland
(Differential identification and interpretation of cells from airway secretions, epithelia)
Center for Pediatric Lung Function (CPLF) University of North Carolina at Chapel Hill
(Training and guidance for infant and preschool lung function testing)
Center for Sweat Analysis (CSA) Children's Hospital of Denver
(Sweat electrolyte analysis as a CFTR outcome measure in clinical studies)

CFFT Therapeutics Development Centers - Centri per lo sviluppo di terapie

State	City Location	Funding Type	Hospital Affiliation	Academic Affiliation
AK	Anchorage	TDC	Alaska Regional Hospital	
AL	Birmingham	Translational Center	The Children's Hospital Alabama	University of Alabama at Birmingham
AZ	Phoenix	TDC	Phoenix Children's Hospital	
AZ	Tucson	TDC	University Medical Center	University of Arizona
CA	Los Angeles	TDC	Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California University Hospital	University of Southern California
CA	Oakland	TDC	Kaiser Permanente Oakland Medical Center	
CA	San Diego	TDC	Rady Children's Hospital UC San Diego Medical Center	University of California at San Diego
CA	Palo Alto	Translational Center	Lucile S. Packard Children's Hospital Stanford University Medical Center	Stanford University
CO	Denver	Translational Center	The Children's Hospital, National Jewish Medical Center	University of Colorado
CT	Hartford	TDC	Connecticut Children's Medical Center, Hartford Hospital	University of Connecticut
CT	New Haven	TDC	Yale - New Haven Hospital	Yale University
DE	Wilmington	TDC	Alfred I. duPont Hospital for Children, Christiana Care Health System	Thomas Jefferson University College of Medicine
FL	Jacksonville	TDC	Baptist Medical Center Wolfson Children's Hospital	Mayo Medical School
FL	Miami	TDC	Jackson Memorial Hospital, University of Miami Hospital and Clinics	University of Miami Miller School of Medicine
FL	Orlando	TDC	Arnold Palmer Hospital for Children, Central Florida Pulmonary Group	Florida State Medical School
GA	Atlanta	TDC	Children's Healthcare of Atlanta at Egleston, Emory University Hospital	Emory University
GA	Augusta	TDC	Medical College of Georgia Health Inc.	Medical College of Georgia
IA	Iowa City	Translational Center	University of Iowa Hospitals & Clinics	University of Iowa
ID	Boise	TDC	St. Luke's Regional Medical Center	
IL	Chicago	TDC	Center for Advanced Medicine	The University of Chicago
IL	Chicago	Translational Center	Children's Memorial Hospital, Northwestern Memorial Hospital	Northwestern University
IN	Indianapolis	TDC	Indiana University Hospital, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Clarian Health	Indiana University
KS	Wichita	TDC	Via Christi Specialty Clinics	University of Kansas School of Medicine
KY	Lexington	TDC	University of Kentucky Chandler Medical Center	University of Kentucky
LA	Shreveport	TDC	Christus Schumpert Medical Center, LSU Health Sciences Center, Shreveport	Louisiana State University
MA	Boston	TDC	Children's Hospital Boston	Harvard University
MA	Boston	TDC	Massachusetts General Hospital	Harvard University
MA	Worcester	TDC	University of Massachusetts Memorial Medical Center	University of Massachusetts Medical School
MD	Baltimore	Translational Center	John Hopkins Hospital	John Hopkins University
ME	Portland	TDC	Maine Medical Center	University of Vermont
MI	Ann Arbor	TDC	University of Michigan Health System	University of Michigan
MI	Detroit	TDC	Children's Hospital of Michigan, Detroit Medical Center, Harper University Hospital	Wayne State University
MI	Grand Rapids	TDC	DeVos Children's Hospital at Spectrum Health, Spectrum Health Hospital	Michigan State University College of Human Medicine
MN	Minneapolis	TDC	Children's Hospital and Clinics of Minnesota	University of Minnesota
MN	Minneapolis	Translational Center	University of Minnesota Children's Hospital, University of Minn. Medical Center-Fairview	University of Minnesota
MO	Kansas City	TDC	Children's Mercy Hospital	Kansas University
MO	St. Louis	TDC	St. Louis Children's Hospital, Barnes-Jewish Hospital	Washington University
NC	Durham	TDC	Duke Children's Hospital, Duke University Medical Center	Duke University

	NC	Chapel Hill	Translational Center	North Carolina Children's Hospital	University of North Carolina at Chapel Hill	
	NE	Omaha	TDC	The Nebraska Medical Center	University of Nebraska Medical Center	
	NH	Lebanon	TDC	Children's Hospital at Dartmouth, Dartmouth-Hitchcock Medical Center	Dartmouth Medical School	
	NJ	Long Branch	TDC	Monmouth Medical Center	Drexel University College of Medicine	
	NJ	Morristown	TDC	Morristown Memorial Hospital, The Mount Sinai Hospital	Mount Sinai School of Medicine	
	NM	Albuquerque	TDC	University of New Mexico Health Sciences Center	University of New Mexico	
	NY	Albany	TDC	Albany Medical Center Hospital and Clinics	Albany Medical College	
	NY	Buffalo	TDC	Women and Children's Hospital of Buffalo	State University of New York at Buffalo	
	NY	New York City	TDC	St. Vincent's Hospital, Manhattan	New York Medical College	
	NY	New York City	TDC	Morgan Stanley Children's Hospital of New York, Columbia University Medical Center	Columbia University	
	NY	Rochester	TDC	Golisano Children's Hospital at Strong, Strong Memorial Hospital, Highland Hospital	University of Rochester	
	NY	Syracuse	TDC	SUNY Upstate Medical University Hospital,	SUNY Upstate Medical University	
	NY	Valhalla	TDC	Westchester Medical Center	New York Medical College	
	OH	Akron	TDC	Akron Children's Hospital, Akron General Medical Center	NE Ohio Universities College of Medicine	
	OH	Dayton	TDC	The Children's Medical Center of Dayton	Boonshoft School of Medicine, Wright State University	
	OH	Toledo	TDC	The Toledo Hospital, Toledo Children's Hospital	N/A	
	OH	Cincinnati	Translational Center	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	University of Cincinnati	
	OH	Cleveland	Translational Center	Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospital of Cleveland	Case Western Reserve University	
	OH	Columbus	Translational Center	Nationwide Children's Hospital	Ohio State University	
	OK	Oklahoma City	TDC	Children's Hospital at OU Medical Center, Presbyterian Hospital at OU Medical Center	University of Oklahoma	
	PA	Hershey	TDC	Penn State Children's Hospital, Penn State Milton S. Hershey Medical Center	Penn State College of Medicine	
	PA	Philadelphia	TDC	Children's Hospital of Philadelphia, Hospital of the University of Pennsylvania	University of Pennsylvania	
	PA	Philadelphia	TDC	St. Christopher's Hospital	Drexel University College of Medicine	
	PA	Pittsburgh	Translational Center	Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC	University of Pittsburg Medical Center	
	SC	Charleston	TDC	MUSC Children's Hospital, MUSC Medical University Hospital	Medical University of South Carolina	
	SD	Sioux Falls	TDC	Sioux Valley Hospital, University of South Dakota Medical Center	University of South Dakota	
	TN	Memphis	TDC	LeBonheur Children's Medical Center, Methodist University Hospital	University of Tennessee Health Science Center	
	TN	Nashville	TDC	Vanderbilt Children's Hospital, Vanderbilt University Medical Center	Vanderbilt University Medical Center	
	TX	Ft. Worth	TDC	Cook Children's Medical Center	University of North Texas Health Sciences Center	
	TX	Houston	TDC	Texas Children's Hospital, Baylor Clinic	Baylor College of Medicine	
	TX	San Antonio	TDC	CHRISTUS Santa Rosa Children's Hospital	University of Texas Health Science Center at San Antonio	
	UT	Salt Lake City	TDC	Primary Children's Medical Center, Intermountain Cystic Fibrosis Center	University of Utah	
	VA	Charlottesville	TDC	University of Virginia Hospital	University of Virginia	
	VA	Richmond	TDC	VCU Health Systems	Medical College of Virginia	
	VT	Burlington	TDC	Fletcher Allen Health Care	University of Vermont	
	WA	Seattle	Translational Center	Seattle Children's Hospital, University of Washington Medical Center	University of Washington	
	WI	Madison	TDC	University of Wisconsin Hospital Center	University of Wisconsin School of Medicine and Public Health	
	WI	Milwaukee	TDC	Children's Hospital of Wisconsin, Froedtert Hospital	Medical College of Wisconsin	
	WV	Morgantown	TDC	Ruby Memorial Hospital	West Virginia University	

LA RETE EUROPEA PER GLI STUDI CLINICI FC: ORGANIZZAZIONE E STATO DI AVANZAMENTO DEI TRIAL CLINICI

The "ECFS - Clinical Trial Network": organization and work progress of CF clinical trials

Christiane de Boeck

Christiane De Boeck è professore di pediatria all'università di Lovanio (Belgio) e direttore del servizio pediatrico di pneumologia e malattie infettive presso l'ospedale universitario di Lovanio. Clinico e ricercatrice clinica, essa dirige il Centro di Riferimento per la fibrosi cistica in Lovanio. Suo speciale interesse sono i temi della diagnostica e delle variabili di esito. É partner nei programmi della Comunità Europea nell'ambito dell'EuroCareCF (trial clinici) e in quello dell'ECORN (informazione uniforme per i pazienti ed i curanti in ogni parte d'Europa). É stata recentemente nominata direttore della costituita ECFS-Clinical Trial Network (Rete europea dei trial clinici della Società Europea Fibrosi Cistica) per un periodo di 3 anni.

Kris De Boeck is professor of pediatrics at the university of Leuven and head of the pediatric service of pulmonology and infectious diseases at the university hospital of Leuven. She is a clinician and clinical researcher and leads the reference centre for cystic fibrosis in Leuven. Her special interest goes to diagnostic issues and outcome variables. She is a partner in the EU framework programs for cystic fibrosis EuroCareCF (clinical trials) and ECORN (uniform patient and caregiver information across Europe). She was recently appointed as Director of the newly formed ECFS- clinical trial network for a period of 3 years.

Introduzione

Anche con le migliori cure possibili, la mediana di sopravvivenza delle persone con fibrosi cistica (FC) è poco più di 35 anni d'età. La recente pubblicazione di una rassegna sugli studi di mortalità e sopravvivenza riportata dai registri FC riassume tutti i dati oggi disponibili (Buzzetti R, et al. J Cyst Fibros; in press). Di fronte ad un tale quadro di mortalità prematura, è ovvio che soltanto la ricerca su nuovi trattamenti, e specialmente su trattamenti con farmaci potenzialmente capaci di modificare alla base la malattia, porterà ad un miglioramento sostanziale dei malati FC. La ricerca clinica nell'area FC è andata avanti ovviamente per decenni ma moltissimi trials erano di potenza assai scarsa (Briggs TA, et al. J Cyst Fibros 2006). Benché siano stati posti interessanti quesiti di studio, troppi trials sono stati condotti su un singolo centro e troppo pochi trials hanno dato una chiara risposta ai quesiti di ricerca che si erano posti.

La formazione di ampi gruppi operativi è la soluzione ovvia per essere sicuri che la ricerca clinica proceda in un modo più efficiente e più professionale. L'esempio della Rete per lo Sviluppo Terapeutico della Fondazione FC americana (CFF-TDN) è in tal senso ispiratrice e prova che questo si può fare.

La formazione di ampi gruppi operativi di ricerca è la soluzione per essere sicuri che la ricerca clinica proceda in modo più efficiente e professionale: la Rete europea

Implementando la standardizzazione delle variabili di esito, interagendo con l'industria in modo organizzato e professionale, la CFF-TDN ha realizzato consistenti progressi nella ricerca FC: molti studi hanno portato a risposte conclusive; nuovi trattamenti si sono già resi disponili per i pazienti; i disegni di studio sono migliorati anche con l'analisi dei dati derivati dai gruppi placebo, cosicché lo stato di base dei soggetti FC è meglio descritto e preso in considerazione per determinare i criteri di inclusione e di esclusione, per calcolare la grandezza del campione, per l'interpretazione degli effetti collaterali.

La Rete Europea per i Trial Clinici in Fibrosi Cistica (ECFS-CTN) è la risposta europea alla CFF-TDN americana.

Obiettivo della ECFS-CTN

L'obiettivo della Rete Europea per i Trial Clinici in Fibrosi Cistica è quello di migliorare la qualità e la quantità della ricerca clinica nell'area della fibrosi cistica e di attuare questo attraverso: 1. la costituzione di una rete di siti per la conduzione di trial clinici; 2. la creazione di una adeguata struttura per supportare quella rete nell'acquisizione, nella pianificazione e nella conduzione di trial clinici; 3. l'attrazione di progetti in collaborazione con organizzazioni non-profit, con centri accademici e compagnie farmaceutiche o di strumentazione medica.

Come è nata la ECFS-CTN

Già da molti anni ed anche con i precedenti presidenti della Società Europea Fibrosi Cistica (ECFS) (Gerd Doering, Marie Johannesson) si erano intrapresi i passi preliminari per formare una rete europea per i trial clinici. La presidenza del prof. Stuart Elborn e il programma della Comunità Europea, EuroCareCF, hanno dato una ulteriore spinta a questo progetto e alla fine il gennaio 2009 è stata la data ufficiale di inizio della ECFS-CTN. Un processo strutturato ha preso piede per assicurare una giusta e solida base per la ECFS-CTN. Un questionario di fattibilità è stato inviato a tutti i medici europei noti alla Società Europea Fibrosi Cistica: ai direttori dei centri FC è stato chiesto se erano interessati a lavorare insieme in una rete europea di trial clinici e si è chiesto anche di riferire il numero di pazienti FC che erano in cura presso i loro centri.

Tra le 139 risposte ricevute, 127 sono state positive e sono stati identificati 95 centri con più di 100 pazienti in carico. Un secondo questionario più approfondito è stato inviato quindi ai direttori di questi 95 centri. Veniva chiesto ai centri di riferire sul loro potenziale di pazienti secondo classi di età, di dare dimostrazione di soddisfare i criteri del consenso ECFS per gli standard assistenziali, di riportare l'esperienza del direttore del centro in fatto di trial clinici, di dimostrare l'accreditamento in Good Clinical Practice del ricercatore principale e dello staff, il curriculum professionale relativo all'attuazione di trial clinici, la disponibilità di personale di ricerca e di tecniche per misure specifiche, la presenza di un database interattivo per controllare rapidamente i criteri di inclusione e di esclusione nei trial clinici e infine il supporto istituzionale per la partecipazione alla rete europea dei trial clinici. Uno specialista in ricerca sul cancro più Stuart Elborn hanno classificato quindi le domande. 18 centri appartenenti a 8 nazioni sono stati quindi designati per formare la prima ondata della CTN. Non c'è alcuna gerarchia tra i diversi siti; tutti sono partners alla pari.

Primi passi: selezione dei centri per studi clinici. 18 centri designati sui 95 con più di 100 malati in carico

Attività della ECFS-CTN

Nel corso di un meeting organizzativo tenutosi a Lovanio nel novembre 2008 è stata definita la struttura e l'organizzazione di base (vedere figura) ed è stata concordata tra tutti i partners una codifica di comportamenti su come condividere le informazioni e le responsabilità tra i partner stessi. E' stato formato il comitato esecutivo, composto da: Kris De Boeck (direttore, Belgio), Harm Tiddens (co-direttore, Olanda), Steven Conway (Regno Unito), Isabelle Fajac (Francia), Thomas Wagner (Germania) e Franck Dufour (Francia) come rappresentante delle organizzazioni dei pazienti e genitori. In seguito, nel corso di due giorni di teleconferenze abbiamo dedicato il nostro tempo ad implementare la strategia che era stata concordata nel precedente meeting organizzativo. Siamo alla fase finale del reclutamento di un coordinatore per raggiungere un completo funzionamento di questa rete. Il compito di tale coordinatore è quello di fungere da persona di quotidiano contatto, a nome della rete, verso partners, industria, organizzazioni di pazienti e genitori, e da persona che assicura l'implementazione di tutte le decisioni prese dal comitato esecutivo.

La struttura: comitato esecutivo, commissioni, esame protocolli di ricerca

Un altro compito principale del comitato esecutivo è stato quello di far prendere forma ai gruppi di lavoro. La Commissione per l'Esame dei Protocolli sarà guidata da Harm Tiddens con l'aiuto di Raphael Chiron (Francia). Finora sono stati valutati da CTN parecchi protocolli e diverse compagnie farmaceutiche stanno avendo stretta discussione con CTN per ottenere l'esame dei loro protocolli. Si sta anche mettendo insieme un database delle specifiche competenze dei partecipanti al CTN. La Commissione per la Standardizzazione, che dovrà assicurare standard di alta qualità alle procedure operative, sarà guidata da Isabelle Sermet (Francia). Essa comprenderà alcune sottocommissioni: esplorazione della funzionalità respiratoria, imaging polmonare (TAC), esplorazioni microbiologiche, marcatori dell'infiammazione, valutazione dello stato nutrizionale, misurazioni della differenza di potenziale nasale e della corrente intestinale, possibilmente anche test del sudore. La commissione per la formazione, che dovrà creare ulteriore competenza di ricerca nei diversi centri, sarà coordinata da Tim Lee (Regno Unito). Il comitato di monitoraggio per la sicurezza dei dati sarà diretto da Behrouz Kassai (Francia) e quello per i collegamenti in rete da Alan Smith (Regno Unito).

Le organizzazioni dei malati partecipano alle decisioni della rete. Altre interazioni

Fin dalla formazione della rete si è realizzato che il coinvolgimento delle organizzazioni dei pazienti è critico per il successo della rete stessa. I pazienti necessitano di essere informati sul perché la ricerca clinica è importante, ed essi hanno bisogno di una informazione ottimale, al fine di promuovere una loro migliore partecipazione nei trial clinici. Franck Dufour, il rappresentante delle organizzazioni dei pazienti nel comitato esecutivo è il nostro link con tali organizzazioni. Il nostro piano è quello di inviare regolarmente una newsletter alle organizzazioni dei pazienti/genitori per mantenere molto attivo questo importante canale di comunicazione. Il comitato esecutivo ha avuto interazioni con l'EMEA (Agenzia Europea per i Medicinali) e con altre reti, specialmente con il CFF-TDN americano. Fin dall'inizio, la nostra rete ha avuto un buon rapporto di comunicazione con il CFF-TDN, e questo è ora rafforzato attraverso regolari teleconferenze tra Harm Tiddens e CFF-TDN. Il TDN americano ha permesso all'ECFS-CTN di avere iscrizioni gratuite a un corso sulla Good Clinical Practice (buona pratica clinica) da cui molti centri hanno ricavato beneficio. Si sta anche discutendo di ottenere l'esame combinato di alcuni protocolli da parte sia della TDN americana che della CTN europea. Questo naturalmente darebbe grande forza nel persuadere l'industria farmaceutica a costruire i loro protocolli di ricerca con il massimo di apporto da parte di entrambe le reti.

Primi studi di Rete: PTC124 e VX809

La rete europea intende partecipare attivamente alla ricerca clinica con le nuove molecole orientate a correggere il difetto di base della malattia. Due centri hanno già partecipato allo studio di fase 2 su PTC124 in bambini FC e circa la metà dei centri CTN prenderanno parte allo studio già programmato di fase 2 con il composto Vertex VX809. Alcuni ricercatori principali della rete sono stati consultati per i disegni degli studi PTC e Vertex, anche se la struttura della rete non era stata ancora completamente costituita, cosicché un coinvolgimento "ufficiale" nei trials come parte dell'attvità CTN non ha avuto luogo. Gli esperti del CTN sono stati consultati anche per la pianificazione di studi con altre molecole proposte dalla ricerca di base. Alcuni studi promossi dall'industria farmaceutica sono in corso di valutazione ma, per un accordo di riservatezza, non è possibile al momento fornire informazioni su specifici studi.

Questi includono ricerche con antibiotici per inalazione, mucolitici, enzimi pancreatici. Al momento la rete CTN non ha risorse per avviare ricerche promosse da singoli ricercatori, a meno che il ricercatore stesso non acquisisca con le proprie forze un suo budget per lo studio. Per quanto concerne le potenzialità della rete, dal momento che essa copre attualmente circa 6000 pazienti FC, la sua capacità è assai reale e naturalmente ciò è quello che noi vogliamo dimostrare negli anni a venire.

Studi su antibiotici per aerosol, mucolitici, nuovi enzimi pancreatici. Capacità della Rete: 6000 pazienti

Sfide e opportunità

Rotazione di responsabilità: Nella rete europea è importante avere la partecipazione di abbastanza stati membri e di alternare le principali responsabilità attraverso i diversi partners. I membri del comitato esecutivo sono nominati per due o tre anni e sono poi rimpiazzati da altri membri per far entrare idee fresche e per assicurare che tutti i partners abbiano un sufficiente senso di costruzione, condivisione e appartenenza.

Supporto finanziario: Al momento il principale sponsor della rete per i trial clinici è l'organizzazione scientifica: la Società Europea Fibrosi Cistica si è impegnata ad avviare la rete finanziando un coordinatore della rete più un segretario part-time per 3 anni. Le attività della rete procureranno qualche risorsa finanziaria e si spera che le organizzazioni dei pazienti/genitori delle nazioni partecipanti vorranno contribuire a sostenere i costi centralizzati della rete (personale ed attività).

Partnership con l'americana TDN: Per quanto possibile, la rete europea CTN desidera rispecchiare la struttura e il funzionamento della rete nordamericana TDN. Tuttavia vi sono sostanziali differenze tra CTN e TDN: TDN ha un ben consolidato curriculum, CTN è appena nata; lo sponsor di TDN è l'organizzazione dei genitori (CF Foundation), lo sponsor di CTN è la Società Europea Fibrosi Cistica; l'organizzazione centrale di TDN ha un ampio staff a tempo pieno, CTN ha reclutato sinora un coordinatore ed un segretario part-time.

Costruzione di una positiva prtnership con le compagnie farmaceutiche: La rete europea vuole interagire precocemente con le compagnie farmaceutiche, ad uno stadio in cui sia possibile intervenire sul disegno di protocolli. La commissione per la valutazione dei protocolli fornisce un ritorno sui protocolli proposti e suggerisce modifiche nel disegno generale del protocollo, nella scelta degli endpoint e nella frequenza della loro rilevazione, nei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti. Su richiesta delle compagnie farmaceutiche, i centri possono valutare la fattibilità di uno studio consultando i loro database per stabilire realisticamente quanti soggetti dei centri FC rispondano a certi criteri di inclusione o di esclusione. Inoltre, la commissione per l'esame dei protocolli darà un punteggio di priorità allo studio proposto. Poiché un gran numero di trial competitivi necessitano di essere avviati, questo sarà molto rilevante. Attualmente, la rete viene contattata per protocolli già completamente sviluppati, specialmente nel momento in cui la compagnia ha difficoltà nel reclutamento di pazienti. Interagendo molto precocemente e fornendo input al disegno del protocollo, il reclutamento può essere migliorato. E' necessaria anche una corretta delineazione ed una giusta tempistica di interazione tra le compagnie farmaceutiche, le organizzazioni a contratto di ricerca e i centri.

Relazione con le sedi europee extra rete CTN: Al momento, viene chiesto anche un apporto da parte di ricercatori esperti non legati a CTN. Questo contribuirà ulteriormente a promuovere un'accettazione universale delle procedure operative standard. L'obiettivo è quello di espandere la rete ad un più largo numero di centri in un tempo ragionevole (2-3 anni). L'apporto di membri non CTN è anche necessario per la commissione addetta al monitoraggio di sicurezza dei dati. CTN intende creare uno spirito aperto verso le sedi che non sono nella rete europea.

Background
Even with the best possible care, the median survival of subjects with cystic fibrosis is only about 35 years of age. A recent overview paper of mortality and survival studies reported in CF registries summarizes all available data (J Cyst Fibros 2009; Mastella G et al; in press). Against such a background of premature mortality it is obvious that only research into new treatments and especially treatments with potentially disease modifying drugs will bring major improvement for CF subjects. Clinical research in the area of CF has of course been ongoing for decades but very many trials were underpowered (Briggs TA et al. J Cyst Fibros 2006). Although interesting research questions were put forward, too many trials were single centre and too few trials brought a clear answer to the research question posed.

Forming larger operational groups is the obvious solution to make sure that clinical research advances in a more efficient and professional way. The example of the American Cystic Fibrosis Foundation Therapeutic Development Network (CFF-TDN) is inspiring and proves this can be done. By implementing outcome variable standardization, by interacting with industry in an organized and professional way, CFF-TDN has realized major progress in CF research: many studies have come with conclusive answers; new treatments have become available for patients; trial design is improved also by analyzing placebo arm data so that baseline status of CF subjects is better described and considered for determining in- and exclusion criteria, sample size calculation, side effect interpretation. The European Cystic Fibrosis Clinical Trial Network is the European answer to the CFF-TDN.

Aim of ECFS-CTN
The aim of the European Cystic Fibrosis Clinical Trial Network is to improve the quality and quantity of clinical research in the area of cystic fibrosis and to do so by 1. establishing a network of clinical trial sites according to uniform state-of-the-art quality criteria. 2. setting-up an appropriate structure supporting that network in the acquisition, planning and conduct of clinical trials 3. attracting projects in co-operation with non-profit organisations, academic centres and pharmaceutical or medical-device companies.

How ECFS-CTN came about
Already for many years and also with previous ECFS presidents (Gerd Döring, Marie Johannesson) preparatory steps were taken to form a European clinical trial network. The leadership of prof Stuart Elborn and the EuroCareCF program have given an extra boost to this project and eventually january 2009 was the official start date of ECFS-CTN. A structured process had taken place to ensure a just and solid basis for ECFS-CTN. A feasibility questionnaire was sent to all European CF physicians known to the European Cystic Fibrosis Society: the CF centre directors were asked whether they were interested in working together in a European clinical trial network as well as to report the number of CF patients under their care. Of 139 replies, 127 were positive and 95 centres with more than 100 CF patients under their care were identified. A second in depth questionnaire was sent to these 95 centre directors. Centers were asked to report patient potential according to age-classes, proof of meeting the ECFS-consensus for standards of care, experience of site-director and staff in clinical trials, proof of GCP accreditation of principal investigator and staff, track record in performance of clinical trials, availability of study personnel and specific measurement techniques, presence of an interactive database to quickly check in- and exclusion criteria for clinical trials and proof of institutional support for participation in the European Clinical Trial network. A cancer research specialist plus S. Elborn then ranked the applications. Eighteen centres in 8 different countries were thus appointed to form the first wave of CTN. There is no hierarchy between the sites; all are equal partners.

ECFS-CTN activities to date
During a business meeting in Leuven on November 2008 the basic structure of the organization was laid down (Fig), the code of conduct on how to share information and responsibilities between partners was agreed upon by all partners. The executive committee (EC) was formed: Kris De Boeck (BE director), Harm Tiddens (NETH co-director), Steven Conway (UK), Isabelle Fajac (France), Thomas Wagner (Germany) and Franck Dufour (France) as representative of patient/parent organisations. During two-weekly teleconferences we have devoted our time to implement the policy that was agreed during the business meeting. Recruitment of a Coordinator to have this network function fully is in its last steps. The task of the coordinator is to function as the daily contact person for the network (towards partners, industry, patient/parent organisations) and the person who makes sure all decisions of the Executive Board are implemented. You will meet this 'key person' in Brest.
Another main task of the EC has been to make the working groups take shape. The Protocol Review Committee will be led by Harm Tiddens with the help of Raphaël Chiron (France). Up till now several protocols were assessed by CTN and diverse companies are in close discussions with CTN to have their protocols reviewed. A database of the specific expertise of more CTN participants is also being collected.
The Standardisation Committee which will insure high quality standard operating procedures will be led by Isabelle Sermet (France). It will comprise several subcommittees: Respiratory Function Explorations, Lung Imaging (CT), Microbiological Explorations, Inflammatory Markers, Nutritional status evaluation, Nasal Potential Difference and Intestinal Current measurements and possibly sweat test (the leaders will be announced as soon as they have accepted their task).
The Training Committee which will build further research expertise in the different centres will be lead by Tim Lee (UK). The Data Safety Monitoring Board will be lead by Behrouz Kassai (France) and the Networking Committee by Alan Smyth (UK). Group leaders are asked to set out the goals for their group, as well as the timeline to achieve these.

From the forming of the network it was realized that involvement of patient organizations is critical to the success of the network. Patients need to be informed about why clinical research is important, they need optimal information to promote better participation in clinical trials. Franck Dufour, the Executive Committee patient organisation representative is our link to the patient organisations. The plan is to regularly send a newsletter to the patient/parent organisations to keep this important channel of information very active. The Executive Committee has had interactions with EMEA and with other networks, especially with CFF-TDN. From the beginning, our network has had good communication with the CFF-TDN, and this is now strengthened by regular teleconferences between Harm Tiddens and TDN. The TDN has allowed ECFS-CTN to have free subscriptions to a course on Good Clinical Practise of which many centers have taken advantage. It is also being discussed to have some protocols reviewed at the same time by the American TDN and the European CTN. This would indeed be of great power to further persuade the pharmaceutical Indu-

stry to build their protocols with maximal input from both networks.

CTN wants to actively participate in research with the new molecules aimed at correcting the basic defect. Two centres participated in the PTC 124 phase 2 study in children and about half of the CTN centres will participate in the planned PTC 124 phase 3 study. Some CTN centres will participate in the planned phase 2 study with the Vertex compound VX809. Several of the PI's in the network were consulted for the design of the PTC as well as the Vertex studies but the network structure was not yet fully established so that an 'official' running of the trial as part of CTN was not realised. Also for planning of studies with other pipeline molecules CTN expertise was consulted. Several pharma initiated studies are under review but because of confidentiality agreement it is impossible to provide information on the specific studies. These include studies with inhaled antibiotics, mucolytics, pancreatic enzymes. At present the CTN does not have resources to start investigator initiated trials unless the investigator brings in the necessary study budget. As to the potential of the network; given we cover more than 6000 patients the capacity of the network is quite real and of course that is what we want to prove in the years to come.

Challenges and opportunities:

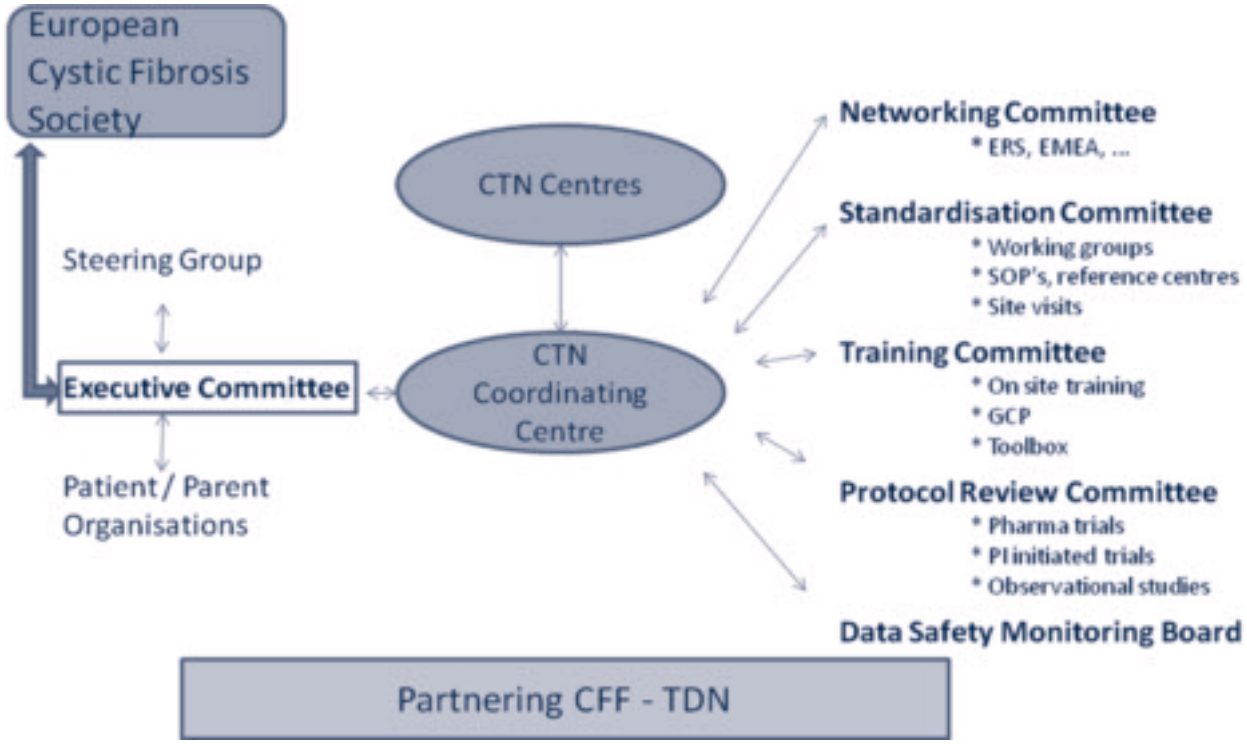
Rotation of responsibilities: In any European Network, it is important to have enough member states participate and to rotate principal responsibilities through the different partners. Executive committee members are appointed for 2 or 3 years and are then replaced by other members to allow fresh ideas to come in and make sure all partners have a feeling of building, sharing and belonging.

Financial support: At present the main sponsor of the clinical trial network is the scientific organization. ECFS has committed itself to prime the network by funding a clinical trial network coordinator plus a part-time secretary for 3 years. The network activities will bring in some money and it is hoped that the patient/parent organizations in the participating countries will participate in the central network costs (personnel and activities).

Partnering with TDN: as much as possible CTN wants to mirror TDN structure and function. There are however major differences between CTN and TDN: TDN has an established track record, CTN is emerging; the sponsor of TDN is the parent organization, the sponsor of CTN is the European Cystic Fibrosis Society; TDN has a large full-time staff, CTN has recruited a coordinator and has a part-time secretary.

Building a positive partnership with pharmaceutical companies: The network wants to interact early on with pharmaceutical companies in a stage where input into protocol design is possible. The protocol review committee gives feedback on a proposed protocol and suggests changes in the general protocol design, the choice of endpoints and the frequency of assessing them, the in- and exclusion criteria. At the request of pharma companies, centers can assess feasibility by consulting their data bases to realistically assess how many subjects in the CF centres meet certain in- and exclusion criteria. In addition the PRC will give a priority score to a trial. Because so many competing trials need to be done, this is of great relevance. At present the network is approached with fully developed protocols especially at the time when the company has difficulty recruiting. By interacting earlier and by providing input into the protocol design, the recruiting can be improved. Also correct delineation of responsibilities and timing of interactions between pharmaceutical companies, CRO' s and centres is needed.

Relation with European non-CTN sites: At present -for the standardization committee- input from experienced researchers not attached to CTN is asked.
This will further promote universal acceptance of standard operating procedures. The aim is to roll out the network to a larger number of centers in due time (2-3 years). Input from non CTN members is also necessary in the data safety monitoring board.
CTN wants to create an open spirit towards non CTN sites.



Moderatori del Seminario
Moderators/Discussants

Prof. Serena Quattrucci

Direttrice Centro Regionale Fibrosi Cistica del Lazio
Istituto di Clinica Pediatrica
Università di Roma 1 "La Sapienza"
Coordinatrice del Comitato Scientifico del Registro Italiano FC

Director Regional Cystic Fibrosis Center of Lazio
Institute of Clinical Pediatrics
University of Rome "La Sapienza"
Director Scientific Board Italian Registry of CF Patients

Dr. Graziella Borgo

Specialista in Pediatria e Genetica Umana
Responsabile della Divulgazione Scientifica
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona

Specialist in Pediatrics and Human Genetics
Manager Spreading Scientific Information
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation, Verona

Dr. Roberto Buzzetti

Specialista in Statistica Medica ed Esperto in Epidemiologia
Membro del Comitato Scientifico
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona

Specialist in Medical Statistics and Expert in Epidemiology
Member of the Scientific Board
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation, Verona

Dr. Carlo Castellani

Responsabile Sezione Adulti FC
Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica
Istituti Ospedalieri di Verona
Segretario / Vice Presidente Società Europea Fibrosi Cistica

Head Department Adult CF
Regional Cystic Fibrosis Center of Veneto
Verona Hospitals
Secretary/Vice President European Cystic Fibrosis Society

fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica - onlus

presso Ospedale Maggiore, Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona
Codice fiscale: 93100600233

Consiglio di Amministrazione
Presidente Vittoriano Faganelli
Vicepresidente Matteo Marzotto
Consiglieri: Luigi Bozzini, Donato Bragantini, Paolo Del Debbio, Sandro Caffi, Giuseppe Ferrari, Annamaria Giunta, Gianni Mastella, Gianluca Rana, Sergio Ricciardi, Michele Romano, Luciano Vettore

Direzione scientifica
Direttore scientifico Gianni Mastella

Comitato di consulenza scientifica
Presidente Antonio Cao
Consulenti: Giorgio Berton, Roberto Buzzetti, Gerd Doering, Lucio Luzzatto

Presidente
VITTORIANO FAGANELLI

Vicepresidente
MATTEO MARZOTTO

Direttore Scientifico
GIANNI MASTELLA

Presidente Comitato Scientifico
ANTONIO CAO

SERVIZI FFC

Segreteria (G. Cadoni, F. Lavarini)
Tel. 045 8123438 - Fax 045 8123568
fondazione.ricercafc@azosp.vr.it

Amministrazione e Tesoreria (E. Fabietti)
Tel. 045 8123597

Direzione Scientifica (G. Mastella)
Tel. 045 8123567 - Cell. 347 6287890
gianni.mastella@azosp.vr.it

Comunicazione
(T. Zarantonello, M. Cevese)
Tel. 045 8123599-3438 - Cell. 348 6868753
comunicazione.ffc@azosp.vr.it
Divulgazione scientifica (G. Borgo)
Tel. 045 8123605 - documentazione.ffc@azosp.vr.it
Ufficio Stampa (P. Adami)
patrizia@clabcomunicazione.it

Eventi/Fund-raising
(S. Aldrighetti)
Tel. 045 8123604-3599 - marketing.ffc@azosp.vr.it

Rapporti con Delegazioni e Gruppi FFC
(M. Giacopuzzi, J. Bianchetti)
Tel. 045 8123604-3605 - marketing.ffc@azosp.vr.it

Sito internet:
www.fibrosicisticaricerca.it

PER DONAZIONI E VERSAMENTI

- **c/c postale n. 18841379**
- **Bonifico Unicredit Banca: IT 03 N 02008 11718 000009465517**
- **Bonifico Banco Popolare di Verona: IT60V0518811708000000048829**
- **On-line sul sito: www.fibrosicisticaricerca.it**

Le donazioni sono deducibili fino al 10% del reddito complessivo e comunque non oltre 70.000 euro/anno (art. 14 legge n. 80/2005)

Redazione: Gianni Mastella, Graziella Borgo, Tecla Zarantonello
Progetto grafico: Federica Negroni
Disegno copertina: Saba Ferrari *"Aria di Ricerca"* - acquerello su carta - 2009
Stampato in maggio 2009 da Tipolitografia Artigiana - S. Giovanni Lupatoto (VR)

Saba Ferrari

fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus
italian cystic fibrosis research foundation

www.fibrosicisticaricerca.it