

# Nuove terapie mirate alla correzione del difetto di base in fibrosi cistica: luci e ombre dei trials clinici

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica  
Seminario di Primavera  
Verona, 30 aprile 2016

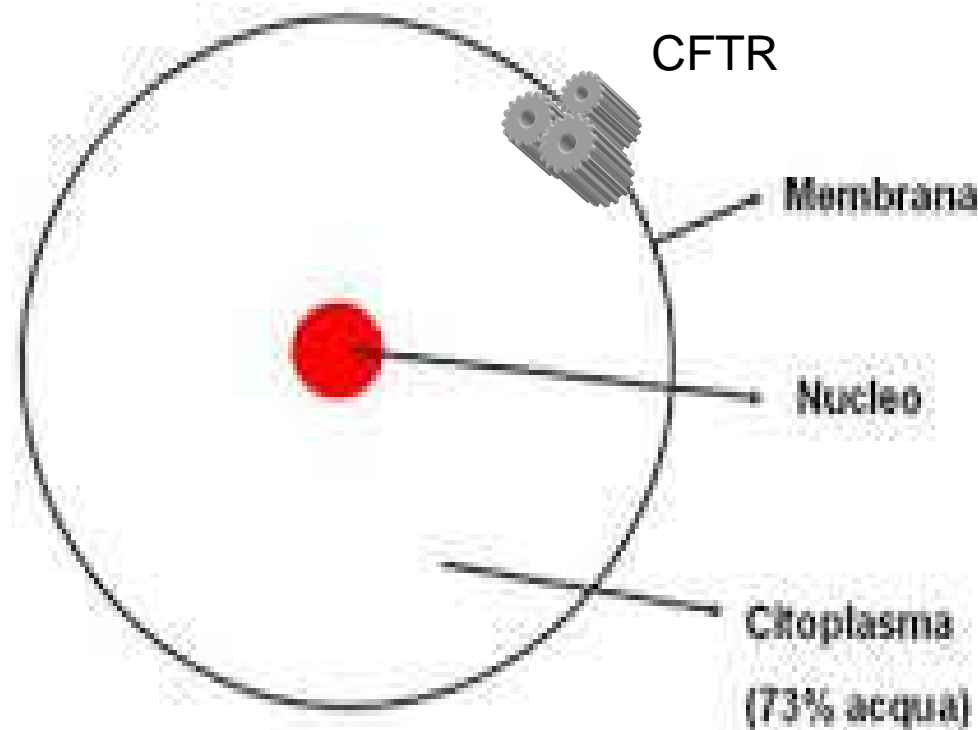
Giovanni Taccetti  
Centro Regionale Toscano FC  
AOU Meyer

Dipartimento di Attività Integrata di Pediatria Internistica

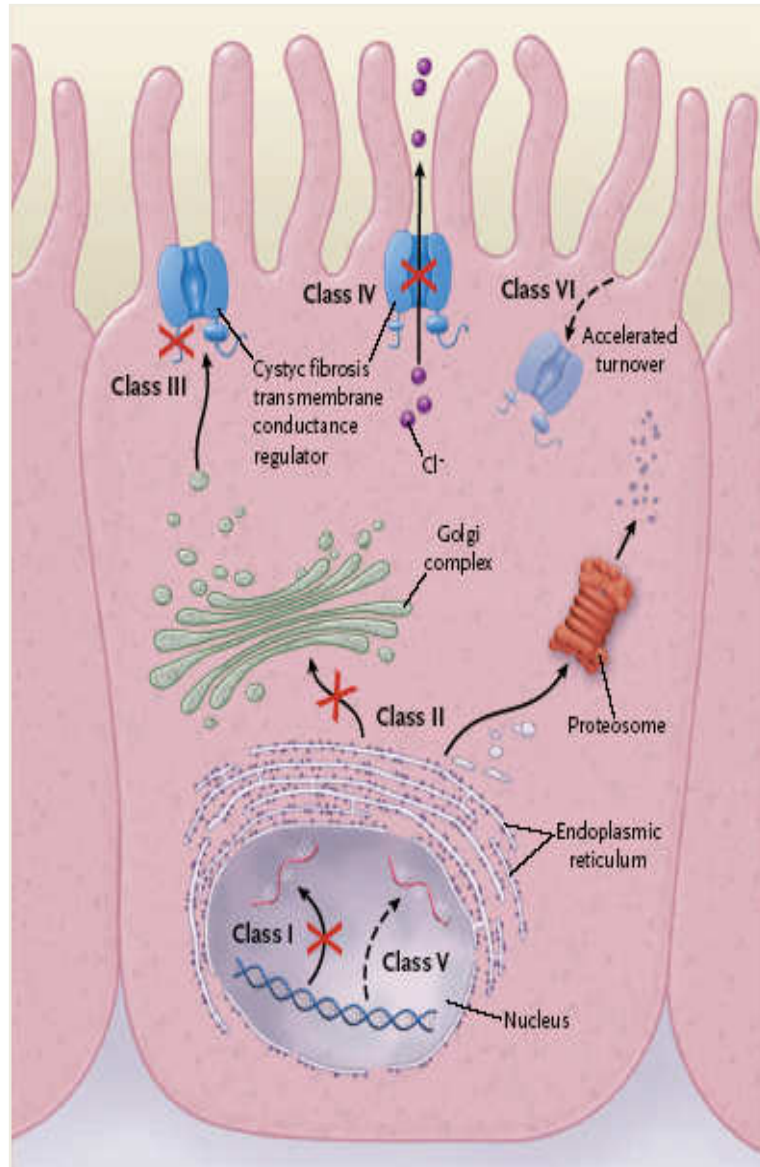


...come funziona normalmente una cellula...

La Cellula è fatta ..



## Categorizzazione delle mutazioni della proteina CFTR



Alla classe I appartengono mutazioni con incompleta sintesi

▪ Classe II appartiene la DF508 che causa misfolding, degradazione della proteina nel reticolo endoplasmico e una minima espressione di proteina a livello membrana

▪ Classe III disordine della regolazione (gating) G551D

▪ Classe IV difetto di conduttanza (R117H)

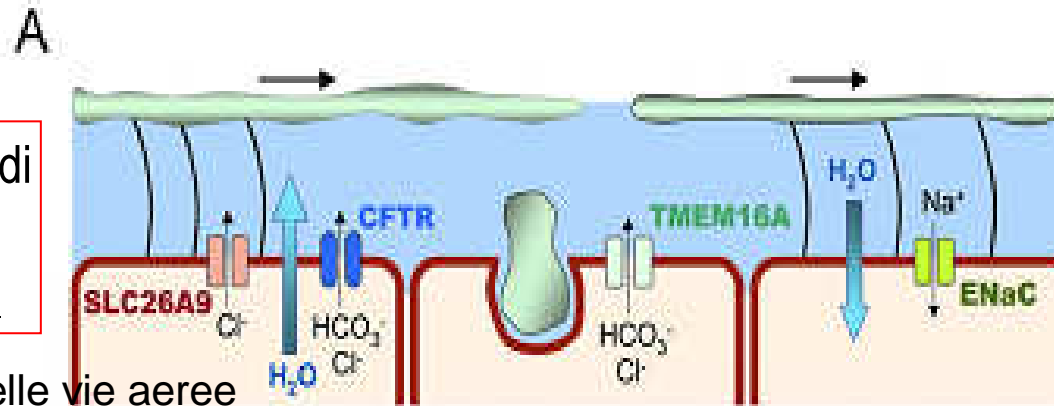
▪ Classe V anomalia del promotore e splicing

▪ Classe VI ridotta emivita a livello della superficie cellulare

# Epitelio respiratorio: CFTR e canali alternativi

Liquido periciliare di  
soggetti  
non affetti da FC

Cellule epiteliali delle vie aeree



FC

Cellule epiteliali delle vie aeree

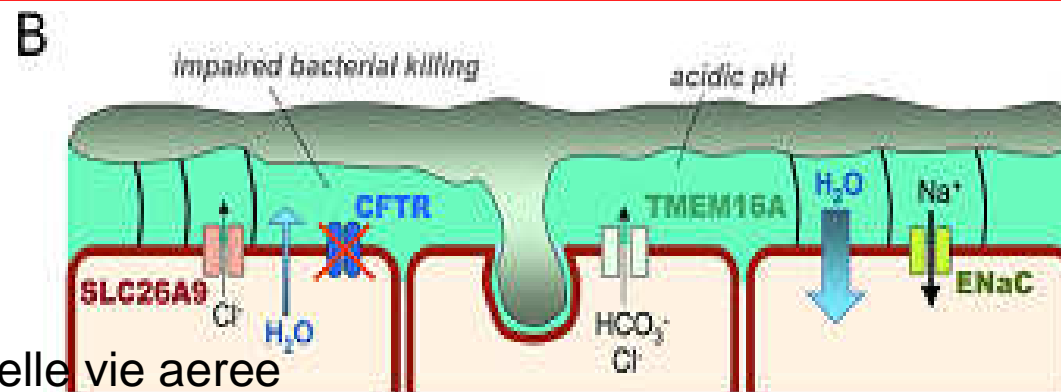


Fig. 1. Epithelial ion transport defects and impaired host defense in CF airways. (A) In healthy airways, coordinated secretion of salt and water driven by CFTR in conjunction with the alternative chloride channels TMEM16A and SLC26A9, and absorption by the epithelial sodium channel ENaC, result in proper hydration of the airway surface layer (ASL) that is essential for effective mucociliary clearance. Further, CFTR-mediated bicarbonate secretion contributes to pH regulation of airway surfaces. (B) In CF airways, CFTR malfunction impairs secretion of chloride/fluid and bicarbonate leading to dehydrated and acidic ASL and hyperconcentrated mucus. ASL dehydration is further aggravated by increased ENaC-mediated sodium/fluid absorption. As a result, mucociliary clearance and bacterial killing are impaired making CF airways vulnerable for infection and inflammation.

# Modulatori

I modulatori sono dei farmaci (di classe piuttosto eterogenea) in grado di modulare o riparare la funzione della CFTR in quelle classi di mutazioni “disease causing” in cui un certo livello di proteina è prodotto

La CFTR è un canale del cloro (ma pare anche del bicarbonato) coinvolto nella regolazione attraverso le membrane apicali degli epiteli.

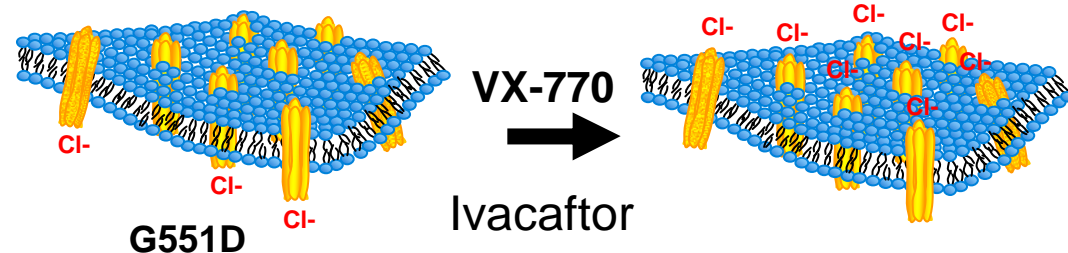
# Identificazione di modulatori attivi su CFTR

Gli screening su varie molecole hanno portato a identificare prodotti poi passati in fase di sviluppo attraverso i trials clinici.

Attualmente 2 prototipi di modulatori:

## Potenziatori:

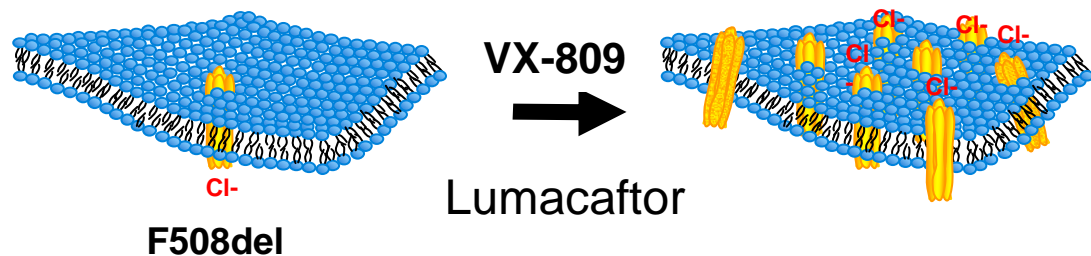
Incrementano  
apertura  
(gating) della CFTR



---

## Correttori:

Incrementano  
numero e funzione  
di CFTR a livello  
membrana cellulare



Original Article

# A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

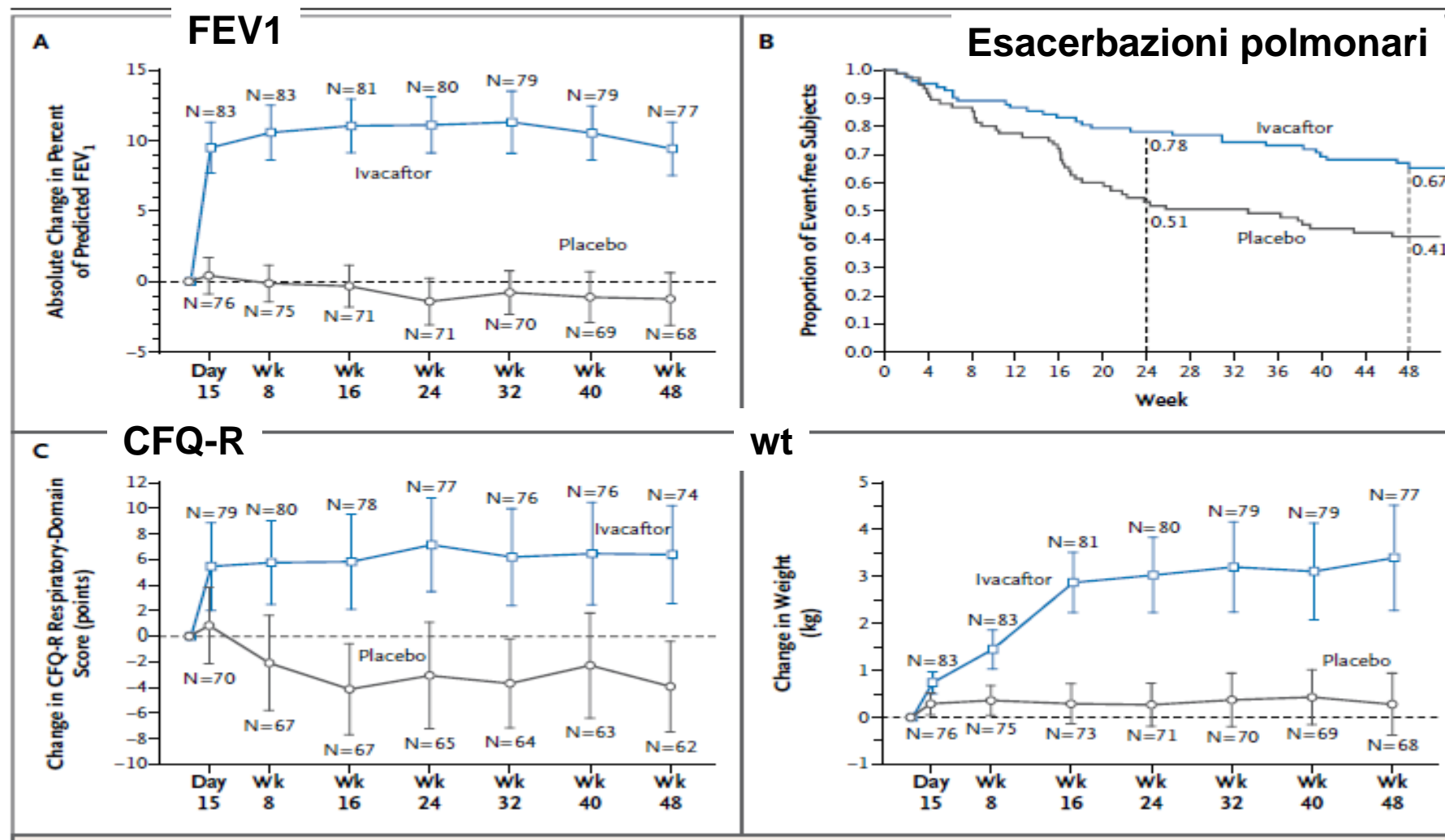
Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard  
McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel  
Dřevínek, M.D., Matthias Griesse, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E.  
Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix  
Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D.,  
M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S., Karl Yen, M.D., Claudia  
Ordoñez, M.D., J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group

N Engl J Med  
Volume 365(18):1663-1672  
November 3, 2011



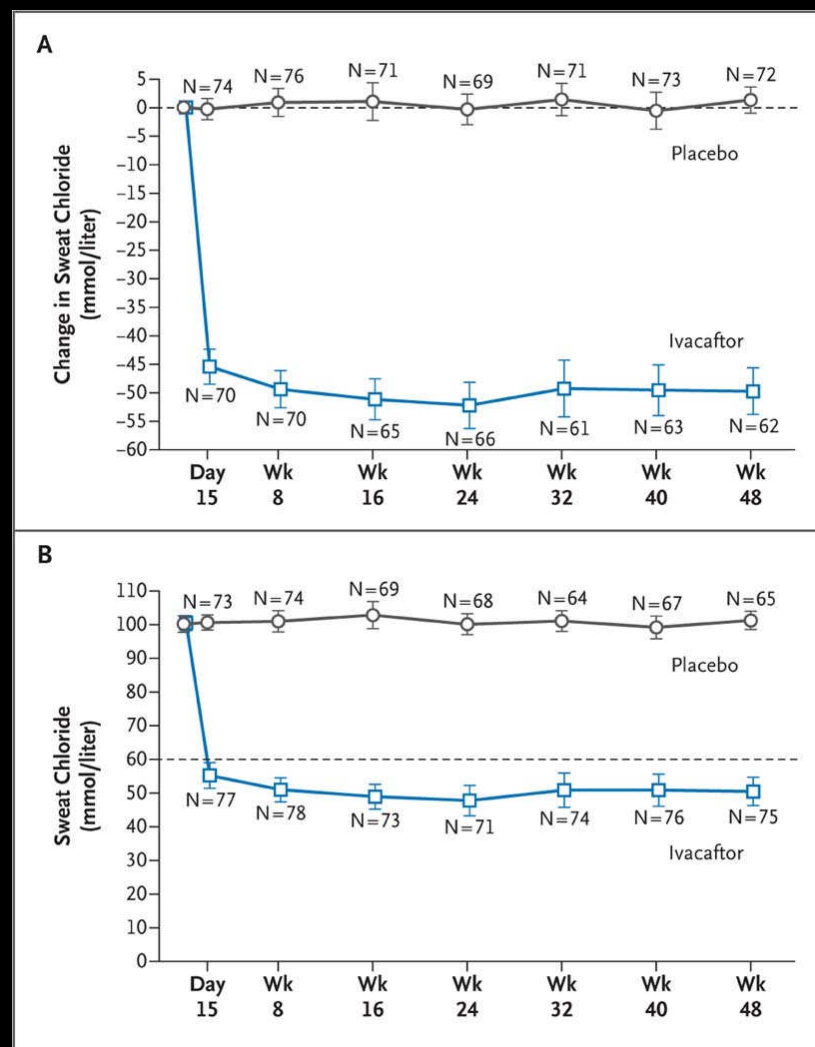
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Risultati studio fase 3 ivacaftor in pazienti con mutazione G551D (gating)





## Variazione del cloro sudorale nel corso di 48 settimane di studio.



Ramsey BW et al. N Engl J Med 2011;365:1663-1672



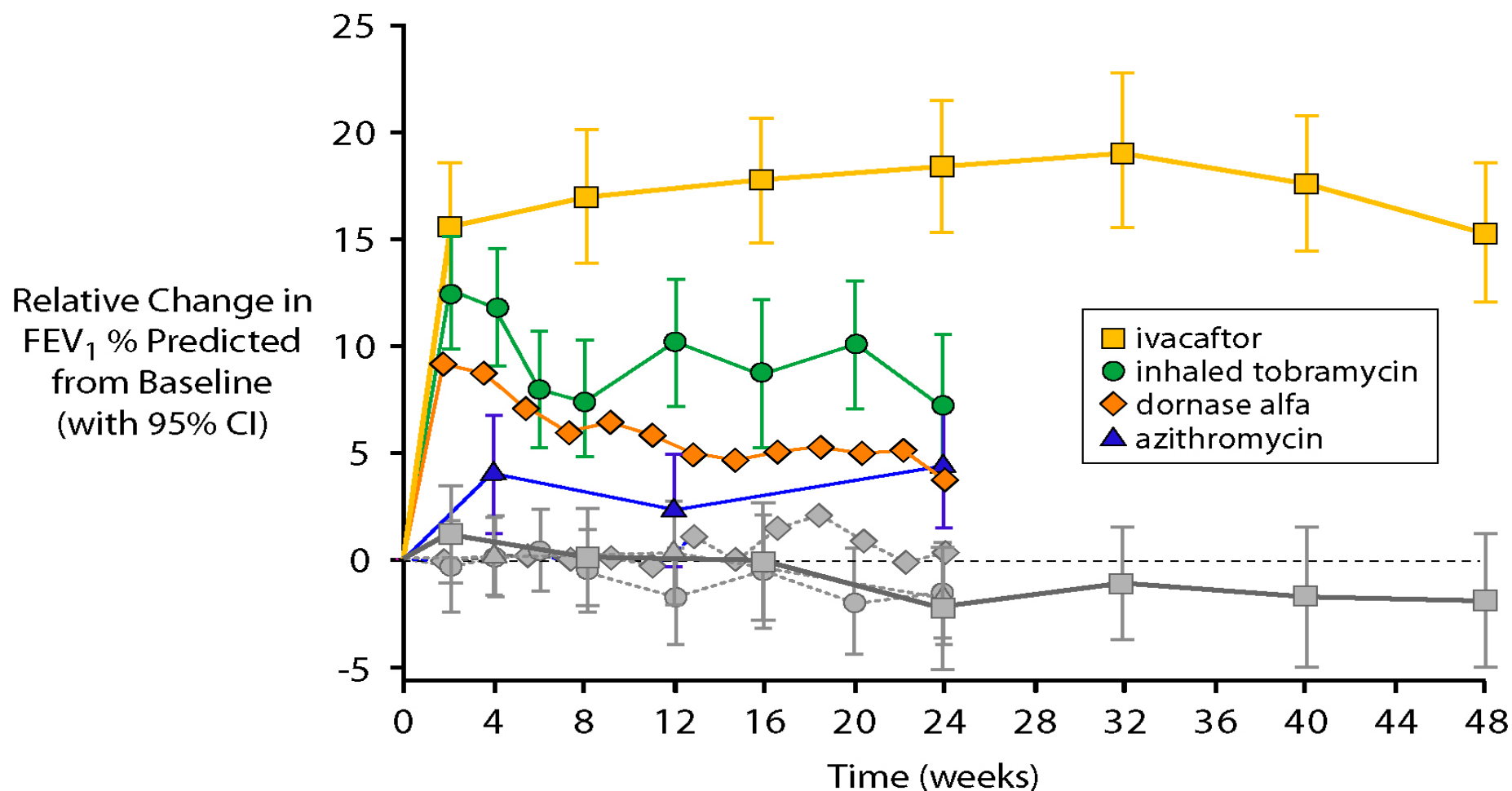
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

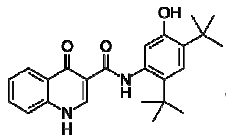
## Conclusioni

- Ivacaftor è associato ad un miglioramento della funzione polmonare dalla seconda settimana di studio. Il miglioramento si mantiene nel corso di 48 settimane.
- Durante lo studio è stata osservata una riduzione del rischio di esacerbazione polmonare, un miglioramento della sintomatologia, un incremento di peso e una riduzione del cloro sudorale.



# Effetto sul FEV1 nel corso dei trials clinici di fase 3 condotti in pazienti in FC





# Studi su Ivacaftor condotti nel corso del tempo

N-(2,4-Di-*tert*-butyl-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

Benefit, ma solo in pazienti con mutazioni "gating" (10-15% di FC)

Studio	Mut	Età (anni)	outcome	Sudore
STRIVE	Una copia G551D	> 12	FEV1, esacerbazioni, BMI	X
ENVISION	Una copia G551D	6-12	FEV1, Esacerbazioni, BMI	X
PERSIST (Rollover)	Una copia G551D	> 6	Conferma effetto	---
GOAL osservazionale	Una copia G551D	>6	Clearance mucociliare, pH intestinale, P.aeruginosa	X
KONNECTION	Una copia di altre mut classe III	> 6	FEV1	X
KIWI Open label, braccio singolo	Una copia mut gating	2-5	Farmacocinetica, sicurezza (safety) e eventi avversi. Cloro sudore	X
KONDUCT	Una copia R117H	> 6	FEV1	X
VX15-770-124 Fase 3, in corso	Una copia gating	< 2	Safety e farmacocinetica	X

# Disponibilità Ivacaftor (Kalydeco)

- **KALYDECO : Europa – America - Australia**

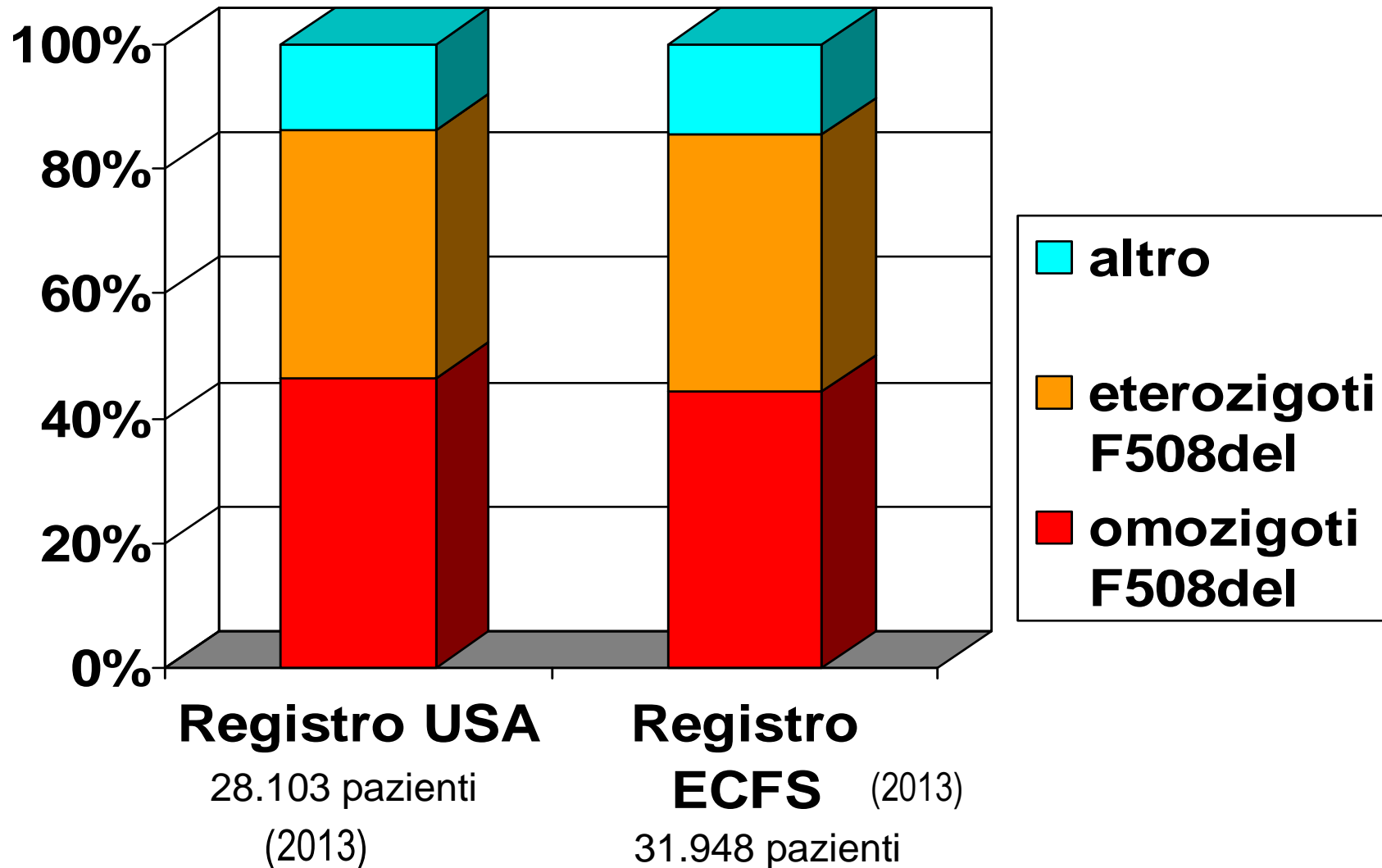


**In Italia :** Adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e oltre e di peso pari o superiore a 25 kg La dose raccomandata di Kalydeco compresse è 150 mg, assunta per via orale ogni 12 ore (dose giornaliera totale 300 mg) con alimenti contenenti grassi.

Kalydeco granulato indicato per il trattamento di bambini di età pari e superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg con 9 mutazioni “gating”\*. Autorizzato all'immissione in commercio e collocato in Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (Gazzetta Ufficiale 23-2-2016)

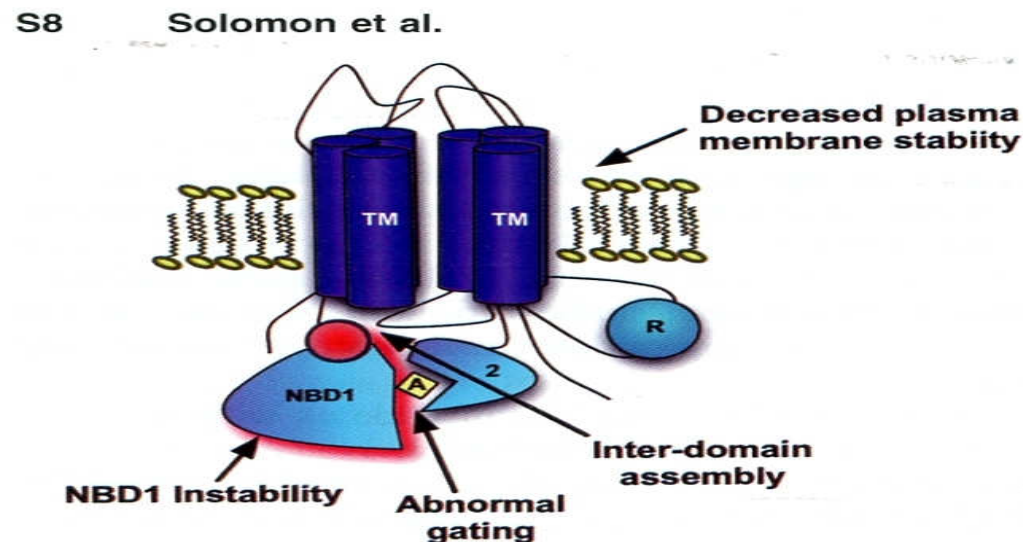
\* Mutazioni gating: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R

# Il problema (...molto più frequente!) della F508del



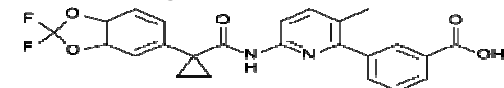
# F508del: molte problematiche

La F508del influenza la maturazione della proteina, il folding e l'attivazione. E' presente un'alterata stabilità fra i vari domains e un gating anormale.



- Ivacaftor è solo un modesto potenziatore in F508del e non è stato osservato alcun beneficio.
- Lumacaftor (stabilizzazione) incrementa del 14% della secrezione di Cl in omozigoti.

3-{6-([1-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropanecarbonyl]amino)-3-methylpyridin-2-yl}benzoic acid



- La monoterapia nei confronti della F508del non è efficace.
- Concetto di terapia in combinazione negli omozigoti F508del: se a lumacaftor si associa ivacaftor la funzione di canale negli omozigoti può aumentare fino a 50-100%.
- Non efficacia nel caso vi sia un solo allele F508del

Solomon et al Pediatr Pulmonol 2015

Original Article

# Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

Claire E. Wainwright, M.B., B.S., M.D., J. Stuart Elborn, M.D., Bonnie W. Ramsey, M.D., Gautham Marigowda, M.D., Xiaohong Huang, Ph.D., Marco Cipolli, M.D., Carla Colombo, M.D., Jane C. Davies, M.D., Kris De Boeck, M.D., Patrick A. Flume, M.D., Michael W. Konstan, M.D., Susanna A. McColley, M.D., Karen McCoy, M.D., Edward F. McKone, M.D., Anne Munck, M.D., Felix Ratjen, M.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., David Waltz, M.D., Michael P. Boyle, M.D., for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups

N Engl J Med  
Volume 373(3):220-231  
July 16, 2015



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE



# Lumacaftor/Ivacaftor: effetti sul FEV<sub>1</sub> e studio PROGRESS (extention)

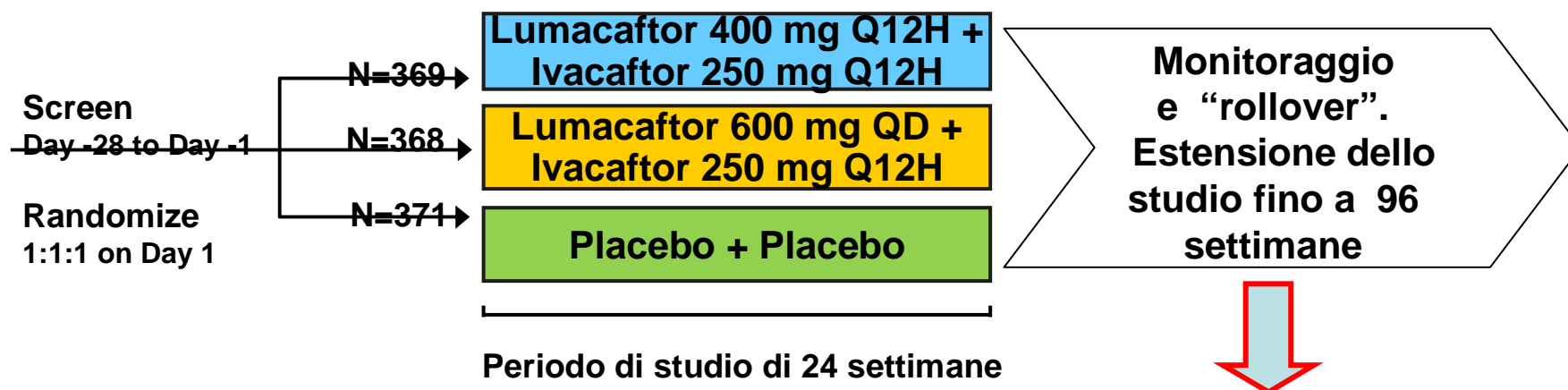
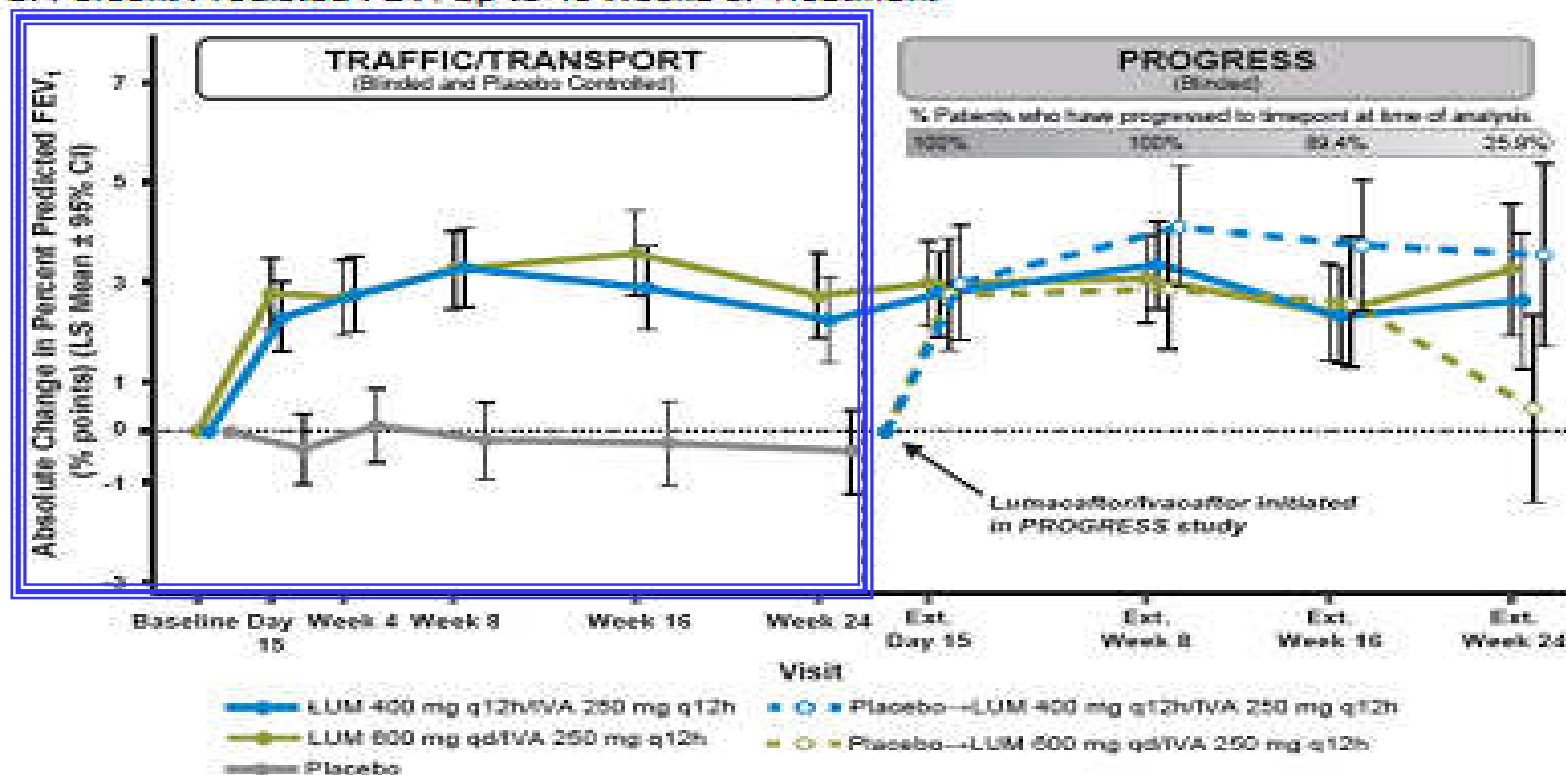
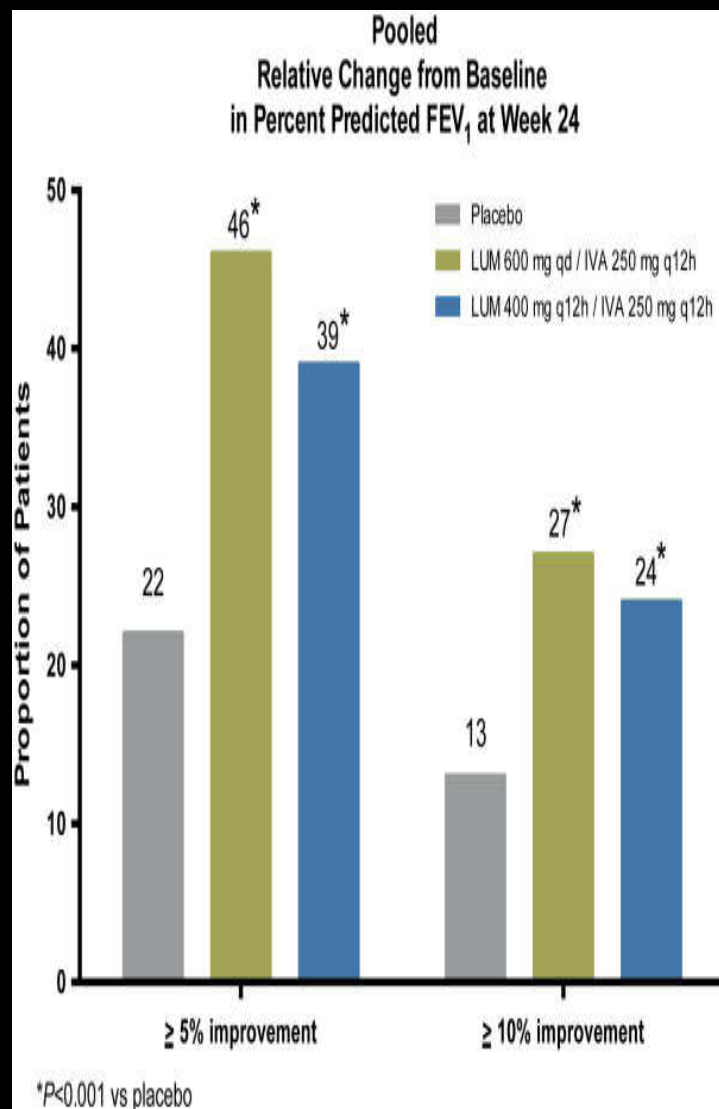


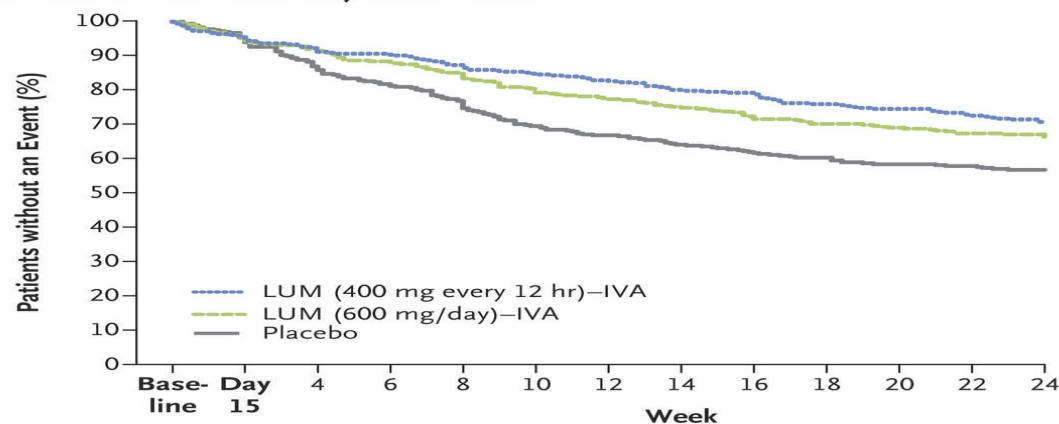
Figure 2. Percent Predicted FEV<sub>1</sub> Up to 48 Weeks of Treatment



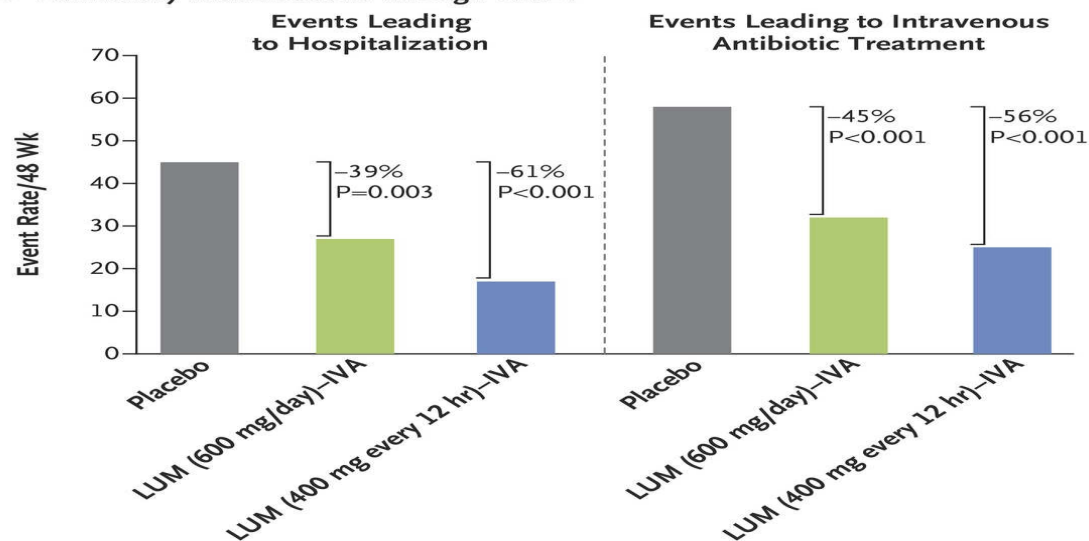
## Variazioni dei valori del FEV1 e Esacerbazioni polmonari



### A Time to First Pulmonary Exacerbation



### B Pulmonary Exacerbations through Wk 24



Wainwright CE et al. N Engl J Med 2015;373:220-231



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Conclusions

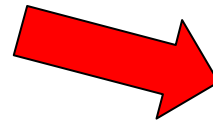
- Lumacaftor in combinazione con ivacaftor determina un beneficio per i pazienti FC omozigoti per Phe508del .



# Norme per immissione in commercio di Lumacaftor-Ivacaftor



Raccomanda l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di lumacaftor in combinazione con ivacaftor per i soggetti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 12 anni con due copie della mutazione F508del



Lumacaftor-Ivacaftor (ORKAMBI): soggetti affetti da fibrosi cistica di età pari o superiore a 12 anni con due copie della mutazione F508del. Autorizzato all'immissione in commercio e collocato in Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità. (Gazzetta ufficiale 24/3/2016)

# **Disponibilità lumacaftor+ivacaftor** **(Orkambi)**

- **ORKAMBI : Stati Uniti – Canada-  
Australia- Germania – Francia – Austria  
– Svizzera - Italia**

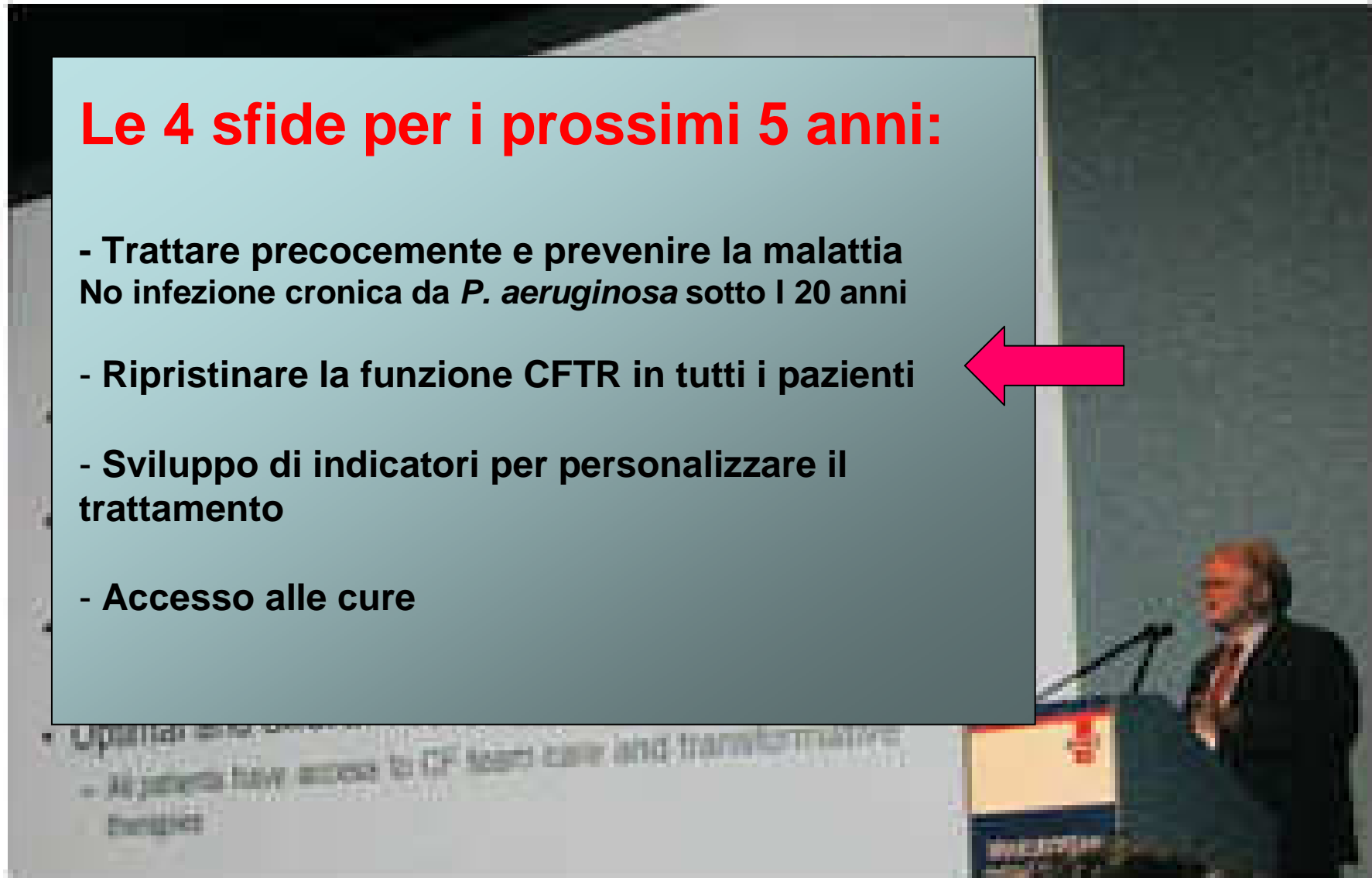
Adulti e pazienti in età pediatrica di oltre 12 anni: 2 compresse (ognuna contenente lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg) per os ogni 12 ore.

Vertex ha comunicato (27/4/2016) che è stato completato l'arruolamento in uno studio di 200 pazienti di età 6-11 anni (risultati non ancora disponibili) VX13-809-011

Prospettive: si vuol far meglio! Si vuol offrire a TUTTI i pazienti FC una terapia che agisca sull'eziologia della malattia!

### **Le 4 sfide per i prossimi 5 anni:**

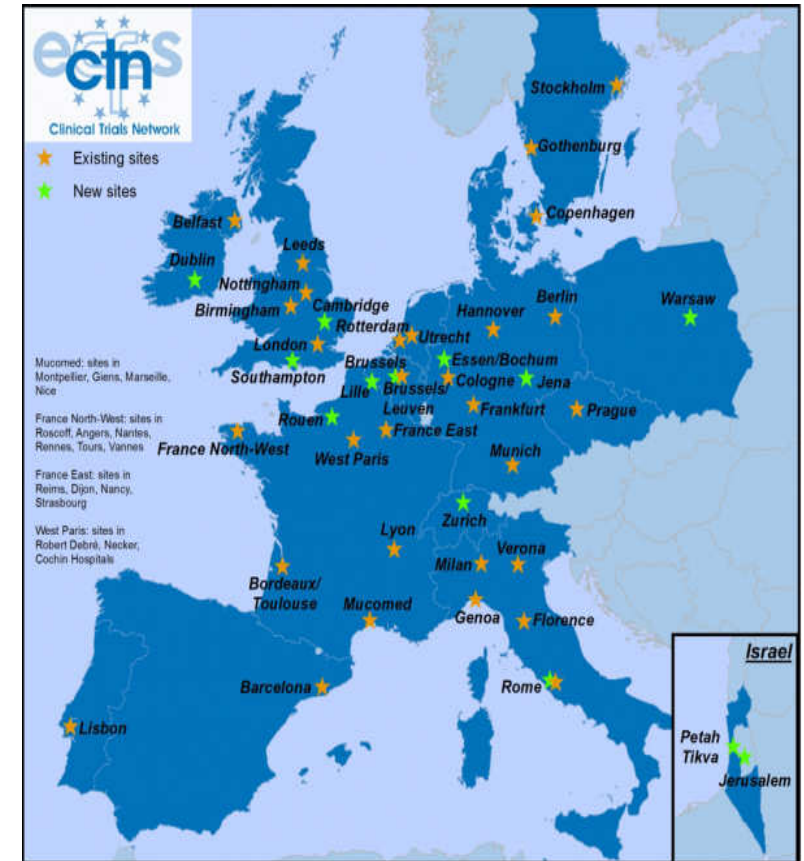
- Trattare precocemente e prevenire la malattia  
No infezione cronica da *P. aeruginosa* sotto i 20 anni
- Ripristinare la funzione CFTR in tutti i pazienti
- Sviluppo di indicatori per personalizzare il trattamento
- Accesso alle cure



# Reti di ricerca finalizzate alla conduzione di trials clinici in FC

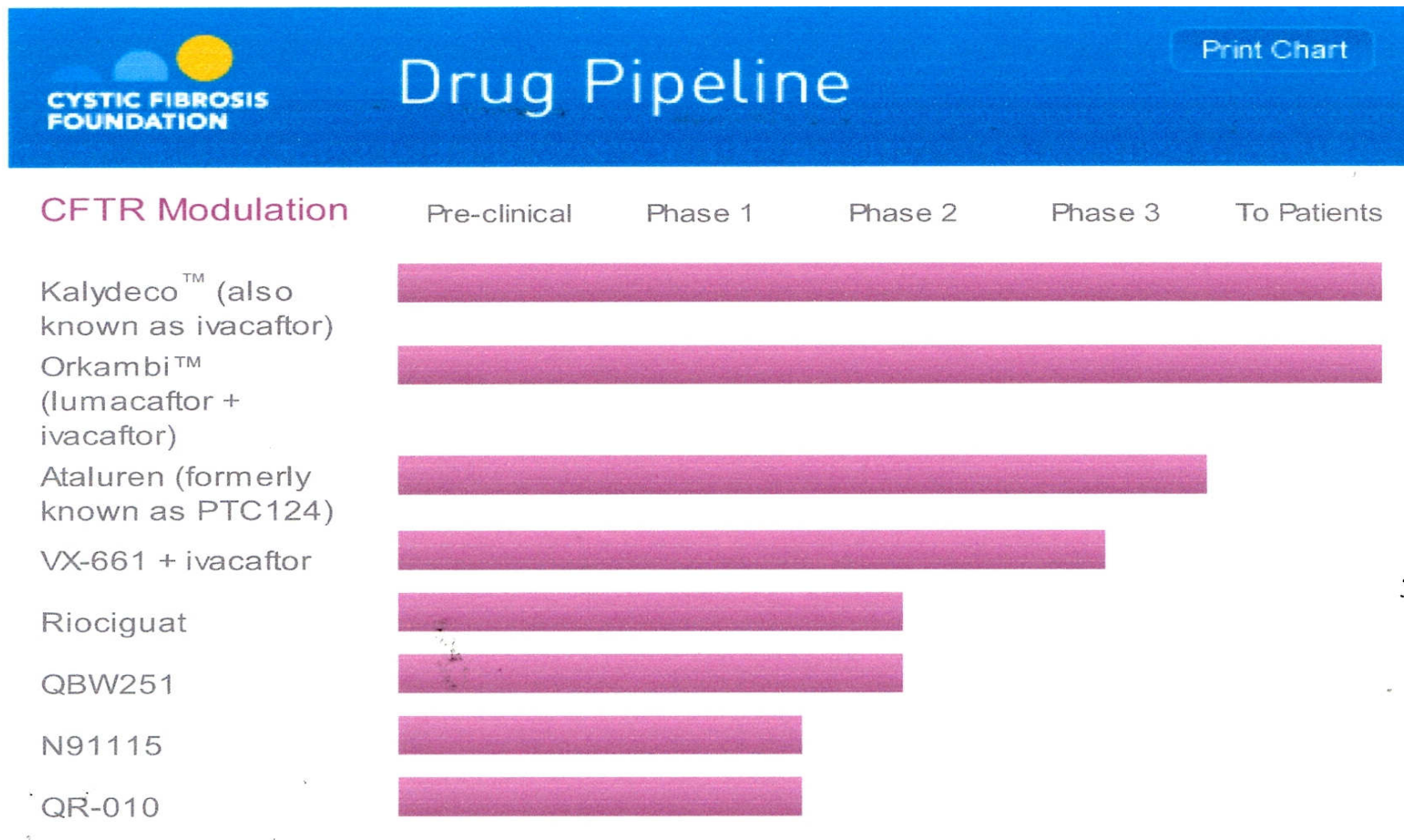


**TDN** = Therapeutics Development Network



**CTN** = Clinical Trials Network

# Modulatori di CFTR in fase di sviluppo



<https://www.cff.org/.../Drug-Development-Pipeline>



# Il programma Vertex 661+ivacaftor

**Cosa è vertex VX-661?** E' un correttore con proprietà farmacologiche più vantaggiose rispetto a lumacaftor. VX-661 risulta attivo in associazione con ivacaftor. Rispetto a lumacaftor è più raramente associato a episodi di broncospasmo.

**Come funziona?** Ha un meccanismo d'azione simile a lumacaftor.

**Che prospettive di uso ci sono?** Non solo in pazienti con F508del in doppia copia, ma anche in pazienti con F508del e una seconda mutazione. VX-661 sarà sperimentato anche in pazienti con mutazioni “*gating*” responsivi a ivacaftor, nella ricerca del massimo effetto in tutti i pazienti FC

# Programma VX-661+Ivacaftor: studi fase 3

Studio Vertex	Disegno Random Doppio cieco	Genotipo	Età FEV1%	Durata weeks	Numero di pazienti	Misure outcome
“VX661-106” NCT 02347657	Placebo Parallelo	DF508 omozigoti	>12 anni >40<90	24	500	FEV1 esacerbaz sudore
“VX661-107” NCT 02516410  <b>Non in corso in Italia!</b>	Placebo Parallelo	DF508/Mutazione non responder	>12 anni >40<90	12	280	FEV1 esacerbaz sudore
“VX661-108” NCT 02392234	Placebo Ivacaftor- crossover	D508/Mutazione Funzione Residua+*	>12 anni >40<90	8	200	FEV1 sudore
“VX661-109” NCT 02412111	Ivacaftor- Controllo	DF508/Mutazione IvacaftorResponsive	>12 anni >40<90	8	150	FEV1 sudore effetti avversi

\* Traporto di Cl espresso come % del normale; Yu et al., J Cyst Fibrosis 2012 11:237 - 245

# Ataluren

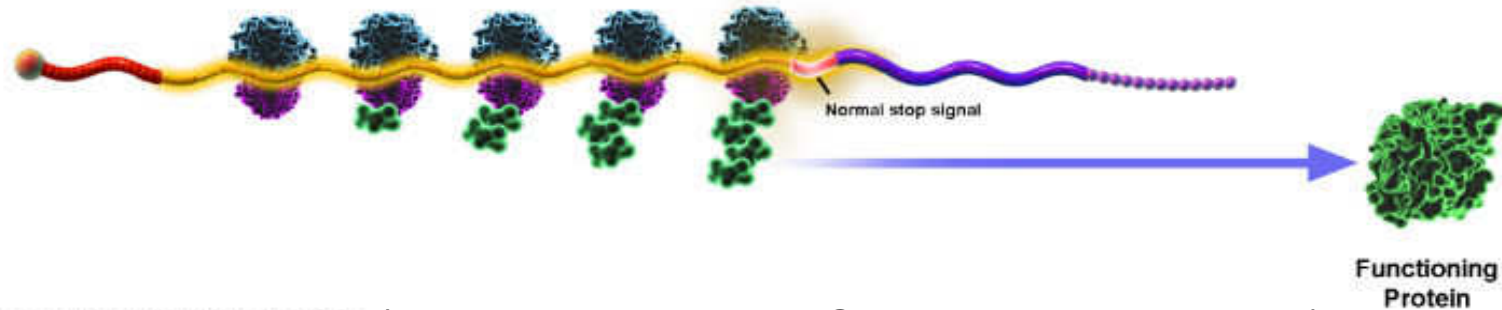
**Cos'è Ataluren?** E' una piccola molecola, progettata da PTC Therapeutics, capace di rendere i ribosomi meno sensibili ai segnali di stop prematuri (ad es W1282X, G542X, R1162X e R553X).

**Come funziona?** Ataluren consente di “riprendere la lettura” a livello ribosomiale dell'mRNA contenente un codone di stop prematuro.

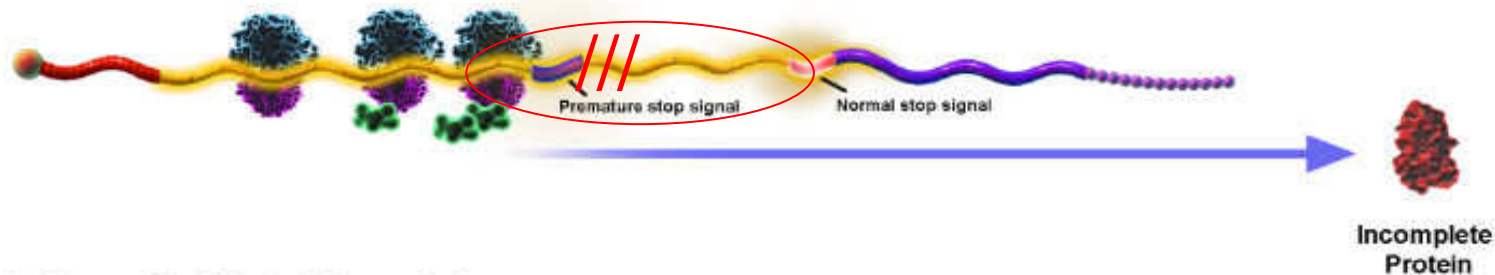
**Che prospettive di uso ci sono?** Tutti i pazienti con almeno una mutazione di classe I “*nonsense*” (ad es W1282X, G542X, R1162X e R553X).

Fig 3. Effetto di ataluren sulla sintesi proteica in caso di mutazioni di classe I “nonsense” del gene CFTR

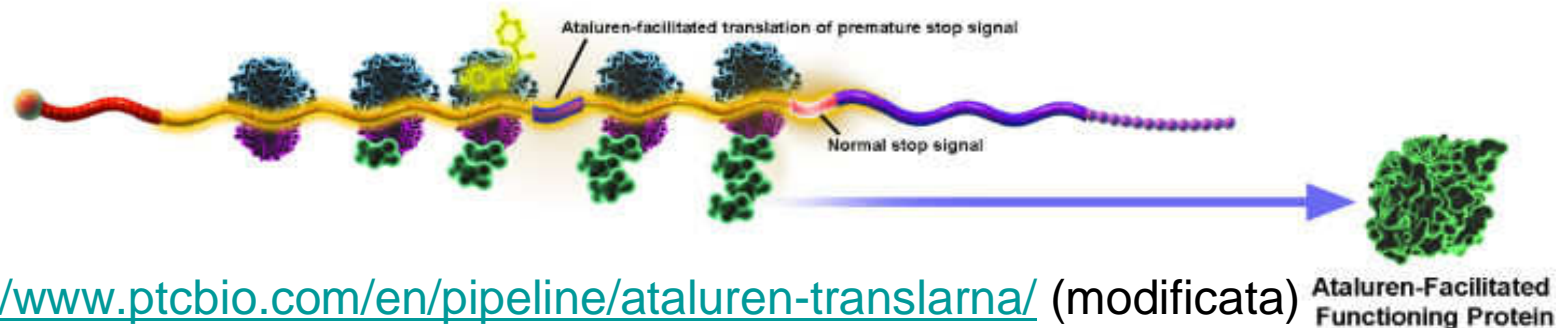
**Normal Translation**



**Incomplete Translation** (ad esempio: W1282X, G542X, R1162X e R553X)

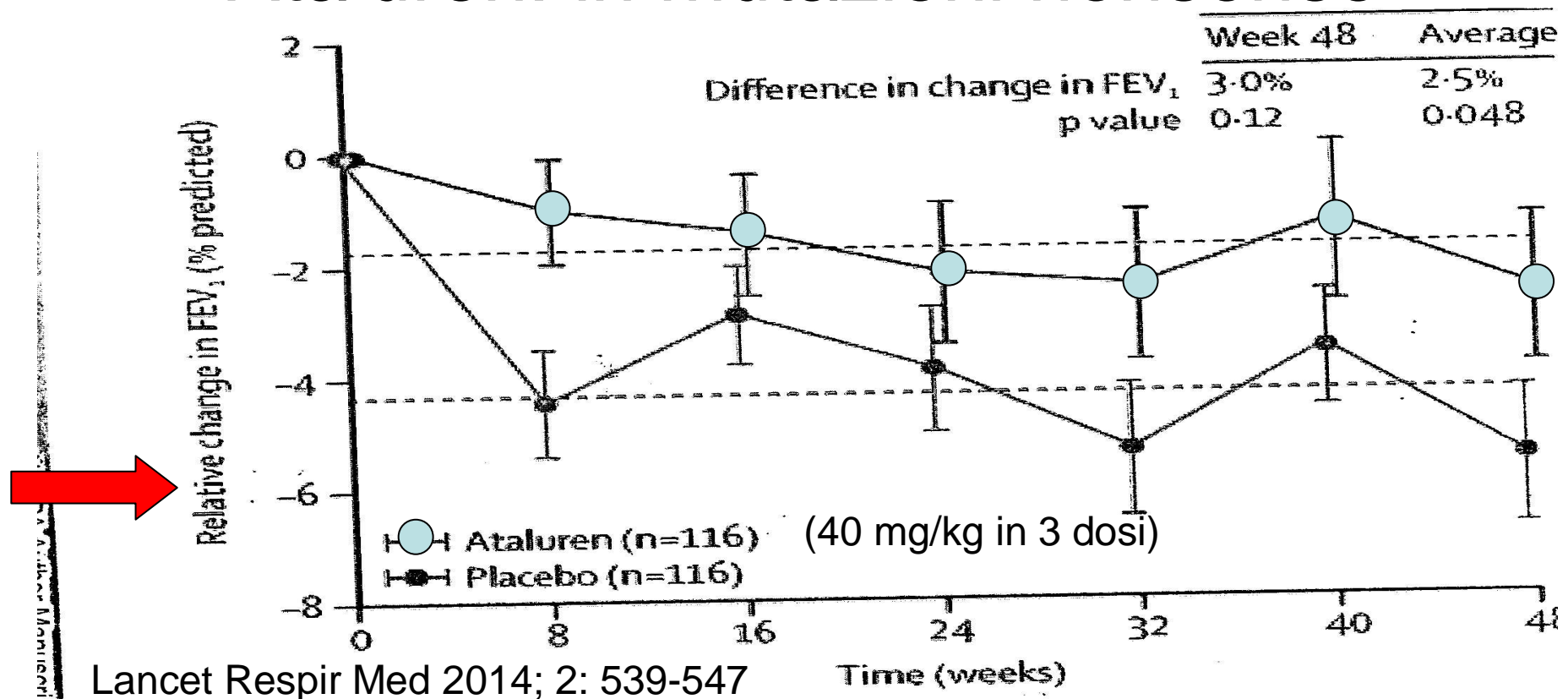


**Ataluren-Facilitated Translation**



<http://www.ptcbio.com/en/pipeline/ataluren-translarna/> (modificata)

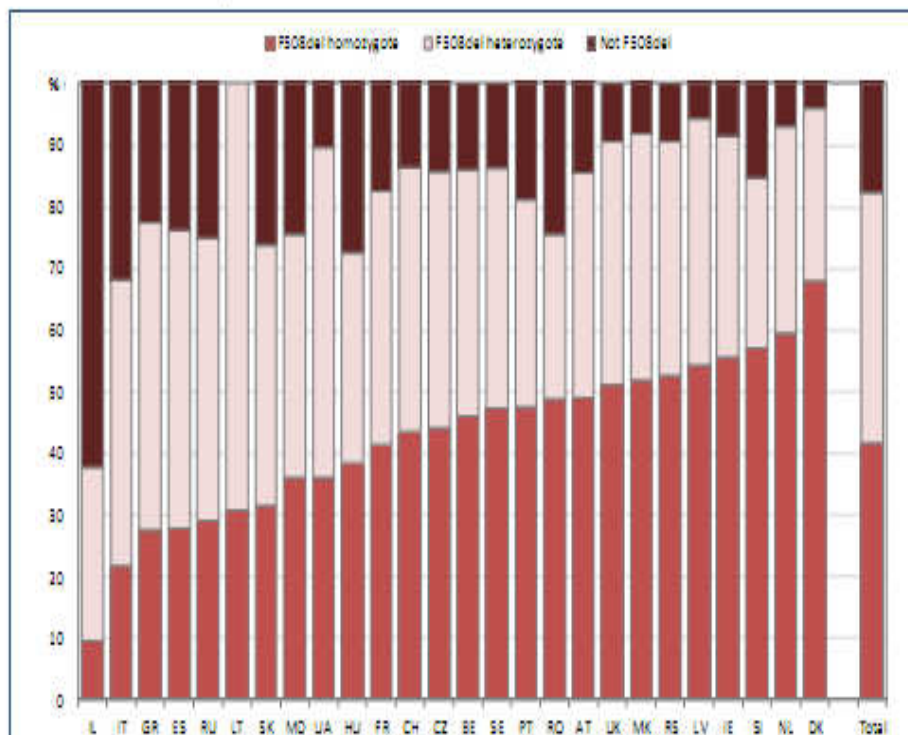
# Ataluren: in mutazioni nonsense



Nuovo studio (fase 3, internazionale, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato) sull'efficacia e sicurezza di ataluren in pazienti con mutazioni nonsense non in trattamento con aminoglicosidi per via inalatoria (tobramicina). Età > 6 anni, mutazione nonsense in almeno 1 allele. FEV1: 40-90%



Figure 3.2 Prevalence of F508del homozygous and heterozygous patients, by country and overall. All patients seen in 2013.



F508del is the name of the most commonly occurring CFTR mutation in the world. Patients who carry two F508del mutations are often described as having "classic CF", but other combinations of mutations may cause the same degree of disease. We have grouped the patients in F508del homozygous (have two F508del mutations), F508del heterozygous (have one F508del mutation and another mutation, different from F508del), and patients without F508del mutations. Only patients for whom the genotype is known, have been included in this graph. "Unknown" mutations have been classified as "other", since F508del is included in all genotyping kits and would have been identified. Please note that the genotype grouping in this graph does not reflect the severity of the disease in the countries.

Figure 3.6 Geographical distribution of mutation G551D.

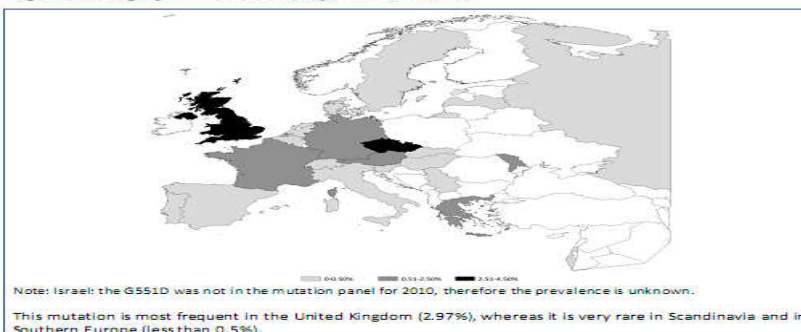


Figure 3.5 Geographical distribution of mutation W1282X.

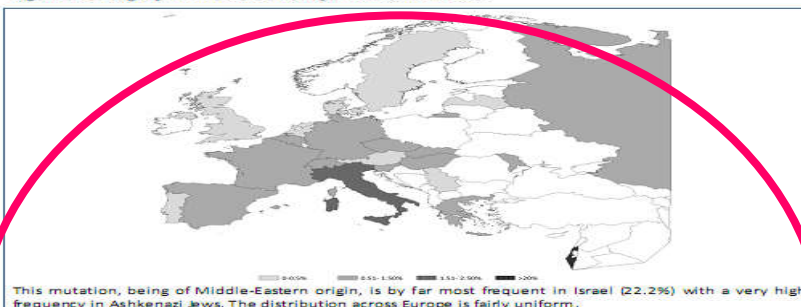


Figure 3.4 Geographical distribution of mutation G542X.

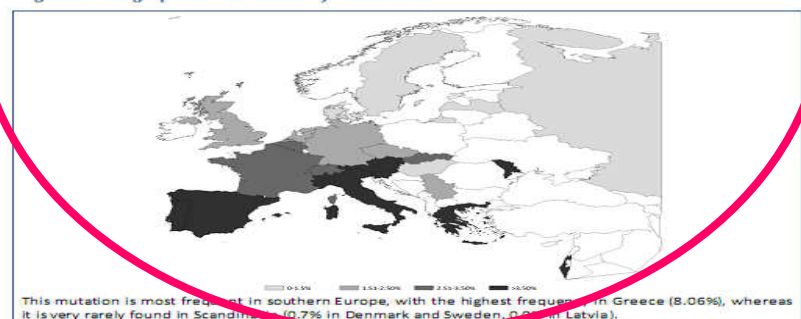
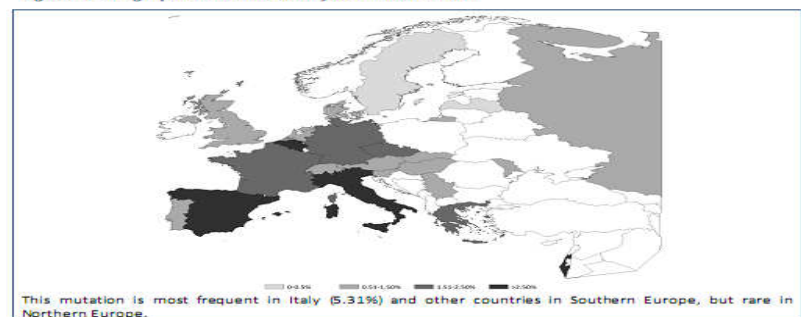


Figure 3.5 Geographical distribution of mutation N1303K.





# Linee di sviluppo di altri modulatori:

1. Correttori “next generation” (VX-440 e VX-152) in monoterapia e in tripla associazione (insieme a VX-661/ivacaftor ). La tripla associazione in vitro ha efficacia tripla su trasporto Cl rispetto a Lum/Iva (omozigoti F508del e eterozigoti F508del/funzione minima CFTR). Oltre a Vertex anche altri hanno in programma studi su potenziatore GLPG1837 (gating) o tripla associazione (GLPG2665+ correttore GLPG2222 + potenziatore GLPG1837)

## 2. Inibitori ENaC

Liquido periciliare in soggetti sani

FC

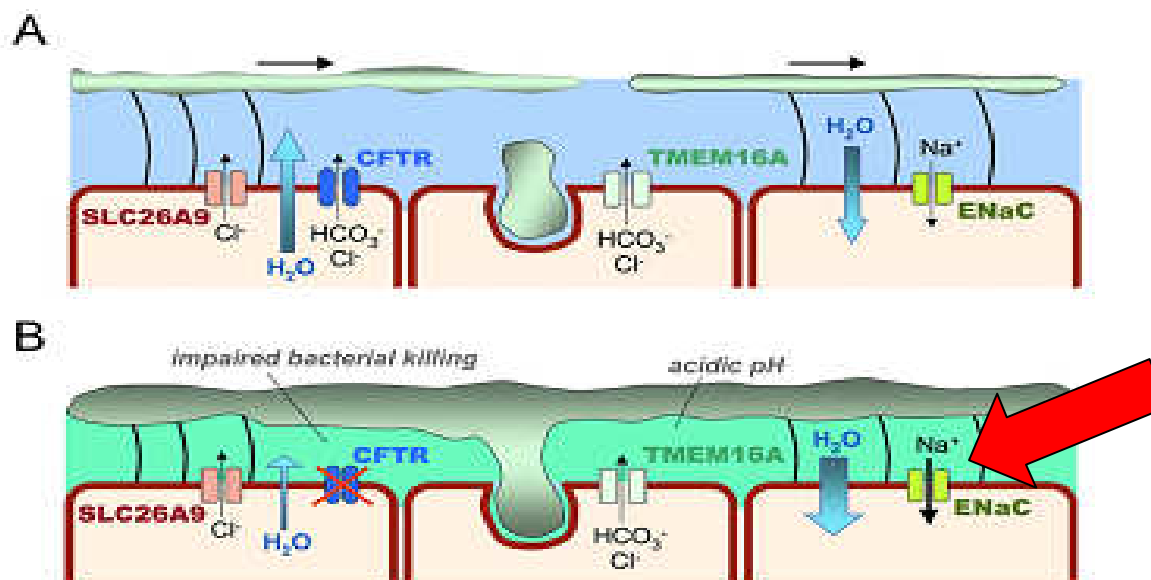


Fig. 1. Epithelial ion transport defects and impaired host defense in CF airways. (A) In healthy airways, coordinated secretion of salt and water driven by CFTR in conjunction with the alternative chloride channels TMEM16A and SLC26A9, and absorption by the epithelial sodium channel ENaC, result in proper hydration of the airway surface layer (ASL) that is essential for effective mucociliary clearance. Further, CFTR-mediated bicarbonate secretion contributes to pH regulation of airway surfaces. (B) In CF airways, CFTR malfunction impairs secretion of chloride/fluid and bicarbonate leading to dehydrated and acidic ASL and hyperconcentrated mucus. ASL dehydration is further aggravated by increased ENaC-mediated sodium/fluid absorption. As a result, mucociliary clearance and bacterial killing are impaired making CF airways vulnerable for infection and inflammation.

- Studio con inibitore ENaC (CLEAN-CF) Fase 2. VX-371 in associazione o meno con salina ha effetto rispetto a placebo. **Efficacia teorica in qualsiasi tipo di mutazione.**
- Studio fase 2 con VX-371 (136 pazienti: Safety + FEV<sub>1</sub>). Pianificato VX-371+ Luma/Iva in omozigoti DF508.

## Altri farmaci in sviluppo arrivati al paziente

Farmaco	Meccanismo	Fase studio	Età anni	Genotipo	FEV <sub>1</sub> %	Misure esito	Reclutamento
<b>Riociguat</b>	Regolatore proteostasi* Espressione CFTR (Guanililciclastasi)	2	> 18	DF508 omozigoti	60-90	sudore	X
<b>QBW251</b>	Potenziatore	2	> 18	DF508 omozigoti o eterozigoti	40-90	FEV <sub>1</sub> LCI	X
<b>N91115</b>	Regolatore proteostasi* Espressione CFTR (Nitrosoglutatione)	1b	> 18	DF508 omozigoti	> 40	FEV1	X
<b>QR-010</b> Via inalatoria	Ripara mRNA	1b	> 18	DF508 omozigoti	> 70	Safety FEV <sub>1</sub>	X

\*Proteostasi: varie vie biologiche della cellula che controllano il ricambio proteico

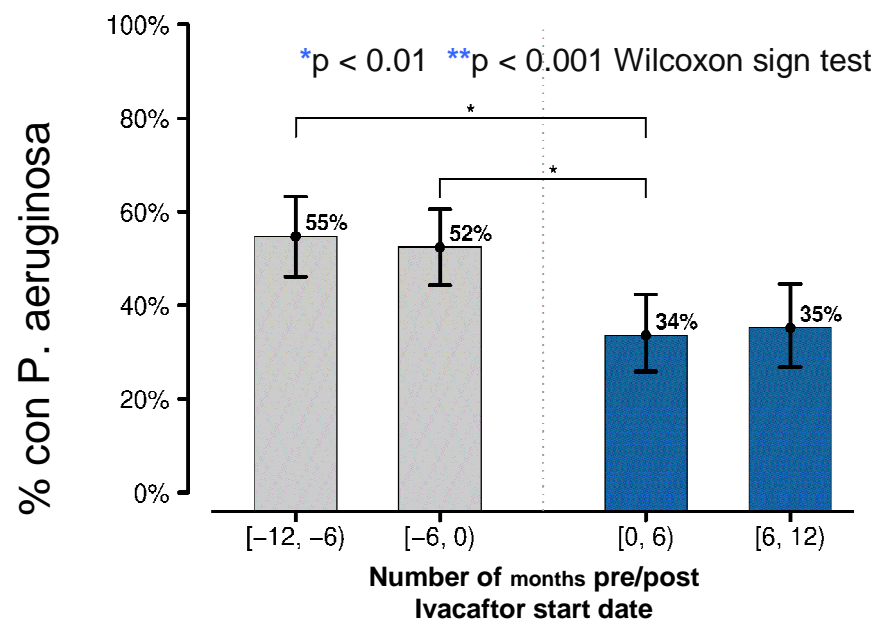
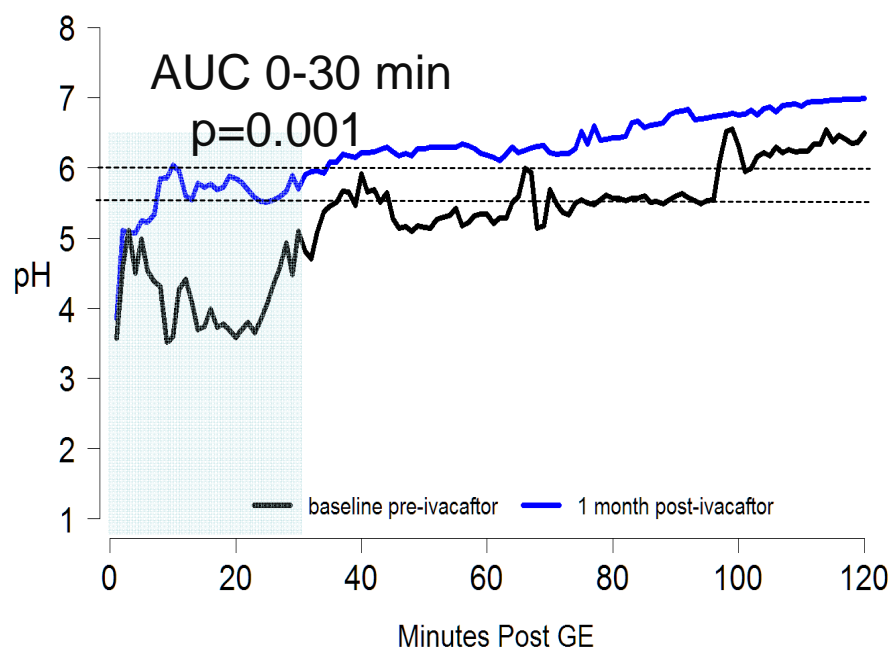


# Studi su modulatori in corso in Italia

Studio	tipo	fase	mutazione	Età anni	outcome
VX Vocal (ivacaftor)	osservazionale	-----	1 gating non G551D	> 6	Esacerbazioni polmonari, microb, FEV1, BMI
Ataluren	interventistico	3	Nonsense, no aminoglicosidi	> 6	FEV1
VX 661- 106	interventistico	3	F508 omoz	> 12	FEV1
VX 661-108	interventistico	3	F508del/Fun zione res +	> 12	FEV1
VX 661-109	interventistico	3	F508/ivacaftor responders	> 12	FEV1
QR-010	interventistico	1b-2	F508del omoz	> 18	Eventi avversi sicurezza, FEV1
Riociguat	interventistico	2	F508del omoz	> 18	CI sudore

# 1. Nuove terapie, molte domande:

- Quali pazienti hanno possibilità di trarre maggior beneficio?
- In quale fascia di età?
- Quali misure di esito migliorano in maniera più consistente con il trattamento (FEV, esacerbazioni, BMI)?
- Quali benefici in ambito extrapolmonare (funzione pancreatica, microbiologia)?



Rowe SM et al. Studio "GOAL" (Ivacaftor in G551D) Am J Crit Care Med 2014

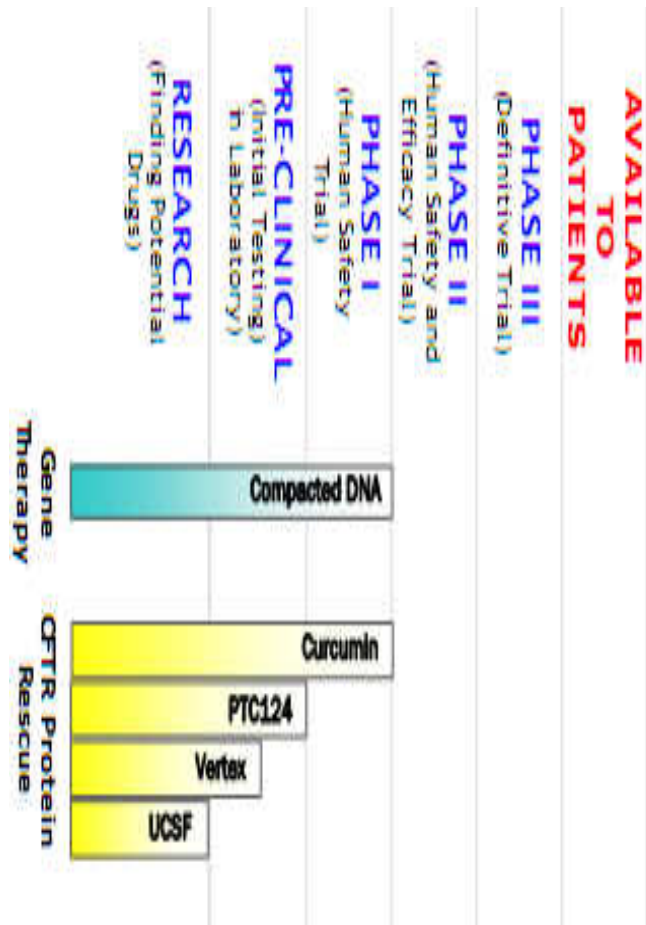
## 2. Nuove terapie, molte domande:

- Quali problematiche nel follow-up prolungato?
- Come valutare gli effetti indesiderati che si sono verificati?
- Su indicazioni delle Agenzie Regolatorie le misure di outcome sono ben stabilite ma “relativamente ripetitive” (FEV<sub>1</sub> e le esacerbazioni): è possibile utilizzare altre “nuove” misure di outcome?

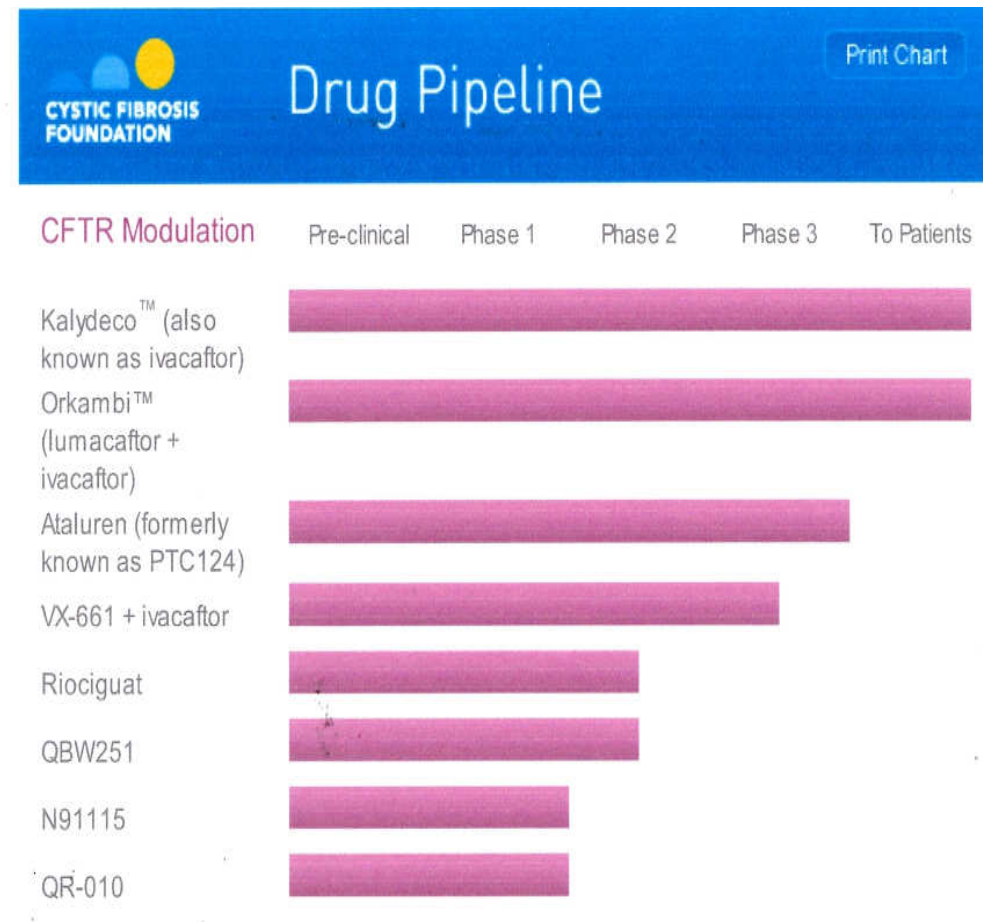
# Conclusioni:

Ognuno di noi ha un proprio limite soggettivo nel descrivere la quantità di luce o di ombra. Però, in sintesi (essendo realisti) : molte più luci che ombre...

# Cambiamento della pipeline nel corso di un decennio



CF Foundation: linea di sviluppo farmaci 2005



CF Foundation: linea di sviluppo farmaci 2016

## Quelle che erano le prospettive terapeutiche 20 anni fa.....

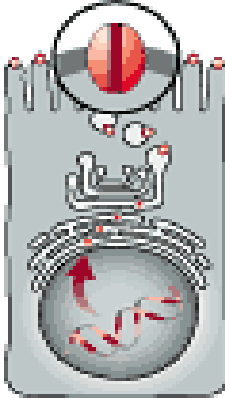


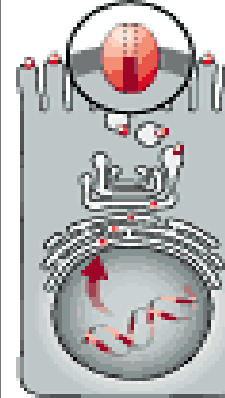
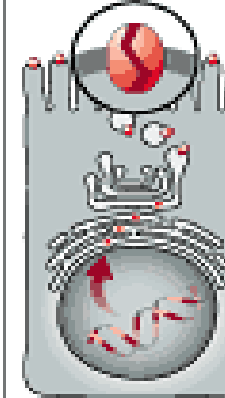

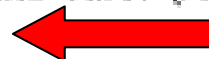
Defect Classification	Normal	I	II	III	IV	V
						
Defect Result		No synthesis	Block in Processing	Block in Regulation	Altered Conductance	Reduced Synthesis
Types of Mutation		Nonsense; Frameshift	Missense; Amino Acid Deletion ( $\Delta F508$ )	Missense; Amino Acid Change (G551D)	Missense; Amino Acid Change (R117H) (R347P)	Missense; Amino Acid Change (A445E) Alternative Splicing
Potential Therapy		Gentamicin, Gene Transfer	Butyrates, Gene Transfer	Genistein, Gene Transfer	Milrinone, Gene Transfer	Gene Transfer

Illustration: Seward Hung

Figure 3. The 800 or so genetic mutations associated with cystic fibrosis have been divided into five broad classes based on their impact on the CFTR transporter molecule. An impressive number

of corrective agents are in or approaching clinical trials; however, only gene transfer represents a potential cure. (Adapted from Zielenski and Tsui, 1995)



## Le luci:

- Abbiamo a disposizione farmaci attivi nei confronti dell' eziologia.
- Un buon risultato per le mutazioni "gating".
- Un approccio sicuramente "migliorabile" nei confronti F508del.
- E' nato il concetto dell'associazione fra potenziatori e correttori.

# **Le luci:**

## **In un breve periodo siamo andati oltre le previsioni:**

- Impulso impressionante alla ricerca (in poco tempo si è fatto molto).
- Sforzo eccezionale, finalizzato alla correzione della F508del.
- Nuove strutture all'interno delle Società Scientifiche (TDN - CTN e Fondazioni) che hanno dato impulso a ricerca e standardizzazione.
- Forte aggregazione all'interno di Società scientifiche e fra varie Società .
- Il modello vincente non è “il farmaco”, è la sinergia fra disponibilità e collaborazione dei pazienti, l'industria e il “sistema” che consente il rapido svolgimento degli studi e eroga le cure.



## **....in attesa dei risultati degli studi in corso: le ombre (quelle che non si potevano eliminare)**

- Alternanza di vari trials nei diversi Centri FC.
- Una certa percentuale di pazienti (mutazioni rare) per il momento è esclusa da prospettive terapeutiche.
- C'è il bisogno di studi rivolti a quella minoranza di pazienti con mutazioni rare e non responsive ad altri tipi di trattamento .
- La fascia di età (< 6 anni):
  - è attualmente meno rappresentata nei trials clinici (Agenzie di Regolazione e limiti delle attuali misure di outcome).
  - è probabilmente quella in cui il danno polmonare potrebbe essere prevenuto in maniera più efficace.
- Pochi indicatori per valutare l'outcome nella fascia di età "pre/spirometria".
- Rivedere certe misure di outcome (FEV<sub>1</sub>) e standardizzare definizioni e procedure.
- Lumacaftor: attività non eccellente nel correggere la CFTR, proprietà farmacologiche non ottimali (induce metabolismo ivacaftor, broncospasmo....).
- Costo della terapia.

## **Evitiamo altre ombre!**

Problematica del Registro italiano:

Dati incompleti di Registro rendono molto più difficile la programmazione e la partecipazione dei pazienti ai trials clinici. C'è il rischio di perdere occasioni.

- Avremo presto nuovi farmaci e in breve i trials FC avranno un ulteriore impulso.
- C'è necessità di programmare AL MEGLIO i trials e le cure, cercando di includere chi ha probabilità di trarre beneficio dai farmaci in fase di studio.

# Riflessioni ...in attesa che i trials in corso producano altri risultati...

- Il miglioramento complessivo della salute del paziente con “un solo farmaco” non fa parte della storia della FC.
- va mantenuta alta l'attenzione verso quello che ci siamo guadagnati finora (standard di cura).
- non bisogna trascurare la ricerca in altri campi (...campo anti-infettivo...) .

## Più che mai c'è necessità di trials clinici rigorosi:

- metodologia degli studi è molto migliorata.
- la malattia è sempre rara .....ma “il sistema FC” si è organizzato in rete! Siamo considerati un modello.....
- i rapporti con le associazioni dei pazienti e l'industria sono maturati, si percepisce lo “sforzo comune”.
- forte impulso verso la standardizzazione (delle definizioni, delle varie metodiche utilizzate...) e la riduzione della variabilità.
- necessità di sorvegliare eventuali effetti indesiderati dei nuovi farmaci .
- (poiché le risorse sono limitate) c'è assoluta necessità di rimanere “nel solco”.

# Ringraziamenti:

- La Fondazione per la Ricerca FC
- La European Cystic Fibrosis Society e il Clinical Trials Network, per le informazioni messe a disposizione sui trials clinici in corso e quelli che verranno condotti in Europa
- La Società Italiana FC, per avere iniziato nel proprio interno uno stimolante dibattito sui modulatori
- Vertex, per la disponibilità e il supporto di materiale scientifico
- Tutti i pazienti FC per:
  - il loro coinvolgimento nei trials clinici
  - gli stimoli e i consigli che vorranno dare per orientare la ricerca
  - il supporto che quotidianamente forniscono al nostro lavoro

Grazie!