Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

INSIEME NELLA RICERCA VERSO UNA CURA PER TUTTI

Vecchia e nuova fibrosi cistica, c'è ancora molto da fare per il mondo della ricerca

XXIII SEMINARIO DI PRIMAVERA

10-11 maggio 2025

JESOLO (VE)

Con il patrocinio di

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA

Con il contributo di

Fondazione Marzotto

Redazione:
Luisa Alessio

Grafica e impaginazione:
Porpora ADV di Michela Chesini

Stampa:
Maggio 2025, ZENIT VR

SOMMARIO

Programma generale 4

Fibrosi cistica oggi: come si modifica lo scenario e come affrontiamo il cambiamento 6
I risultati e le prospettive della ricerca sostenuta da Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
Carlo Castellani
Direttore scientifico FFC Ricerca

Progetti strategici, un investimento per le persone con fibrosi cistica 8
Come Fondazione orienta la ricerca
Nicoletta Pedemonte
Vicedirettore scientifico FFC Ricerca

Dare valore alla ricerca: trasformare i risultati in opportunità 10
Le iniziative di Fondazione per valorizzare i propri progetti
Ermanno Rizzi, *Direzione scientifica FFC Ricerca*
Marco Prosdocimi, *Rare Partners*
Tiziano Bandiera, *Istituto Italiano di Tecnologia*

Dalla molecola efficace all'approvazione del farmaco 16
Regolamenti e tempistiche nel processo di autorizzazione
Enrico Costa
Settore Affari Internazionali, AIFA

Farmaci modulatori oggi: tra grandi risultati e zone poco esplorate 14
Sfide aperte e nuove prospettive
Barbara Messore
Centro Fibrosi Cistica Orbassano (TO)

Studi clinici in corso per mutazioni orfane 18
Le opportunità per chi è ancora in attesa
Marco Cipolli
Centro Fibrosi Cistica Verona

Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

10-11 maggio 2025
VILLAGGIO MARZOTTO
JESOLO (VE)

INSIEME NELLA RICERCA VERSO UNA CURA PER TUTTI

PROGRAMMA GENERALE

VENERDÌ 9 MAGGIO

15:00
Check-in e accoglienza dei partecipanti
(Casa FFC Ricerca, edificio 3 | Grecale)

20:00
Cena (Ristorante Il Gomitolo | piano terra)

XXIII SEMINARIO DI PRIMAVERA
VECCHIA E NUOVA FIBROSI CISTICA, C'È ANCORA MOLTO DA FARE PER IL MONDO DELLA RICERCA

SABATO 10 MAGGIO

09:00
Accoglienza dei partecipanti

09:30
Benvenuto e saluti istituzionali
Matteo Marzotto, *Presidente FFC Ricerca*
Antonio Guarini, *Presidente LIFC*
Francesco Blasi, *Presidente SIFC*

09:40
FIBROSI CISTICA OGGI: COME SI MODIFICA LO SCENARIO E COME AFFRONTIAMO IL CAMBIAMENTO
I risultati e le prospettive della ricerca sostenuta da Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
Carlo Castellani,
Direttore scientifico FFC Ricerca

10:00
PROGETTI STRATEGICI, UN INVESTIMENTO PER LE PERSONE CON FIBROSI CISTICA
Come Fondazione orienta la ricerca
Nicoletta Pedemonte,
Vicedirettore scientifico FFC Ricerca

10:15
DARE VALORE ALLA RICERCA: TRASFORMARE I RISULTATI IN OPPORTUNITÀ
Le iniziative di Fondazione per valorizzare i propri progetti
Ermanno Rizzi,
Direzione scientifica FFC Ricerca
Marco Prosdocimi,
Rare Partners
Tiziano Bandiera,
Istituto Italiano di Tecnologia

10:25
Domande
Modera: Ermanno Rizzi,
Direzione scientifica FFC Ricerca

10:40-11:10
Pausa caffè (edificio 3 | Grecale)

11:10
SESSIONI DI APPROFONDIMENTO
Modera: Luisa Alessio,
Direzione scientifica FFC Ricerca

SESSIONE 1

11:15
DALLA MOLECOLA EFFICACE ALL'APPROVAZIONE DEL FARMACO
Regolamenti e tempistiche nel processo di autorizzazione
Enrico Costa,
Settore Affari Internazionali, AIFA

11:35
VOCI IN DIRETTA

11:40 **Domande**

SESSIONE 2

11:50
FARMACI MODULATORI OGGI: TRA GRANDI RISULTATI E ZONE POCO ESPLORATE
Sfide aperte e nuove prospettive
Barbara Messore,
Centro Fibrosi Cistica Orbassano (TO)

12:10
VOCI IN DIRETTA

12:15 **Domande**

SESSIONE 3

12:25
STUDI CLINICI IN CORSO PER MUTAZIONI ORFANE
Le opportunità per chi è ancora in attesa
Marco Cipolli,
Centro Fibrosi Cistica Verona

12:45
VOCI IN DIRETTA

12:50 **Domande**

13:00 **Chiusura e saluti**

RADUNO
FFC RICERCA SIAMO NOI

13:15
PRANZO
(Ristorante Il Gomitolo | piano terra)

14.45
FOTO COMMUNITY (esterno teatro)

15:00 - 16:00
TAVOLA ROTONDA FFC RICERCA: PER OGNI RESPIRO, PER OGNI VITA
(edificio 13 | Teatro)

Presiedono:
Matteo Marzotto, *Presidente FFC Ricerca*
Paolo Faganelli, *Vicepresidente*

Con i contributi di:
Fabio Cabianca,
Direttore di gestione
Jara Bombana,
Responsabile comunicazione istituzionale
Gabriella Cadoni,
Responsabile amministrazione, HR e segreteria di presidenza
Ermanno Rizzi,
Responsabile bandi, progetti e valorizzazione della ricerca

16:00 - 17:00
SESSIONI DI APPROFONDIMENTO
Modera: Luisa Alessio, *Responsabile comunicazione scientifica*
- **Esperti insieme**
- **1 su 30 e non lo sai**

17:00 - 17:30
RELAZIONE DEL GRUPPO DI CONSULTAZIONE
Cecilia Cascone,
Responsabile Gruppo di consultazione

18:00
APERITIVO (Bar | piano terra, fronte mare)

20:00
CENA FFC RICERCA
(Ristorante Il Gomitolo | piano terra)

22:30
FESTA DEI VOLONTARI FFC RICERCA
(Ristorante Il Gomitolo | piano terra)

DOMENICA 11 MAGGIO

09:30 - 13:00
INIZIATIVE ED ESPERIENZE DAL TERRITORIO
(edificio 13 | Teatro)
Coordina:
Fabio Cabianca, *Direttore di gestione*

13:00
PRANZO E SALUTI
(Ristorante Il Gomitolo | piano terra)

Carlo Castellani
Direttore scientifico FFC Ricerca

Pediatra e genetista, dal 1993 al 2018 ha lavorato presso il Centro Fibrosi Cistica di Verona, dove è stato responsabile del Servizio Clinico di Screening neonatale e della Struttura Semplice Funzionale Fibrosi Cistica dell'adulto. Da gennaio 2019 dirige il Centro Fibrosi Cistica dell'Istituto Gaslini di Genova. È stato presidente della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) e vicepresidente dell'European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Per l'ECFS ha fondato il gruppo di lavoro sullo screening neonatale e coordinato la realizzazione di linee guida sull'analisi genetica, lo screening neonatale e gli standard di cura in fibrosi cistica. È vicedirettore del Journal of Cystic Fibrosis. È responsabile del progetto strategico 1 su 30 e non lo sai mirato a informare e sensibilizzare sul test del portatore di fibrosi cistica.
Attualmente ricopre il ruolo di direttore scientifico di FFC Ricerca.

Fibrosi cistica oggi: come si modifica lo scenario e come affrontiamo il cambiamento

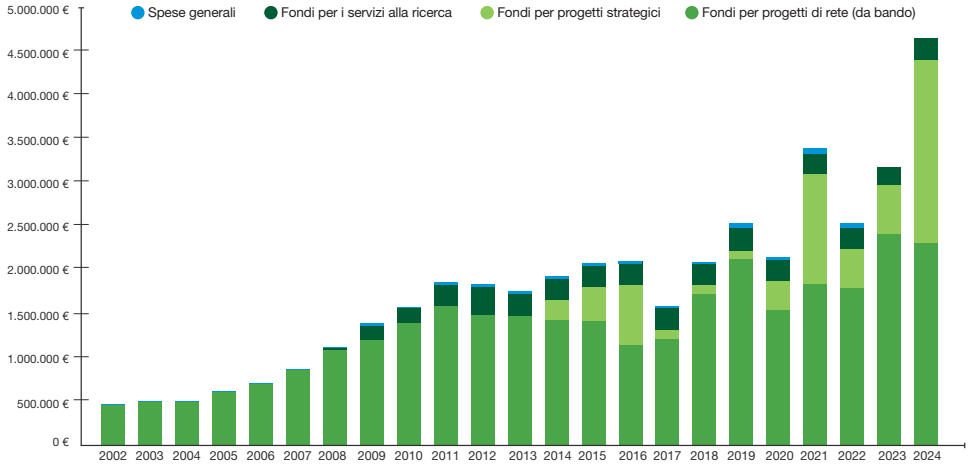
I risultati e le prospettive della ricerca sostenuta da Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Negli ultimi anni lo scenario della fibrosi cistica è andato gradualmente modificandosi, e si sono venute strutturando **due condizioni**, si potrebbe dire due tipologie di fibrosi cistica, che semplificando potrebbero essere definite "vecchia" e "nuova" fibrosi cistica.
La **"nuova" fibrosi cistica** comprende una maggioranza di persone che ha o a breve avrà **accesso alle nuove terapie** di recupero della funzione di CFTR e che affronta o affronterà una malattia per molti aspetti diversa da quella che siamo

abituati a conoscere. Per costoro i temi che meritano considerazione da parte della ricerca riguardano anche, ma non solo, argomenti come l'estensione dell'uso a **situazioni particolari** (gravidanze, trapianti); gli **effetti collaterali** che stanno emergendo e quali conseguenze a lungo termine questi possano avere; la **variabilità individuale** della risposta al farmaco; la necessità di proseguire nella ricerca di farmaci alternativi per il recupero di CFTR; la prospettiva di raggiungere età un tempo insperate e con questa l'**emergere di complicanze** finora eccezionali in fibrosi cistica. Si tratta di temi che possono trovare risposta sia nella **ricerca di base** sia in quella **clinica e osservazionale**.

La **"vecchia" fibrosi cistica** interessa una minoranza, comunque significativa, di persone con fibrosi cistica che, per le caratteristiche del proprio genotipo CFTR, **non potrà accedere alle terapie** modulatrici. Questo gruppo concentra le proprie aspettative sullo **sviluppo di approcci** di cura **indipendenti dal tipo di variante genetica**, che attualmente si indirizzano principalmente verso la correzione o la sostituzione del materiale genetico difettoso. Delle esigenze di questi due gruppi di persone Fondazione si sta occupando con dei **progetti di rete** ma anche **strategici**. E intende continuare a farlo, sviluppando strategie di ricerca che **tengano conto delle diverse priorità** di queste due popolazioni di malati, mantenendo alta l'attenzione sui bisogni ancora insoddisfatti. Senza infine dimenticare che per tutti i malati sarà comunque necessario continuare a investire in **aree di ricerca** che continuano a essere **cruciali**, come l'**infezione respiratoria** e l'**infiammazione**.

Investimenti in ricerca dal 2002 al 2024



Dal 2002 a oggi la Fondazione ha investito circa 40 milioni di euro, con i quali ha sostenuto 495 iniziative in diversi ambiti di ricerca: progetti di rete, progetti di giovani ricercatori, progetti strategici, Servizi alla ricerca. Cinque le principali aree di interesse: correzione del difetto di base, terapie personalizzate, infezione delle vie respiratorie, infiammazione polmonare, ricerca clinica ed epidemiologica.

Nicoletta Pedemonte
Vicedirettore scientifico FFC Ricerca

Nel 2007 ha ottenuto un dottorato di ricerca in Genetica Umana presso l'Università di Torino e nel 2011 la specializzazione in Patologia Clinica presso l'Università di Genova. Nel 2010 risulta vincitrice di un Contratto di Eccellenza Scientifica per svolgere la sua attività di ricerca presso il Laboratorio di Genetica Medica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova dove, dal 2013, ricopre il ruolo di dirigente sanitario biologo. I suoi più recenti studi in fibrosi cistica riguardano la caratterizzazione del difetto di funzione conferito da mutazioni rare di CFTR e l'identificazione di nuovi approcci terapeutici per trattamenti più efficaci e selettivi, mirati al recupero di proteine mutate ancora orfane di terapia.
Attualmente ricopre il ruolo di vicedirettore scientifico di FFC Ricerca.

Progetti strategici, un investimento per le persone con fibrosi cistica

Come Fondazione orienta la ricerca

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica promuove progetti di ricerca innovativi attraverso due tipologie di finanziamento: il bando annuale e i progetti strategici.
I **bandi annuali** mirano a sostenere progetti di ricerca di alta qualità con proposte che partono principalmente dai singoli ricercatori. I **progetti strategici** nascono da priorità individuate dalla Direzione scientifica, adiuvata dal Comitato scientifico, e affrontano **sfide specifiche** ad alto impatto. Coinvolgono più istituzioni e competenze, hanno investimenti significativi e un approccio collaborativo per avanzare nella comprensione e nel trattamento di una patologia complessa come la fibrosi cistica.

A oggi Fondazione ha finanziato **quattro progetti strategici scientifici:**

Task Force for Cystic Fibrosis

Avviato nel 2014 dall'Istituto Giannina Gaslini e l'Istituto Italiano di Tecnologia, mirava a identificare **nuovi correttori della proteina CFTR mutata**. Tra migliaia di molecole, ARN23765 ha dimostrato elevata potenza ed efficacia su diverse mutazioni, inclusa la F508del. Dopo **studi preclinici promettenti**, nel 2021 ARN23765 è stato **concesso in licenza** esclusiva all'azienda americana Sionna Therapeutics, che lo ha ulteriormente sviluppato nel composto SION-676, ora candidato alla **sperimentazione clinica**. Il progetto, sostenuto da oltre 2,5 milioni di euro, rappresenta un importante traguardo nella ricerca di terapie più efficaci per la FC.

Molecole 3.0

Avviato nel 2021, ora alla quarta fase, mira a identificare nuove molecole in grado di **correggere e potenziare la proteina CFTR mutata**. Dopo aver identificato le famiglie di composti PP e SH con promettente attività, la ricerca prosegue con la loro **ottimizzazione**.

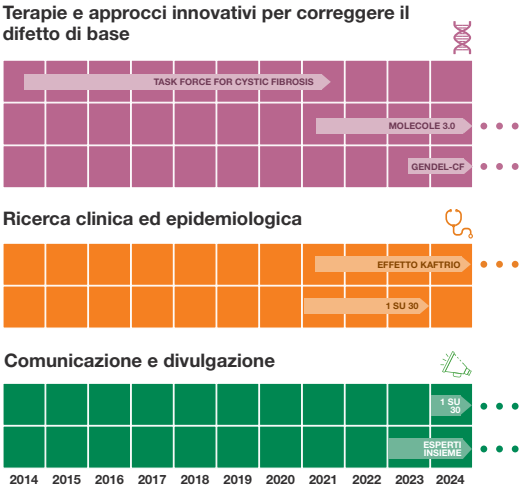
GenDel-CF

Iniziato nel 2024 (durata triennale), si concentra sulla **terapia genica** per la FC tramite la correzione del DNA (CRISPR-Cas) o l'inserimento di mRNA funzionante di CFTR. Il suo obiettivo è sviluppare **sistemi di trasporto** efficienti per veicolare questi strumenti terapeutici alle cellule dell'epitelio polmonare, superando le barriere cellulari ed extracellulari. Il fine ultimo è sviluppare un trattamento inalatorio efficace **indipendentemente dal tipo di mutazione**.

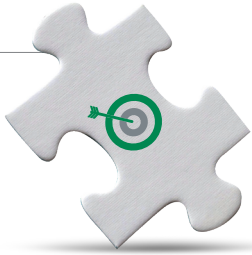
Kaftrio nella vita reale

Studio post-marketing multicentrico italiano che valuta gli **effetti a medio termine** del farmaco **Kaftrio** sia in persone con FC e malattia polmonare avanzata sia in persone con FC che hanno assunto il farmaco dopo la sua approvazione in Italia. Lo studio si concentra anche sui **pazienti *non responders*** per identificarne le caratteristiche e confrontarli con i *responders*, analizzando la risposta *ex vivo* su cellule nasali e le caratteristiche di *Pseudomonas aeruginosa*.

I progetti stragegici negli anni



In totale sono 6 i progetti strategici che Fondazione ha attivato con lo scopo di promuovere ricerche scientifiche promettenti e di informare e sensibilizzare la popolazione circa le problematiche connesse alla fibrosi cistica. Accanto ai quattro progetti evidenziati nel testo, ci sono anche 1 su 30 e non lo sai*, di sensibilizzazione sul test del portatore sano di fibrosi cistica, ed* Esperti Insieme*, per migliorare l'integrazione e la condivisione degli obiettivi fra la comunità FC e il mondo della scienza e della ricerca.*



Dare valore alla ricerca: trasformare i risultati in opportunità

Le iniziative di Fondazione per valorizzare i propri progetti

Ermanno Rizzi
Direzione scientifica FFC Ricerca

Laureato in Biotecnologie Industriali presso l'Università di Milano Bicocca ha iniziato l'attività di ricercatore presso l'Istituto di Tecnologie Biomediche del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Milano. Nel 2006 ha conseguito il dottorato di ricerca in Medicina Molecolare presso l'Università degli Studi di Milano. Nel 2015 ha iniziato l'attività di program manager di ricerca presso la fondazione Telethon. Attualmente fa parte della Direzione scientifica dove gestisce i bandi, i progetti e le facilities e si occupa di valorizzare i risultati della ricerca.

Marco Prosdocimi
Rare Partners

Ha ottenuto la laurea in Farmacia presso l'Università degli Studi di Padova. Dal 1996 collabora come consulente con aziende farmaceutiche, con fondi di investimento e con organizzazioni di ricerca, in particolare per l'area Ricerca e Sviluppo. Possiede oltre 35 anni di esperienza nel campo della Ricerca e Sviluppo, grazie al lavoro svolto presso istituzioni accademiche e aziende. Autore di oltre 120 lavori scientifici, 200 presentazioni a congressi e vari brevetti, sia a livello pre clinico che clinico.

Tiziano Bandiera
Istituto Italiano di Tecnologia

Attualmente è Visiting Scientist all'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) di Genova. Nella prima parte della sua carriera, nell'industria farmaceutica, ha contribuito alla scoperta di entrectinib, un antitumorale che è stato approvato per il trattamento del tumore polmonare e di altri tumori solidi. All'IIT ha coordinato il progetto Task Force for Cystic Fibrosis sostenuto da FFC Ricerca, che ha portato a identificare il correttore ARN23765, dato in licenza all'azienda farmaceutica statunitense Sionna Therapeutics.

La costituzione di una **rete nazionale di laboratori** dedicati alla fibrosi cistica, promossa dal prof. Gianni Mastella, rappresenta un importante traguardo per la ricerca in questo ambito. In tal modo è stato possibile affrontare la malattia da **prospettive multidisciplinari**, generando risultati rilevanti e portando all'identificazione di **composti innovativi con potenziale terapeutico**, tra cui antinfiammatori, antibiotici e modulatori.

Per avanzare verso fasi precliniche e cliniche più mature, è necessario colmare il divario tra **ricerca accademica e sviluppo industriale**, con risorse economiche e competenze specifiche per studi di tossicità, ottimizzazione delle formulazioni in base alla via di somministrazione e produzione di composti secondo standard di qualità conformi alle *Good Laboratory Practice* (GLP) e *Good Manufacturing Practices* (GMP).

È inoltre fondamentale attuare strategie efficaci di **protezione della proprietà intellettuale** e attivare collaborazioni mirate con aziende farmaceutiche, per promuovere lo sviluppo e la futura **applicazione clinica** di terapie innovative per la fibrosi cistica.

Perché è importante il brevetto

I brevetti offrono agli inventori una protezione legale per le loro invenzioni, per poterla produrre e commercializzare in esclusiva. Il brevetto rappresenta il primo passo affinché un composto venga preso in considerazione da un'azienda per la produzione e la commercializzazione. Prima della commercializzazione il composto deve essere sottoposto a studi preclinici e clinici che sono le fasi più costose della ricerca: solo un'azienda può permettersi di affrontare i costi relativi.

Designazione di Farmaco Orfano

La designazione di farmaco orfano (*Orphan Drug Designation*, ODD) offre diversi vantaggi significativi per i promotori di un farmaco destinato a trattare una malattia rara. In Europa, questi benefici sono regolati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Tra questi, 10 anni di esclusiva di mercato, riduzione o esenzione delle tariffe regolatorie, assistenza nella definizione del protocollo, consulenza scientifica, visibilità e interesse da parte di investitori e aziende farmaceutiche.

FFC Ricerca e i brevetti

Progetto FFC Ricerca	Obiettivi e risultati del progetto	N. domande o brevetti	Ricercatori coinvolti	Enti contitolari del brevetto insieme a FFC Ricerca
***Task force for CF* - TFCF**	Identificazione e ottimizzazione di un composto correttore per FC. Sviluppo di ARN23765, ora concesso in licenza a Sionna Therapeutics.	4	Tiziano Bandiera, Luis Galietta, Nicoletta Pedemonte	Istituto Italiano di Tecnologia (Genova); Istituto Giannina Gaslini (Genova)
		1	Tiziano Bandiera and Fabio Bertozzi	Istituto Italiano di Tecnologia (Genova)
FFC#6/2020	Molecole TRID (*Traslational Readthrough Inducing Drugs*) per il superamento dei segnali di stop prematuri così da ripristinare l'espressione funzionale completa di CFTR. Ora concessi in licenza a CCM Biosciences.	1	Laura Lentini, Ivana Pibiri, Aldo Di Leonardo, Andrea Pace	Università di Palermo
FFC#8/2019	Peptidi antimicrobici per il trattamento della patologia polmonare nella fibrosi cistica.	1	Maria Luisa Mangoni, Loretta Ferrera	Università La Sapienza (Roma); Istituto Giannina Gaslini (Genova)
FFC#17/2020	Sistemi di somministrazione orale e polmonare per il riposizionamento di anakinra in fibrosi cistica.	1	Stefano Giovagnoli	Università di Perugia
FFC#18/2021	Valutazione dell'efficacia dell'antibiotico VOMG contro *Mycobacterium abscessus*.	1	Marilina Rosalia Pasca, Giulia Degiacomi, Vadim Makarov, Olga Riabova	Università di Pavia; Russian Academy of Sciences
FFC#09/2024	Studiare il contributo di Kaftrio a VOMG (VOMG II).	1	Marilina Rosalia Pasca, Santiago Ramon Garcia, Lara Munoz Munoz, Vadim Makarov	Università di Saragozza (Spagna), Università di Pavia; Russian Academy of Sciences
Molecole 3.0, FFC#3/2020	Sviluppo di nuovi correttori di terza generazione della proteina CFTR.	1	Paola Barraja, Luis Galietta, Virginia Spanò	Università di Palermo; Tigem (Pozzuoli, Napoli)
GY971 FFC#11/2024- FFC#10/2022	Sviluppo di GY-971a come farmaco antinfiammatorio per la fibrosi cistica.	ODD	Ilaria Lampronti, Adriana Chilin, Giulio Cabrini, Marco Prosdocimi	Università di Ferrara; Università di Padova; AOUI Verona

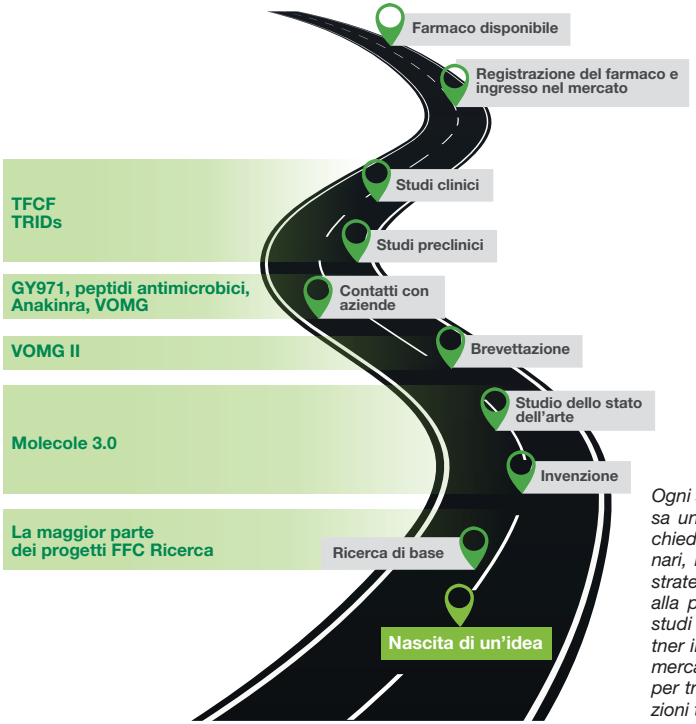
Negli ultimi 20 anni i progetti finanziati dalla Fondazione hanno prodotto importanti risultati, tali da essere protetti da domande di brevetto. Cinque domande di brevetto sono state depositate grazie ai risultati del progetto Task Force for Cystic Fibrosis *e altre 5 da altrettanti progetti (elencati qui sopra). Infine, una molecola ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per la fibrosi cistica.*

In questo contesto, e con l'obiettivo di garantire **continuità e sviluppo** ai risultati scientifici generati in oltre vent'anni di finanziamenti promossi dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, è stato istituito un team dedicato alla **valorizzazione della ricerca**. Coordinato da Ermanno Rizzi della Direzione Scientifica di Fondazione, insieme a Marco Prosdocimi (Rare Partners Impresa Sociale srl), con consolidata esperienza nello sviluppo traslazionale e nelle partnership nel settore biotech, e a Tiziano Bandiera (Istituto Italiano di Tecnologia), esperto nella valorizzazione della ricerca e trasferimento tecnologico, l'iniziativa segna l'avvio di una nuova fase strategica per Fondazione, volta a trasformare i risultati scientifici più promettenti in **concrete opportunità terapeutiche**.

Attraverso una selezione mirata dei progetti, il team si occuperà di analisi del potenziale, definizione dei passaggi successivi, individuazione di partner industriali e esplorazione di opportunità di co-sviluppo.

Un'attività articolata ma essenziale, per valorizzare appieno il **patrimonio scientifico** accumulato e avvicinare l'obiettivo di terapie efficaci e accessibili per tutte le persone con fibrosi cistica.

Il percorso dall'idea alla terapia



Ogni scoperta scientifica attraversa un percorso articolato che richiede competenze multidisciplinari, risorse mirate e una visione strategica. Dalla nascita dell'idea alla protezione brevettuale, dagli studi preclinici alla ricerca di partner industriali, fino all'accesso al mercato: ogni tappa è essenziale per trasformare la ricerca in soluzioni terapeutiche concrete.

Enrico Costa
Settore Affari Internazionali, AIFA

Dirigente di II livello presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dove ricopre il ruolo di Dirigente del Settore Affari Internazionali. Laureato in Farmacia con specializzazione in Farmacia Ospedaliera, ha maturato una solida esperienza nel settore farmaceutico. Ha ricoperto incarichi come dirigente farmacista presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e come componente del Comitato per le Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Oncologico Veneto. A livello internazionale, è stato PhD Fellow presso il WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation dell'Università di Utrecht ed è membro del Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) dell'EMA.

Dalla molecola efficace all'approvazione del farmaco

Regolamenti e tempistiche nel processo di autorizzazione

Lo sviluppo e l'approvazione di un farmaco avviene attraverso una serie di **fasi**, ciascuna caratterizzata da **specifici approcci, metodi e obiettivi**.
Dapprima lo **sviluppo preclinico** per verificarne la plausibilità biologica, ovvero se c'è **coerenza scientifica** tra il meccanismo d'azione proposto del farmaco e le attuali conoscenze biologiche rispetto alla malattia che si vuole trattare. In questa fase si fanno una serie di valutazioni in modelli adeguati per predire una risposta nell'uomo.
Successivamente, nel caso in cui i risultati siano ritenuti positivi, si passa alla sperimentazione clinica, storicamente suddivisa in 3 fasi principali.

Fase I
In cui il farmaco viene studiato in piccoli gruppi di volontari sani per valutarne la **sicurezza e il dosaggio tollerato**.

Fase II
Valuta l'**attività** del farmaco e ne definisce il possibile **dosaggio terapeutico**.

Fase III
Caratterizzata da studi su più larga scala specificamente disegnati per valutarne l'**efficacia** (e la sicurezza).

Una volta completate queste fasi, per essere impiegato nella pratica clinica, il farmaco deve essere **approvato dall'autorità regolatoria** competente, che non limita la sua valutazione all'analisi degli studi preclinici e clinici, ma deve acquisire tutti gli elementi per **garantire la qualità finale** del prodotto, sciogliere eventuali dubbi attraverso ulteriori approfondimenti e definire le misure di **vigilanza post-marketing** a tutela della salute pubblica.
Negli ultimi anni, l'evoluzione delle conoscenze scientifiche - tra cui l'identificazione di biomarcatori in grado di selezionare le popolazioni di pazienti più adatte a essere trattate con un determinato farmaco e di parametri per valutarne l'efficacia (endpoint surrogati) - ha permesso di acquisire informazioni sul potenziale effetto di un farmaco nelle fasi più precoci dello sviluppo. Risultati preliminari incoraggianti creano però delle **aspettative** da parte dei pazienti, delle loro famiglie e della società in generale.
Queste aspettative sono tanto maggiori tanto più la patologia è grave e **priva di alternative** terapeutiche.
Le principali agenzie regolatorie, dapprima l'americana FDA e poi l'europea EMA, si sono attrezzate per far fronte a questi cambiamenti, accettando **evidenze più flessibili** come nel caso di malattie o condizioni rare, laddove la numerosità della casistica non consente di seguire i canoni tradizionali descritti.

A queste valutazioni si devono poi aggiungere quelle di **HTA** (*Health Technology Assesment*) volte a definire il **valore di un nuovo farmaco**, e le successive **decisioni di prezzo e rimborso** prese a livello nazionale, in base al sistema di protezione sociale in essere, l'epidemiologia della patologia, e la disponibilità economica.

In virtù del loro diverso background legale e culturale, **FDA** e **EMA** arrivano però talvolta a **conclusioni diverse**, o alle stesse conclusioni ma con tempistiche diverse. **Perché?**

Lo sviluppo dei **modulatori della proteina CFTR** è un esempio paradigmatico di questi cambiamenti terapeutici e regolatori, della diversità di approccio e delle diverse tempistiche impiegate tra le due sponde dell'oceano; e cercheremo di comprenderne assieme le ragioni in dettaglio.

Barbara Messore
Centro Fibrosi Cistica Orbassano (TO)

Laureata in medicina e chirurgia presso l'Università di Torino, nel 1991 ha completato gli studi con il conseguimento della Specialità in Malattie dell'Apparato Respiratorio e Tisiologia. Ha lavorato presso la struttura complessa di Pneumologia dell'AOU Sa Luigi Gonzaga di Orbassano (TO) dal 1991 al 2024. Nel corso del 1992 si è formata sulla fibrosi cistica presso il centro danese di Copenhagen. Dal suo rientro si è occupata di fibrosi cistica contribuendo alla costituzione del centro Fibrosi Cistica per l'adulto. È stata responsabile clinico del settore adulti del Centro di riferimento regionale per il Piemonte e la Valle d'Aosta sino al 2024. Ha rivestito il ruolo di Principal Investigator presso il Clinical Trial Network della ECFS per il centro di Torino. Componente attivo della SIFC, ha rivestito il ruolo di Coordinamento per la commissione adulti. Attualmente partecipa a un progetto di formazione sul campo per la gestione della FC nell'adulto presso l'AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO).

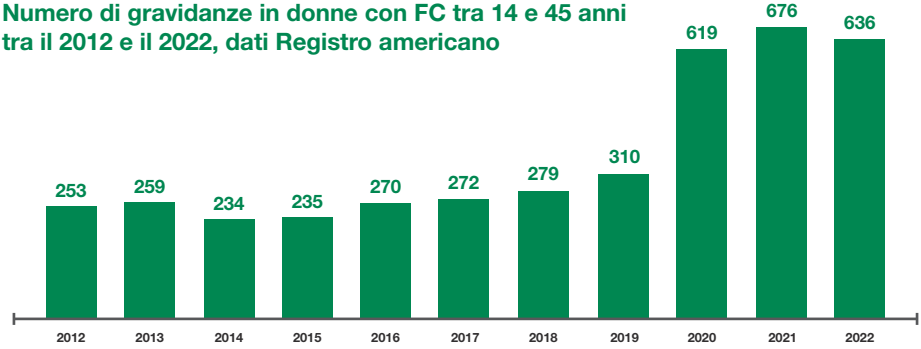
Farmaci modulatori oggi: tra grandi risultati e zone poco esplorate

Sfide aperte e nuove prospettive

L'avvio della terapia con ETI (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor o Kaftrio) ha portato nella maggior parte dei casi a notevoli miglioramenti clinici, anche in persone con FC in cui la patologia era già in fase avanzata.
ETI rappresenta un **trattamento trasformativo**, offrendo a molti pazienti eleggibili e *responders* **nuove prospettiva di malattia/vita**, impensabili sino a pochi anni fa. Tuttavia, si deve tenere conto che esiste una **variabilità individuale** nella risposta e che una minoranza di casi risultano ***non responders***.
Sono riconosciuti **eventi avversi** al trattamento con ETI **variabili** come tempo di insorgenza, la maggior parte nel primo mese ma anche a distanza, e con manifestazioni differenti per entità e tipologia nelle varie fasce di età.

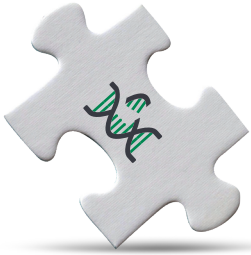
Si tratta per lo più di eventi **lievi-moderati** legati alla tossicità epatica, con rari casi di tossicità severa che ha portato alla insufficienza d'organo. La cefalea, l'insonnia, i disturbi d'ansia e la depressione, i disturbi dell'attenzione sono riportati soprattutto nelle fasce di età più giovani.
Principalmente nell'adulto, vi è il timore che ETI possa condizionare un aumento del **rischio cardiovascolare**. Sicuramente è necessario riformulare le **indicazioni dietetiche** tradizionali per la FC e tendere a una dieta più "sana" ed equilbrata.
Un capitolo del tutto peculiare è l'**aumento del numero di gravidanze** nelle donne trattate che scelgono di mantenere ETI durante la gravidanza e l'allattamento: è riconosciuto come i modulatori di CFTR aumentino la **fertilità** nelle donne con FC e che le migliorate condizioni di salute favoriscano l'opzione gravidanza e l'avvio della stessa. Nei casi di queste gravidanze, si sono osservati un adeguato **stato nutrizionale** della madre e la **riduzione di parti prematuri** e di basso peso del neonato, senza apparenti rilevanti ripercussioni sulla salute dei bambini. Attenzione deve essere però posta al **rischio di tossicità epatica e cataratta**, patologie per le quali i neonati devono essere valutati alla nascita. Recenti segnalazioni sperimentali in modelli animali pongono l'attenzione su possibili interferenze di tezacaftor sullo **sviluppo delle cellule del sistema nervoso**. Ciò è motivo di preoccupazione e **riflessione sui possibili rischi** anche nell'uomo, ma la ricerca è in una fase troppo precoce per trarre conclusioni definitive su eventuali ripercussioni negative anche tardive nel corso della vita.
Certamente ETI sta trasformando la storia della FC, ma molte sono ancora le **zone poco esplorate** nel trattamento precoce e a lungo termine ed è necessario mantenere un **atteggiamento di sorveglianza** personalizzata per approfondire le conoscenze in tema di possibili eventi avversi/conseguenze attesi o forse inaspettati.

Numero di gravidanze in donne con FC tra 14 e 45 anni tra il 2012 e il 2022, dati Registro americano



Il grafico evidenzia come, nella popolazione statunitense, il numero di gravidanze tra le donne con fibrosi cistica è gradualmente aumentato nel corso del 2019, per poi aumentare drasticamente nel 2020. Nella popolazione italiana, i dati sono ancora in fase di rielaborazione ma il Report at a glance 2023 *del Registro Italiano Fibrosi Cistica segnala 56 gravidanze.*
Fonti: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2022 Annual Data Report; Registro Italiano Fibrosi Cistica, Report at a glance 2023

Marco Cipolli
Centro Fibrosi Cistica Verona



Inizia nel 1985 come pediatria infettivologo e dal 1988 si dedica alla fibrosi cistica, con attenzione agli aspetti respiratori. Dal 1991 approfondisce quelli gastroenterologici, in particolare epatici e pancreatici in pazienti con e senza fibrosi cistica. Nello stesso anno inizia a seguire pazienti con la rara sindrome di Shwachman-Diamond (SDS), studiandone fenotipi ed epidemiologia e coordinando dal 1995 il Registro Italiano di questi pazienti. Nel 2014 diventa responsabile del primo Centro Regionale della Sindrome di Shwachman-Diamond (Verona), seguendo quasi 40 pazienti con SDS. Dal 2008 al 2016 dirige il Centro di Ricerca Clinica presso il Centro Fibrosi Cistica di Verona, coordinando oltre 20 studi clinici. Nel 2016 è Direttore del Centro Fibrosi Cistica di Ancona, seguendo anche più di 30 pazienti con SDS del Centro Italia. Da settembre 2019 è Direttore del Centro per la fibrosi cistica di Verona, tra i maggiori d'Europa. Dal 2020 al 2023 è stato presidente della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC).

Studi clinici in corso per mutazioni orfane

Le opportunità per chi è ancora in attesa

La fibrosi cistica conosce una fase di significativo cambiamento, determinato dall'inserimento nella terapia dei nuovi farmaci in grado di modificare direttamente la genesi della malattia.
Il cambiamento si espande nei **programmi di cura** dei pazienti e specificamente nella **qualità di vita** dei pazienti FC.

La partecipazione di alcuni **Centri italiani** FC ai **trial clinici** per lo sviluppo dei nuovi farmaci permette a molti pazienti di poter usufruire delle terapie innovative **in anticipo** rispetto alle tempistiche economiche. Si rinnova pertanto il riscontro positivo ottenuto dal paziente mediante la partecipazione ai rispettivi studi.

Come noto, rimane ancora una percentuale di pazienti che, **per aspetti genetici**, ancora non possono usufruire di questa nuova tipologia di trattamenti. Attualmente in Italia sono in corso o si avvieranno trial su farmaci che potrebbero riverlarsi utili per questo gruppo di pazienti; gli studi sono afferenti a un **gruppo limitato di Centri FC**. Questi includono strategie che agiscono su **bersagli alternativi a CFTR, tecnologie a base di mRNA e terapia genica**.

Vi sono poi informazioni su ulteriori studi in fase precoce di sviluppo e che riguardano sempre i pazienti che ancora non possono usufruire delle terapie che agiscono sul difetto genetico. È prematuro ipotizzare se le molecole in valutazione arriveranno a **fasi di ricerca più avanzate**.
Da segnalare i trial clinici su farmaci **modulatori** del difetto genetico, non comprendenti le mutazioni di classe 1, arrivati al termine del loro processo di sperimentazione. Sono stati valutati e approvati da EMA e a breve saranno oggetto di discussione tra l'Azienda farmaceutica e AIFA per poter entrare nel SSN in **regime di prescrivibilità**.

Parallelamente, la ricerca in FC prosegue anche in **ambiti complementari** come l'infiammazione polmonare e la funzione pancreatica, con sperimentazioni su **farmaci antinfiammatori e nuovi enzimi pancreatici** di origine non animale.

Moderatori
del XXIII Seminario di primavera

Luisa Alessio
Direzione scientifica FFC Ricerca

Laureata in biotecnologie mediche, ha svolto diversi anni di ricerca scientifica in Italia e all'estero, anche nel campo della fibrosi cistica. È stata responsabile del centro per la divulgazione scientifico-tecnologica e la valorizzazione del sapere scientifico dell'Università di Trieste. Nel 2015 ha conseguito un master in comunicazione della scienza e ha collaborato con diversi enti e istituzioni per la valorizzazione della ricerca scientifica. Si occupa dell'ideazione, organizzazione e realizzazione di iniziative scientifiche rivolte ai giovani e alla cittadinanza per l'Università di Trieste.
Attualmente ricopre il ruolo di responsabile della comunicazione scientifica di FFC Ricerca.

NOTE

Presidenza
Matteo Marzotto
Segreteria di presidenza: Gabriella Cadoni
Tel. 045 8123597 - presidenza@fibrosicisticaricerca.it

Consiglio di Amministrazione
Presidente: Matteo Marzotto
Presidente emerito: Vittoriano Faganelli
Vicepresidenti: Paolo Faganelli, Michele Romano
Consiglieri: Riccardo Boatto, Raffaele Boscaini, Callisto Marco Bravi, Giuseppe Lauria Pinter, Patrizia Volpato, Paolo De Capitani, Maurizio Sedgh

Direzione scientifica
Direttore: Carlo Castellani
Vicedirettore: Nicoletta Pedemonte
Segreteria scientifica: Federica Lavarini
Tel. 045 8127037
federica.lavarini@fibrosicisticaricerca.it

Comitato scientifico
Presidente: Paolo Bernardi
Consulenti: Cesare Braggion, Paola Bruni, Roberto Buzzetti, Giulio Cabrini, Emilio Clementi, Antonella Mencacci, Michael Pusch, Gian Maria Rossolini

Gestione e promozione attività di ricerca clinica
Cesare Braggion
cesarebraggion.133@gmail.com

Responsabile dei bandi, dei progetti e della valorizzazione della ricerca
Ermanno Rizzi
ermanno.rizzi@fibrosicisticaricerca.it

Comunicazione scientifica
Responsabile: Luisa Alessio
luisa.alessio@fibrosicisticaricerca.it

Direttore di gestione
Fabio Cabianca
Tel. 045 8123605
fabio.cabianca@fibrosicisticaricerca.it

Amministrazione
Responsabile: Gabriella Cadoni
M. Bergamaschi, L. Miranda, F. Morbioli, S. Sorio
Tel. 045 8123597 - 7034 - 7025 - 3599
gabriella.cadoni@fibrosicisticaricerca.it
michela.bergamaschi@fibrosicisticaricerca.it
laura.miranda@fibrosicisticaricerca.it
francesca.morbioli@fibrosicisticaricerca.it
silvia.sorio@fibrosicisticaricerca.it

Comunicazione istituzionale
Responsabile: Jara Bombana
jara.bombana@fibrosicisticaricerca.it
Tel. 045 8123567
Cinzia Capuzzo, Silvia Prando, Giulia Vrenna
cinzia.capuzzo@fibrosicisticaricerca.it
silvia.prando@fibrosicisticaricerca.it
giulia.vrenna@fibrosicisticaricerca.it

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ETS
c/o Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
Piazzale Stefani, 1 - 37126 Verona
Tel. 045 8123438 - fondazione.ricercafc@aovr.veneto.it

Marketing, raccolta fondi e rapporti con il territorio
Responsabile ad interim: Fabio Cabianca
fabio.cabianca@fibrosicisticaricerca.it
Tel. 045 8123605- 333 3665597
Coordinatore: Nicola dal Forno
nicola.dalforno@fibrosicisticaricerca.it
Laura Andreoli, Anastasia Boni, Giusy Buemi, Laura Fratta, Federica Fracassi, Caterina Novaria
Tel. 345 7423436; 045 8123605-7032-7033-7029-3604
laura.andreoli@fibrosicisticaricerca.it
anastasia.boni@fibrosicisticaricerca.it
giusy.buemi@fibrosicisticaricerca.it
laura.fratta@fibrosicisticaricerca.it
federica.fracassi@fibrosicisticaricerca.it
caterina.novaria@fibrosicisticaricerca.it

Progetti editoriali
Isabella Boarato - isabella.boarato@fibrosicisticaricerca.it
Marina Zanolli - marina.zanolli@fibrosicisticaricerca.it

Ufficio stampa scientifico
SEC Newgate - Federico Ferrari, Pietro Marciano
ffcricerca@secnewgate.it

Ufficio stampa sociale
Carlotta Bergamini
Tel. 333 3300469 - press@fibrosicisticaricerca.it

Relazioni con le aziende
Giulia Bovi - Tel. 045 8127028
giulia.bovi@fibrosicisticaricerca.it

PER DONARE

- **5x1000 a FFC Ricerca.**
  Nella sezione Ricerca scientifica della dichiarazione dei redditi scrivi:
  9 3 1 0 0 6 0 0 2 3 3
- Online sul sito:
  dona.fibrosicisticaricerca.it
- Bonifico a UniCredit Banca
  IT 47 A 02008 11718 000102065518
- Bonifico a Banco BPM
  IT 92 H 05034 11708 000000048829
- **Conto corrente postale n. 18841379**
- Lasciti: **lasciti.fibrosicisticaricerca.it**

In Italia, le donazioni a favore degli ETS permettono di usufruire di agevolazioni fiscali. Per approfondire: fibrosicisticaricerca.it/benefici-fiscali-per-le-donazioni/

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
fondazioneffcricerca
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

fibrosicisticaricerca.it

DELEGAZIONI FFC RICERCA

ABRUZZO	
Pescara	3470502460 3891384125
BASILICATA	
Montescaglioso	3343477508
CALABRIA	
"Vita in te ci credo" Crotone	3286146195
Cosenza Nord	3490519433
Cosenza Sud	3479041138
Reggio Calabria	3425618929
San Costantino Calabro	3887767773
Soverato	3475283975
CAMPANIA	
Avellino	3493940749
Napoli	3387032132
Napoli e Pompei	081679151
Saviano	3393185405
EMILIA ROMAGNA	
Bologna	3481565099
Crevalcore	3806570161
Ferrara	3474468030
Fidenza	3346994359
Imola e Romagna	3479616369
Parma	0521386303
FRIULI VENEZIA GIULIA	
Trieste	3497246586
LAZIO	
Latina	3288042186
Monterotondo	3496500536
Pomezia	3491538838
Roma	3318655610
Vaticano	3282442701
Viterbo	3392107950
LIGURIA	
"Mamme per la ricerca" Genova	3394195260
"Miriam Colombo" Ospedaletti	3355881657
Genova	3481634818
LOMBARDIA	
"Il Sogno di Aiden" Brescia	3389610601
Codogno e Piacenza	3481113384
Dongo	3343081368
Fibrosirun	3338669217
Franciacorta e Val Camonica	3406589530
Ghedi	3336743788
Legnano Altomilanese	3468515264
Lodi	3470969534
Milano	335456809
Correre per un respiro	3333481868
Morbegno	3496852688
Pavia	3383950152
Tradate Gallarate	3472441141
Trescore Balneario	3384276716
Valchiavenna	3337063142
Valsassina	3389993582
Vigevano	3392001843
Villa D'Almè	3358369504
Vimercate	339 6533050
MARCHE	
Ascoli Piceno	3204792114
Fabriano	3478638704
Fermo	3394758897
Pesaro	3470191092
PIEMONTE	
"Insieme per Giulia Sofia" Cuneo	3334478856
Acqui Terme	3661952515
Alba	3336301943
Biella	3319028525
Campiglione Fenile	3496250546
Moncalvo	3395819218
Novara	3317287449
Nichelino e Moncalieri	3332923955
Rivarolo Canavese	3479672344
Torino	3288352087
Valle Scrivia	3473095778
Verbania e V.C.O.	3382328074
Vercelli	3351264091
PUGLIA	
"A Carmen La Gioia" Taranto	3208715264
Alberobello	3292113764
Altamura	3347295932
Foggia	3204848190
Lecce	3883498587
Massafra	3292025039
Palo del Colle	3275527386
Torre Santa Susanna	3272056244
SARDEGNA	
"Un fiore per Valeria" Assemini	3404046067
Castelsardo	3388437919
Olbia	3346655844
Riola Sardo	3425133252
Siniscola	3207953209
Villasimius	3487162291
SICILIA	
Mascalucia	3331909983
Melilli	3332005089
Messina	3497109375
Palermo e Trapani	3384124077
Paternò	3487237760
Vittoria, Ragusa e Siracusa	3386325645
TOSCANA	
Cecina e Rosignano	3406113886
Firenze	3336485308
Lucca	3403436289
Manciano	3338221877
Prato	3289076797
Reggello	3287043136
Siena	3485435913
TRENTINO ALTO ADIGE	
Bolzano	3279151521
UMBRIA	
Perugia	3711464395
Umbertide Città di Castello	3209273469
VENETO	
"Alla fine esce sempre il sole" Boschi Sant'Anna Minerbe	3287140333
"Il sorriso di Jenny" Cerea	3394312185
"La bottega delle Donne" Montebelluna	3358413296
Belluno	3735042705
Bovolone	3483395278
Lago di Garda	3487632784
Monselice	3356035611
Padova	3339304431
Rovigo	3491252300
Trevignano	3406749202
Val d'Alpone	3289688473
Valdadige	3406750646
Valpolicella	3393316451
Verona	3478480516
Vicenza	3338877053

GRUPPI DI SOSTEGNO FFC RICERCA

ABRUZZO	
Martinsicuro	3889400461
Valle Peligna e della Marsica	3319351590
BASILICATA	
Tolve	3472306432
Matera	3284546062
CALABRIA	
"In cammino con Francesco" Cassano allo Ionio	3463553586
Catanzaro	3319283153
Crotone	3407784226
San Pietro di Caridà - Reggio Calabria	3494734942
CAMPANIA	
"Insieme per Costantino e Francesco" Serino - Avellino	3806592468
Benevento	3474722532
Golfo di Policastro	3288660690
Vitulazio	3382230707
EMILIA ROMAGNA	
Comacchio	3396511817
Faenza	3332531483
Sassuolo	3335862932
Reggio Emilia	3339994241
FRIULI VENEZIA GIULIA	
Grado	3286523404
LAZIO	
Scauri Minturno	3347717739
Latina	3288042186
Monterotondo	3496500536
Pomezia	3491538838
Roma	3318655610
Vaticano	3282442701
Viterbo	3392107950
LIGURIA	
"Natalina" Sarzana	3497665757
Imperia	3395073139
Spotorno	3343368141
LOMBARDIA	
"In ricordo di Teresa" Tresivio Ponte	3667338007
Casarile	3392055787
Cremona	3891191703
Genivolta	3479345030
Isola Bergamasca	3495002741
Lainate	3483807009
Magenta	3394887552
Seregno	3384848262
Val Seriana	3931462537
MARCHE	
Civitanova Marche	3493746720
Falconara	3473329883
MOLISE	
Campobasso	3468744118
PIEMONTE	
Asti	3391295628
Casale Monferrato	3926657566
Chivasso	3396102082
Ivrea	3357716637
PUGLIA	
Barletta	0883519569
Bitritto	3401618950
Grottaglie	3382493210
Latiano	3476350915
Manfredonia	3475012570
San Giovanni Rotondo	3408789661
Santeramo in Colle	3510515126
SARDEGNA	
Alghero	3478650806
Isili	3888925391
Medio Campidano	3497829841
SICILIA	
Agrigento	3290165039
Capo D'Orlando	3319564678
Marsala	3384116412
Taormina	3474222790
Tremestieri	3427197671
TOSCANA	
Arezzo	3807784658
Montecatini Terme	3277054157
TRENTINO ALTO ADIGE	
Ass.ne Trentina Fibrosi Cistica ODV	3405228888
Val Badia	3336911430
VENETO	
Adria	3772077527
Mirano	3401668645

ffc ricerca

Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - ETS

fibrosicisticaricerca.it

La fibrosi cistica toglie il respiro

La tua firma alla ricerca può restituirlo

La fibrosi cistica è una delle malattie genetiche gravi più diffuse, senza ancora una cura risolutiva. Compromette progressivamente diversi organi, fino a impedire di respirare. Il tuo sostegno alla ricerca può contribuire a trovare una cura per tutti.

Davide, persona con fibrosi cistica.

DONA IL TUO 5x1000 A FFC RICERCA

Nella sezione Ricerca scientifica della dichiarazione dei redditi inserisci

9	3	1	0	0	6	0	0	2	3	3

e la tua firma.

fibrosicisticaricerca.it