



2012-2022: progressi e prospettive della ricerca in FC

Uno sguardo ai dati degli ultimi Congressi Internazionali

Prof.ssa Serena Quattrucci

Si parla sempre più di ” **Medicina di precisione**”, “**Medicina personalizzata** “

Nella FC ad ogni mutazione  la sua terapia

Attualmente **63** trials preclinici e clinici in maggior parte già finanziati e attivi per trovare la terapia per **tutti** i pazienti FC.

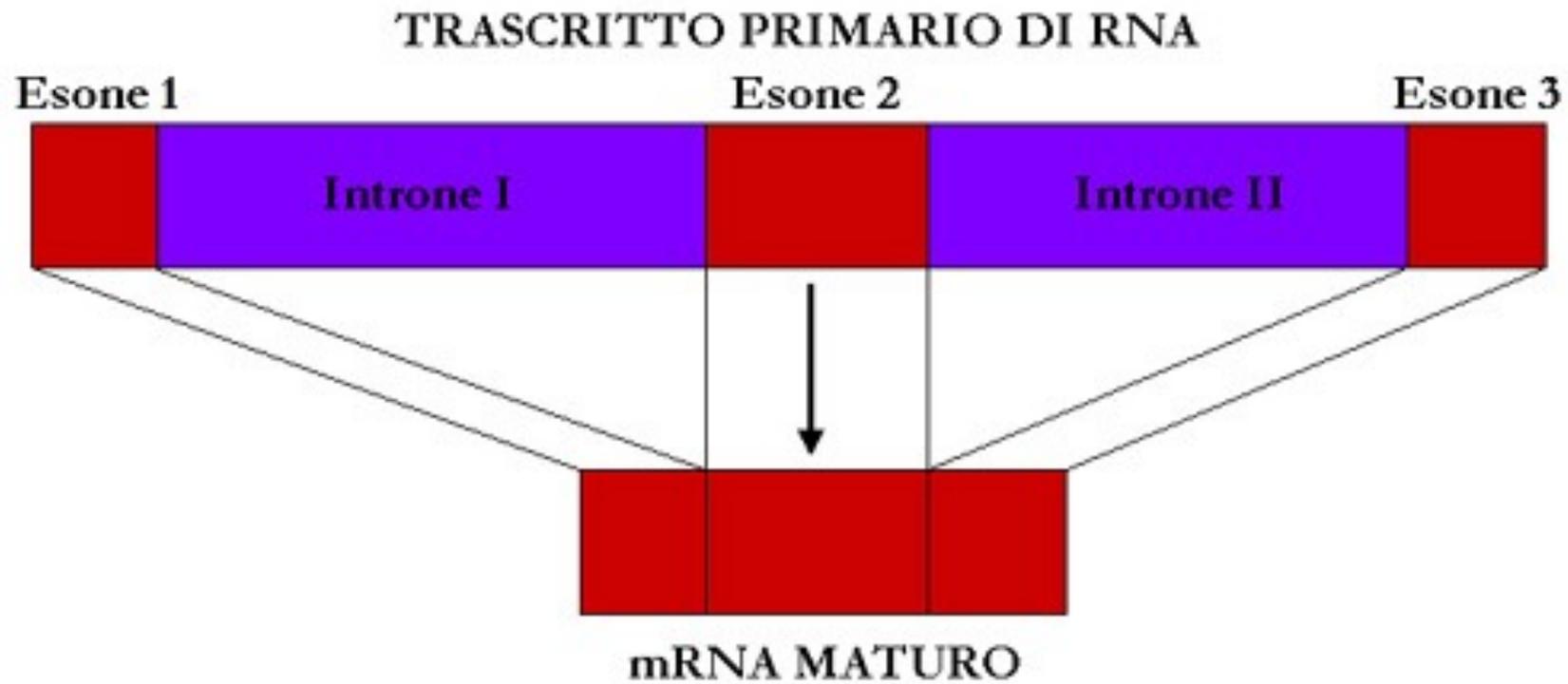
Circa il **15 - 20%** pz FC ha due mutazioni rare (mutazioni non sense, missense, difetti di splicing, frameshift (inserzioni e delezioni).

- Si prevede che circa il 3% di questi individui abbia mutazioni che **possono rispondere ai modulatori CFTR**.
- Attraverso il "theratyping", si stanno effettuando test di laboratorio per identificare le mutazioni che rispondono ai modulatori CFTR attualmente approvati.

Quali sono le mutazioni nella FC*

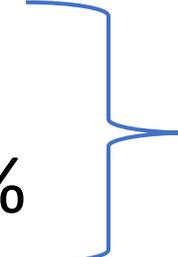
- **Mutazioni nonsense**: nella sequenza DNA una tripletta di basi (codone) impartisce il segnale di interruzione della sintesi di proteina CFTR: si chiamano anche mutazioni “**stop**”. La proteina che ne risulta è troncata e **viene rimossa**
- **Mutazioni missense** in un certo punto della catena proteica un aminoacido è sostituito da un altro. Questa sostituzione **non fa rimuovere la proteina** ma può determinare una più o meno **grave alterazione funzionale**. In Italia circa il **7%** di tutte le mutazioni: la più frequente (circa 5%) è la **N1303K**.
- **Mutazioni frameshift**: molto rare, difficili da riconoscere, determinano una grave alterazione della sequenza del gene attraverso la **inserzione** (aggiunta) oppure la **delezione** (amputazione) di larghi tratti di DNA, che **impediscono** la sintesi della proteina CFTR. In Italia sono complessivamente meno dello 0.5%: ne sono esempio la 541delC o la 3667ins4 (“del” o “ins” stanno per delezione o inserzione).
- **Mutazioni splicing**: lo “**splicing**” è il meccanismo per cui l’informazione genetica contenuta nei tratti di DNA “codificanti” del gene (detti “**esoni**”) viene trasferita al RNA messaggero, che presiede alla sintesi della proteina. Il meccanismo di splicing è regolato da porzioni “non codificanti” del gene (dette “**introni**”). Le mutazioni **splicing**, a differenza di tutte le altre, sono localizzate negli **introni e non negli esoni**. in sostanza con queste mutazioni si avrà **in proporzioni diverse una quota di CFTR normale ed una quota di CFTR alterata o assente**. La condizione clinica di chi ha queste mutazioni dipende dalla quantità di CFTR normale conservata nella sintesi.

*da Fondazione per la ricerca sulla Fibrosi cistica



Frequenza mutazioni CFTR in Italia da Report RIFC 2020

• F508del*	62%
• Gating*	3,4%
• Non sense (stop)	20,6%
• Altre	14%

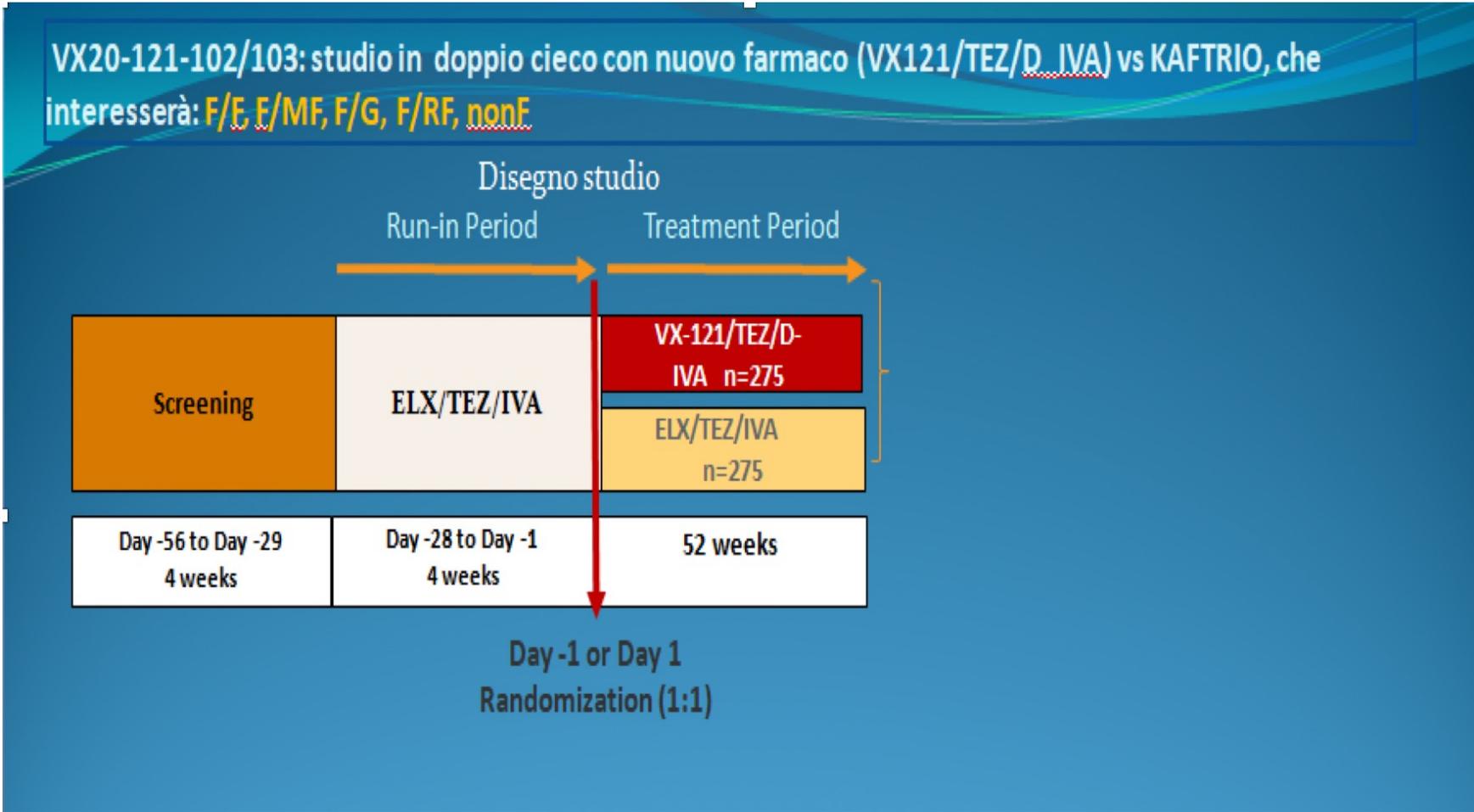


*mutazioni corrette da modulatori CFTR

PROGETTI VERTEX

STUDIO: VX20-121-102/103 (nuovo farmaco)

STUDIO: VX21-445-124



Questo studio verificherà la possibilità **di una dose singola giornaliera di farmaco** utilizzando un comparatore attivo. Ciò significa che alcuni partecipanti riceveranno il farmaco in studio o un placebo al mattino, mentre altri riceveranno Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) o un placebo al mattino e ivacaftor o un placebo la sera. Verranno usati come outcome: i cambiamenti nella funzione polmonare (ppFEV1%), e la misura del cloro nel sudore.



VX20-121-102/103 Genotipi da includere

III. Exhaustive list of qualifying mutations:

1) Homozygous for F508del

Mutation 1	Mutation 2
F508del	F508del

2) Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/R) Mutation

Mutation 1	Mutation 2
F508del	Gating Mutations*

* These mutations are characterized as "gating" for the purpose of this trial based on precedent set in prior studies

Qualifying Gating Mutations

G1069R	G178R	R1070Q	S1255P
G1244E	G551D	R117H	S549N
G1349D	G551S	S1251N	S549R

Mutation 1	Mutation 2
F508del	Residual Function Mutations

Qualifying Residual Function Mutations

2789+5G>A	D110H	F1052V	R347H
3272-26A>G	D1152H	F1074L	R352Q
3849+10kbC>T	D1270N	K1060T	R74W
711+3A>G	D579G	L206W	S945L
A1067T	E193K	P67L	S977F
A455E	E56K	R1070W	
D110E	E831X	R117C	

Mut1: F508del
Mut 2: Minimal Function

3) Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation

Mutation 1	Mutation 2
Any, except for F508del	ELX/TEZ/IVA Responsive Mutations

Qualifying ELX/TEZ/IVA Responsive Mutations

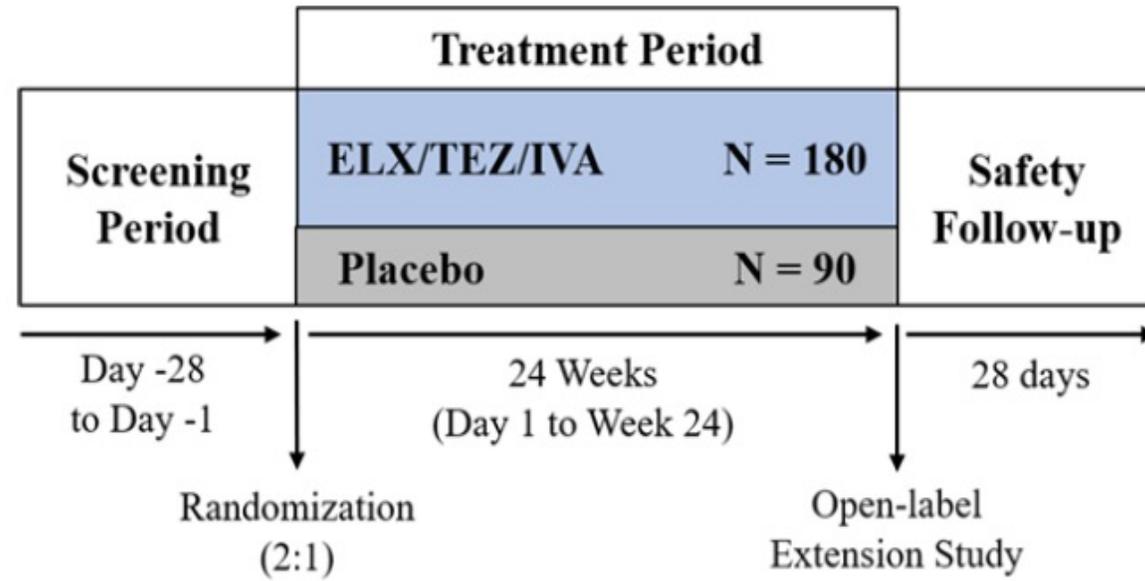
3141del9	G1069R	R117H	F1099L	M1101K	T1053I
546insCTA	G1244E	R117L	G27R	P5L	V201M
A46D	G1249R	R117P	G85E	P67L	V232D
			G126D	P205S	V456A
			G178E	P574H	V456F
			G178R	Q88R	V562I
A234D	H139R	R258G	G194R	Q237E	V754M
A349V	H199Y	R334L	G194V	Q237H	V1153E
A455E	H939R	R334Q	G314E	Q359R	V1240G
A554E	H1054D	R347H	G463V	Q1291R	V1293G
A1006E	H1085P	R347L	G480C	R31L	W361R
A1067T	H1085R	R347P	G551D	R74Q	W1098C
D110E	H1375P	R352Q	G551S	R74W	W1282R
D110H	I148T	R352W	G576A	R74W;D1270N [†]	Y109N
D192G	I175V	R553Q	G576A;R668C [†]	R74W;V201M [†]	Y161D
D443Y	I336K	R668C	G622D	R74W;V201M;D1270N [†]	Y161S
D443Y;G576A;R668C [†]	I502T	R751L	G628R	R75Q	Y563N
D579G	I601F	R792G	G970D	R117C	Y1014C
D614G	I618T	R933G	G1061R	R117G	Y1032C
D836Y	I807M	R1066H			
D924N	I980K	R1070Q			
D979V	I1027T	R1070W			
D1152H	I1139V	R1162L			
D1270N	I1269N	R1283M			
E56K	I1366N	R1283S			
E60K	K1060T	S13F			
E92K	L15P	S341P			
E116K	L165S	S364P			
E193K	L206W	S492F			
E403D	L320V	S549N			
E474K	L346P	S549R			
E588V	L453S	S589N			
E822K	L967S	S737F			
F191V	L997F	S912L			
F311del	L1077P	S945L			
F311L	L1324P	S977F			
F508C	L1335P	S1159F			
F508C;S1251N [†]	L1480P	S1159P			
F575Y	M152V	S1251N			
F1016S	M265R	S1255P			
F1052V	M952I	T338I			
F1074L	M952T	T1036N			

[†] Complex/compound mutations where a single allele of the CFTR gene has multiple mutations; these exist independent of the presence of mutations on the other allele.

VX21-445-124

Studio di fase 3, doppio cieco, randomizzato **KAFTRIO VS PLACEBO**, che interesserà **pazienti non-F, non Gating**, che abbiano almeno 1 delle mutazioni della tabella RF-like o MF-like.

Figure 2-1 Study VX21-445-124 Design





VX21-445-124 GENOTIPI CFTR ELEGGIBILI



Per essere eleggibili all'arruolamento i soggetti devono rispettare ambedue i seguenti criteri:

- Avere **almeno 1 mutazione responsiva a ELX/TEZ/IVA elencata nella tabella 15-1.**
- Non avere alcuna mutazione di esclusione elencata** nella tabella 15-2. Infatti i soggetti con queste mutazioni sono eleggibili per il trattamento con ELX/TEZ/IVA(Kaftrio) e i soggetti con le mutazioni rimanenti sono eleggibili per il trattamento con IVA(Kalydeco).

Il soggetto con una mutazione eleggibile e una mutazione di esclusione non sarà eleggibile.

Table 15-1 Eligible ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR mutations *

RF-like mutations			MF-like mutations
2789+5G>A	3849+10kbC>T	L206W	G85E
3272-26A>G	A455E	D1152H	R347P

Nota: il soggetto deve avere almeno 1 delle mutazioni elencate sopra per essere eleggibile per lo studio

*Tabella 15-1 ampliata con le seguenti mutazioni: L1077P, T338I, P5L, L997F, S945L, R117C, V232D, R347H

Table 15-2 Exclusionary CFTR mutations

<i>F508del</i>	<i>G1244E</i>	<i>G551S</i>	<i>S549N</i>
<i>R117H</i>	<i>G1349D</i>	<i>S1251N</i>	<i>S549R</i>
<i>G551D</i>	<i>G178R</i>	<i>S1255P</i>	

Nota: se il soggetto ha una delle mutazioni elencate sopra non sarà eleggibile per lo studio

HIT- CF EUROPE

1° step: organoidi intestinali

2° step: trials clinici

Scopo:

Accelerare lo sviluppo di farmaci per genotipi ultrarari

Approccio:

Previsione della **risposta clinica** al farmaco mediante il modello **dell'organoide intestinale**

Infatti

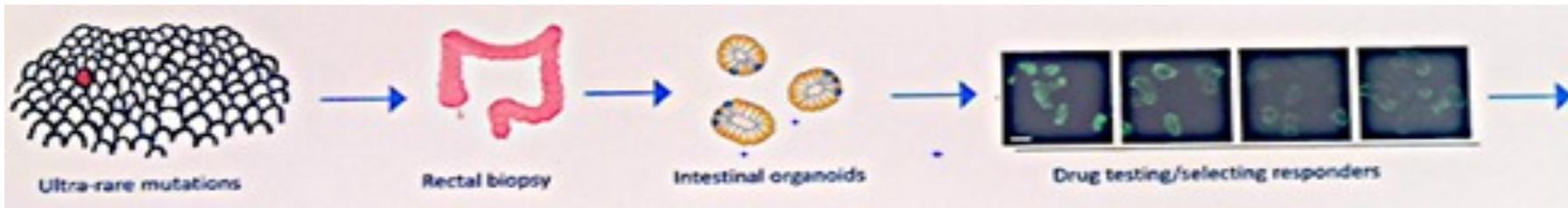
Mutazioni rare **non** comprese tra quelle studiate possono rispondere ai modulatori già disponibili per F508del o a farmaci già in commercio per altre patologie.

Inoltre

Ogni paziente è **diverso** dagli altri e a parità di mutazione può rispondere in modo diverso

Pertanto

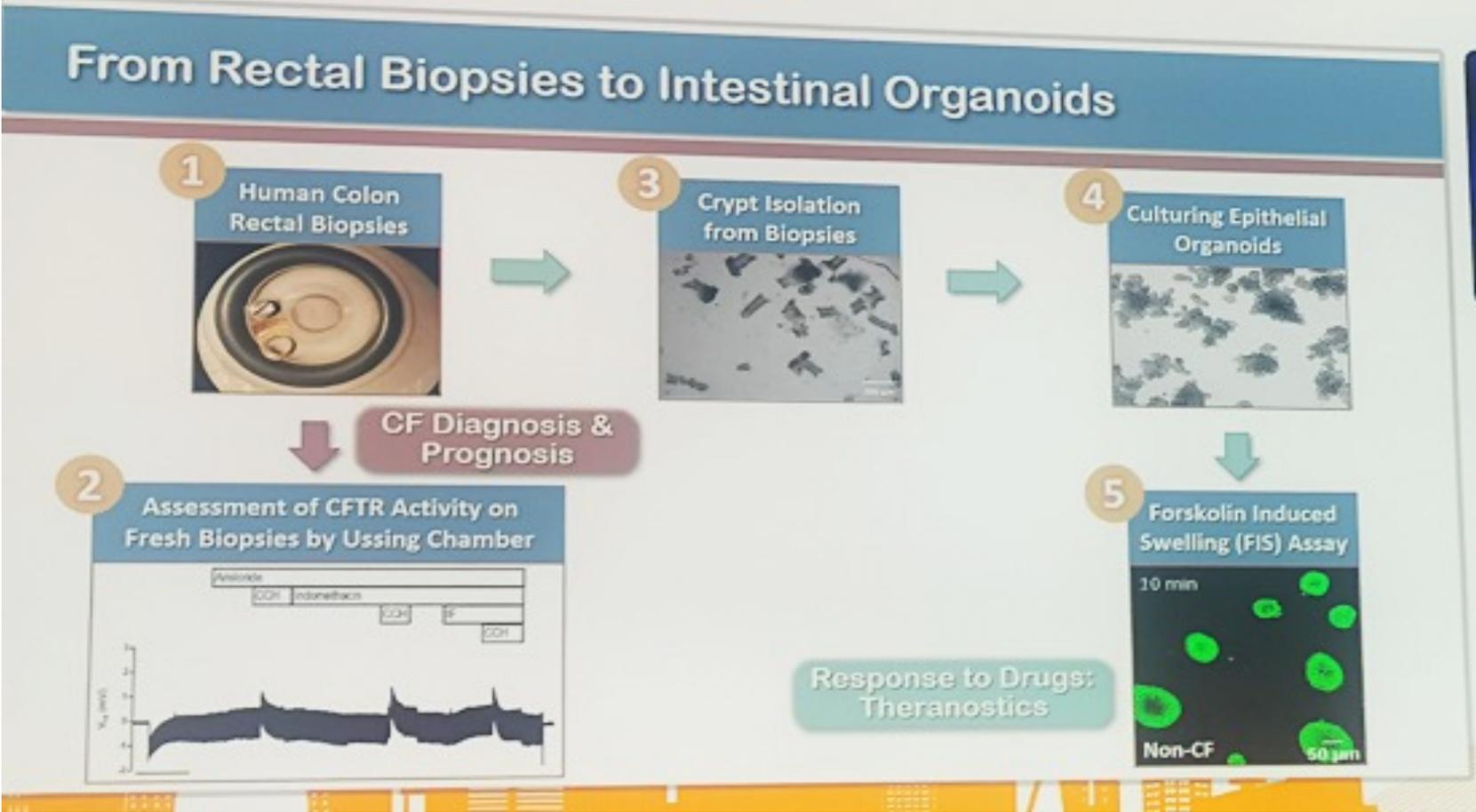
Sarebbe auspicabile in coloro che **non rispondono o rispondono poco** ai modulatori a loro prescritti, effettuare un'indagine in vitro per valutare **la risposta funzionale** di cellule respiratorie o organoidi intestinali (Terapia personalizzata).



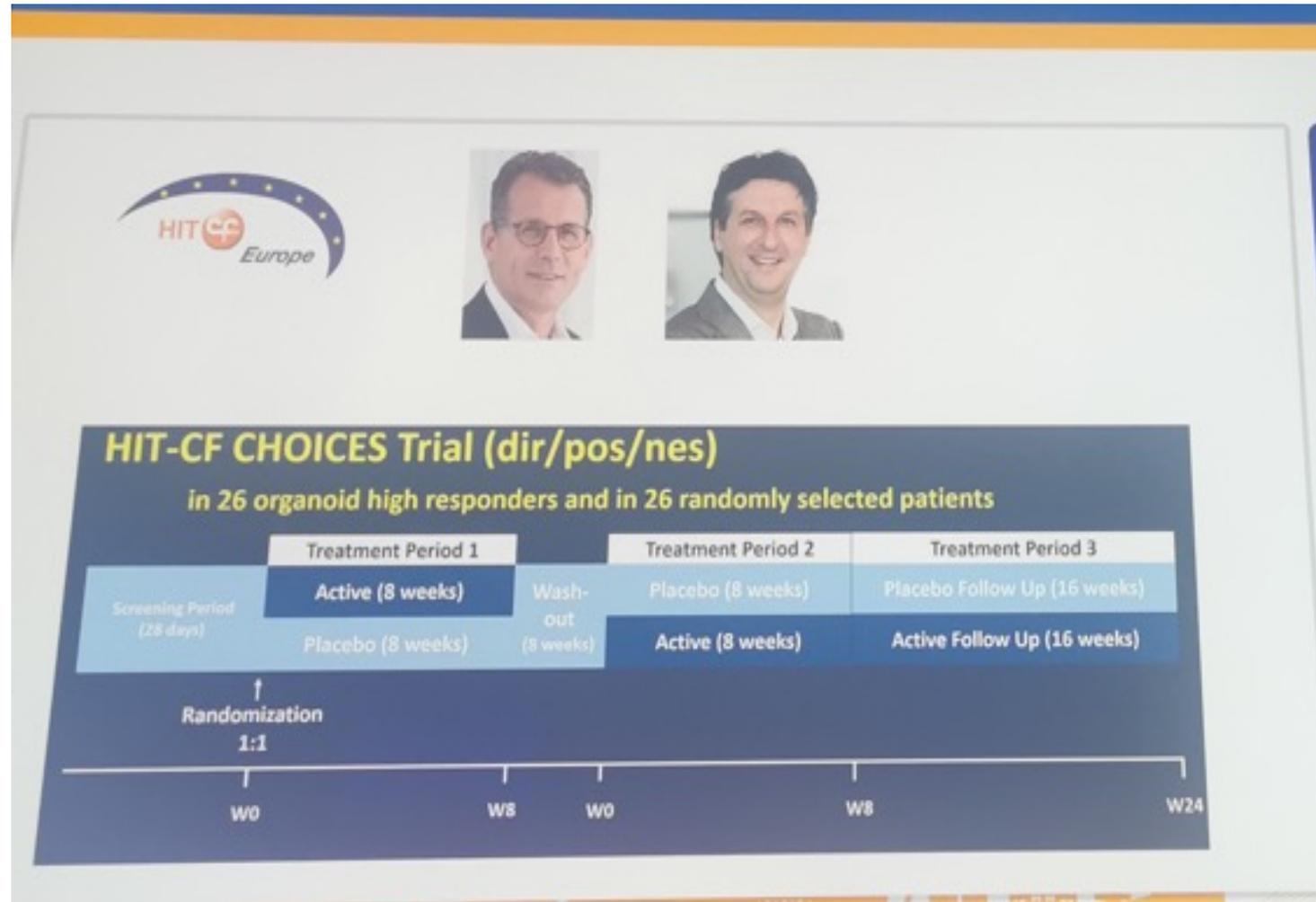
Come saggiare l'attività dei nuovi farmaci su cellule o tessuti di pazienti FC?

- Organoidi intestinali
- Colture di cellule bronchiali
- Cellule epiteliali nasali da brushing





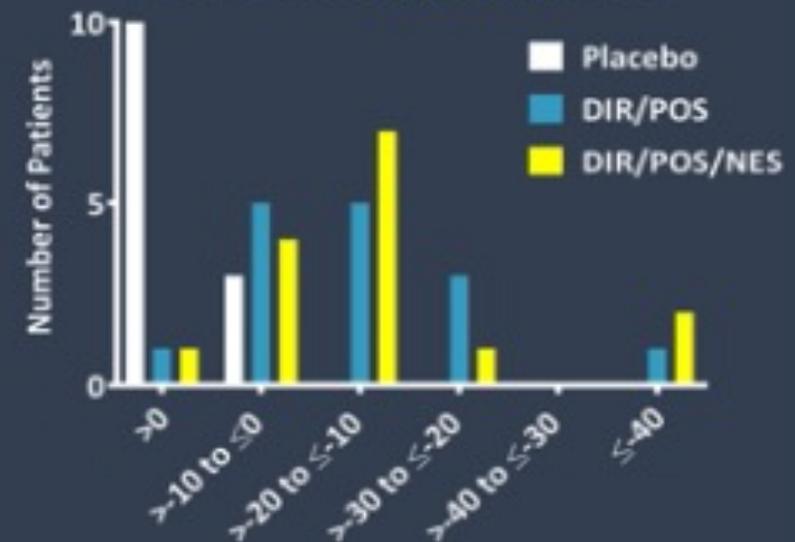
Dirocaftor/Posenacaftor/Nesolicaftor



Iniziale evidenza dell'attività biologica di DIR/POS/NES oltre gli F508del Omozigoti

- ✓ First clinical study in F508del heterozygous population
- ✓ 40 subjects with at least 26 different genotypes enrolled into F508del heterozygous cohort
- ✓ Subjects on active treatment experienced a range of responses from -13 to +20 in ppFEV₁ and from +12 mmol/L to -79 mmol/L in sweat chloride concentration
- ✓ Responder rate (> ppFEV₁ improvement of 5 percentage points or more) was 3x as high in subjects who received active (23%) vs. placebo (7%). Mean changes in ppFEV₁ were not statistically significant
- ✓ Broad range of responses observed is consistent with CFTR modulators mechanism of action

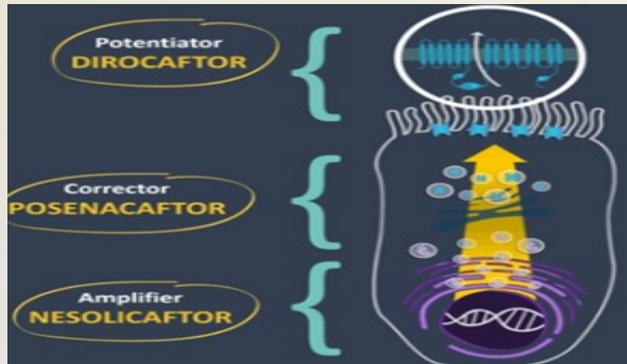
Absolute Change from Baseline in Sweat Chloride Concentration Through Week 4 (mmol/L) in F508del heterozygous population



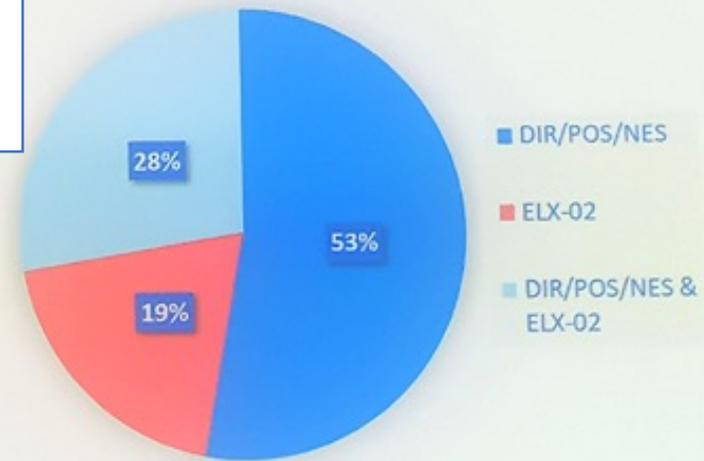
Changes in sweat chloride concentration were

Organoid study

Dirocaftor/posenaftor/nasolicaftor(380)
**Tutti i pazienti tranne quelli con 2
mutazioni non sense**



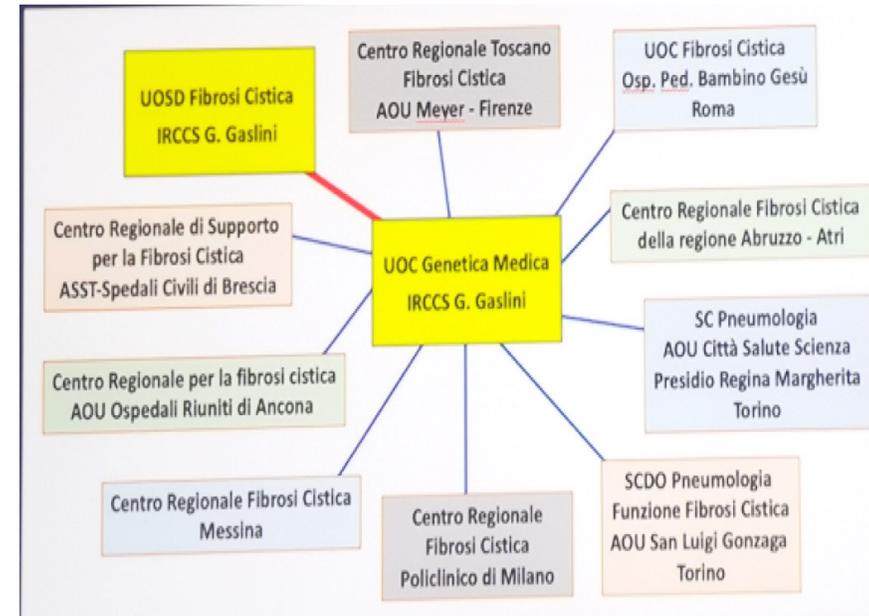
Organoid study n=471



PROGETTO THERATYPING ITALIANO

In Italia circa il 30% dei pazienti porta mutazioni orfane non incluse tra quelle per le quali la terapia con modulatori è stata approvata.

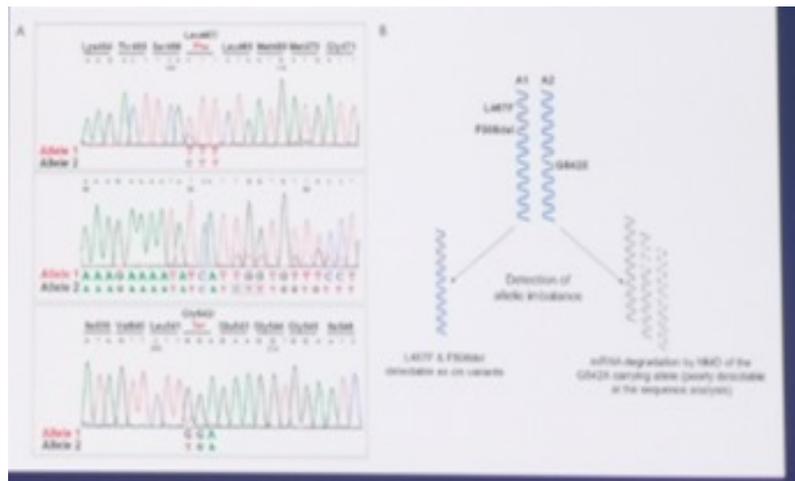
Alcune di queste sono non caratterizzate mentre per altre c'è l'evidenza che sono responsive.



PROGETTO THERATYPING ITALIANO

Chiarito uno dei meccanismi della mancata risposta ai modulatori della CFTR

- 2 pz FC (F508del/MF) non avevano ottenuto alcun beneficio dal trattamento con ETI
- L'analisi molecolare ha identificato una terza mutazione, la L467F sullo stesso allele della F508del che aboliva la risposta alla ETI



Sondo E, Cresta F, et al Int J Mol Sci. 2022 Mar 15;23(6):3175

ELX-02

Mutazioni di classe I “non sense”

ELX-02 - CLASS 1 CYSTIC FIBROSIS (CF) WITH NONSENSE MUTATIONS



Original article

Targeting *G542X CFTR* nonsense alleles with ELX-02 restores CFTR function in human-derived intestinal organoids

Daniel K. Crawford^a, Jasper Mullenders^b, Johanna Pott^b, Sylvia F. Boj^b, Shira Landskroner-Eiger^a, Matthew M. Goddeeris^{a,*}

Studio preclinico

Nel lavoro viene valutato il read-through mediato da ELX-02 utilizzando il test FIS (rigonfiamento indotto da forskolina) dipendente da CFTR su una selezione di organoidi (PDO) derivati da pazienti con genotipo G542X.

ELX-02 - CLASS 1 CYSTIC FIBROSIS (CF) WITH NONSENSE MUTATIONS

Metodi:

- Il ripristino funzionale CFTR è stato valutato in organoidi (PDO) di pz omozigoti ed eterozigoti G542X trattati con ELX-02 nel test FIS CFTR-dipendente.

Risultati:

- I **PDO omozigoti o eterozigoti per G542X con un secondo allele MF** avevano un'attività CFTR significativamente **umentata** con ELX-02 in modo **dose-dipendente** con diverse concentrazioni di induzione della forskolina.
- Inoltre, il trattamento ELX-02 di un **PDO G542X/G542X** ha comportato la **normalizzazione dell'mRNA CFTR**

Conclusioni: I dati con ELX-02 nei PDO sono coerenti con le precedenti valutazioni del modello G542X.

Studio clinico: Study of ELX-02 in adults with cystic fibrosis who have at least one G542X mutation (Eloxx EL-012)

Studio di fase 2 in aperto, con dosi progressive per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di livelli multipli di dose di ELX-02 somministrato per via sottocutanea con e senza Ivacaftor in pazienti G542X

- **Obiettivo primario:**
- la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ELX-02
- **Obiettivi secondari:**
- Valutazione della funzione polmonare (ppFEV1, ppFVC , ppFEF25-75) e il cloro sudorale
- **Materiale e metodo:**
- Pazienti adulti FC con almeno una mutazione G542X
- **Dosi multiple crescenti** di ELX-02 SC con e senza IVACAFTOR sono testate in adulti FC che hanno almeno una mutazione G542X.

Criteria di inclusione:

• **Adulti FC , omozigoti o eterozigoti composti con G542X.**

Per gli eterozigoti una mutazione deve essere G542X o in alternativa un'altra mutazione di classe 1 e una seconda mutazione non di 1 o 2 classe.

- Test sudore ≥ 60 mmol/L .
- FEV1 $\geq 40\%$ del predetto,
- BMI : 19-30 kg/m²

Criteria di esclusione:

- Partecipazione a uno studio con farmaco o dispositivo negli ultimi 30 giorni
- Trapianto d'organo
- Intervento chirurgico maggiore negli ultimi 6 mesi prima dello screening
- Pazienti non trattati in precedenza con aminoglicosidi ma che hanno **un difetto genetico** (mutazione mitocondriale) che ha dimostrato di aumentare la sensibilità agli aminoglicosidi
- Allergia nota a qualsiasi aminoglicoside
- Pazienti con tossicità vestibolare per precedente esposizione agli aminoglicosidi
- Pazienti trattati con modulatori CFTR nei 3 mesi precedenti.

In totale, sono arruolati nello studio fino a 16 pazienti; fino a 4 pazienti sono **omozigoti per G542X** e i restanti pazienti sono **eterozigoti composti con un G542X o un altro allele non senso** e qualsiasi mutazione **non** di Classe 1 o Classe 2.

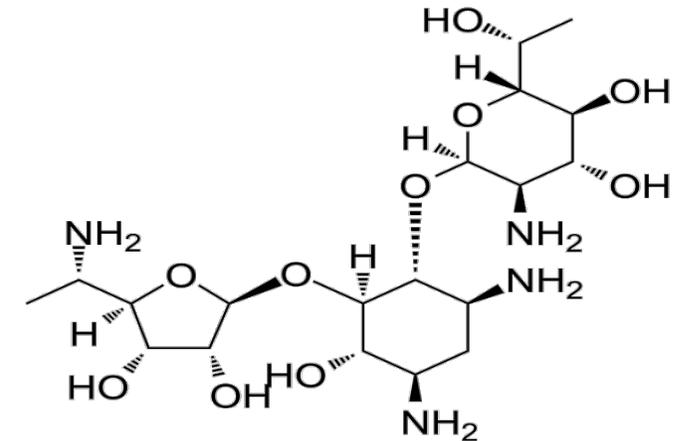
Ogni paziente riceve fino a 5 dosi crescenti SC in base al peso e in base alla sicurezza e tollerabilità osservate dai pazienti, alla farmacocinetica alle dosi precedenti e ai risultati dei test di laboratorio come segue:

Iniziando da 0,3mg/Kg ; 0,75mg/kg poi

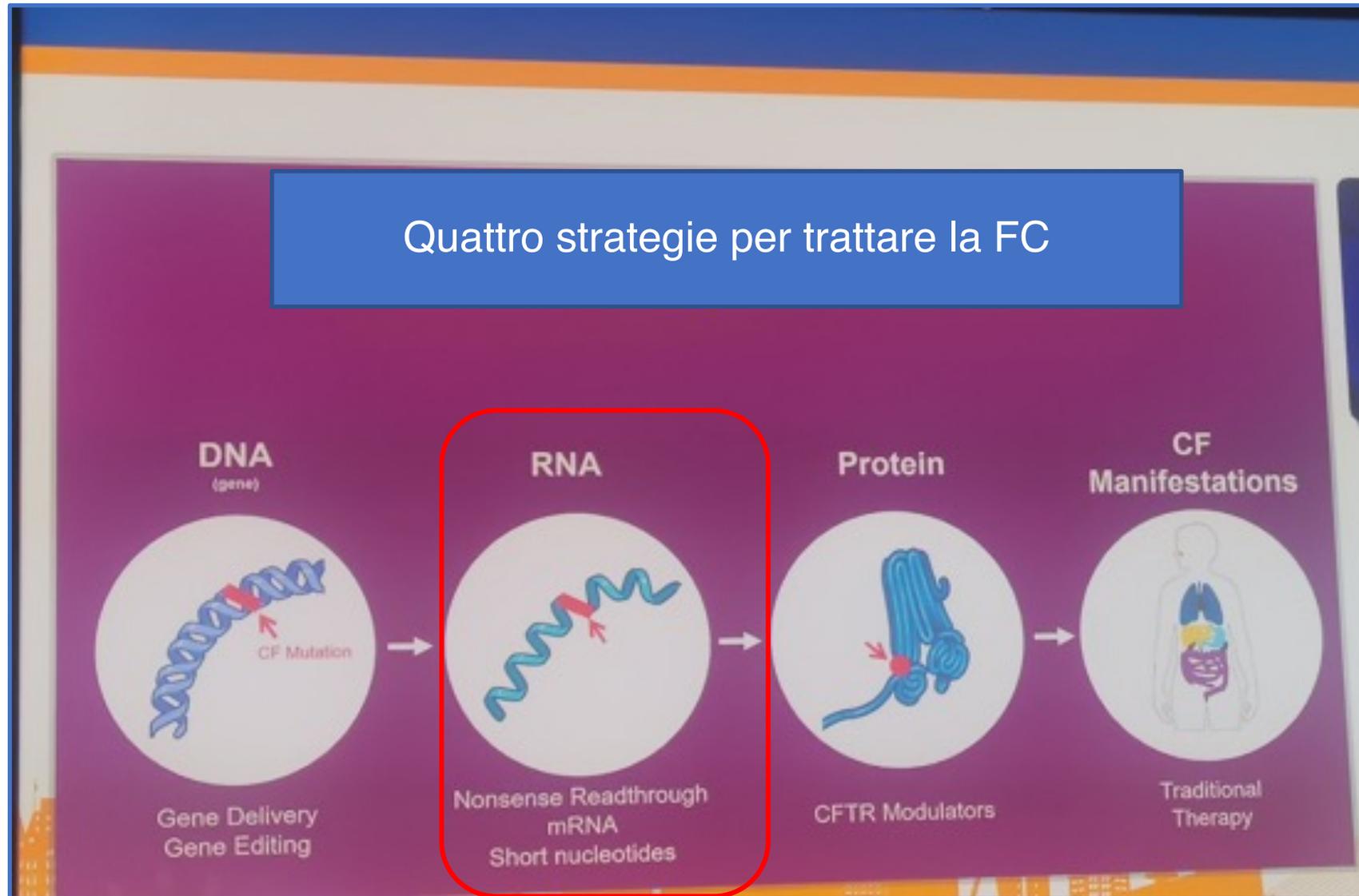
ELX-02 1,5 mg/kg al giorno SC

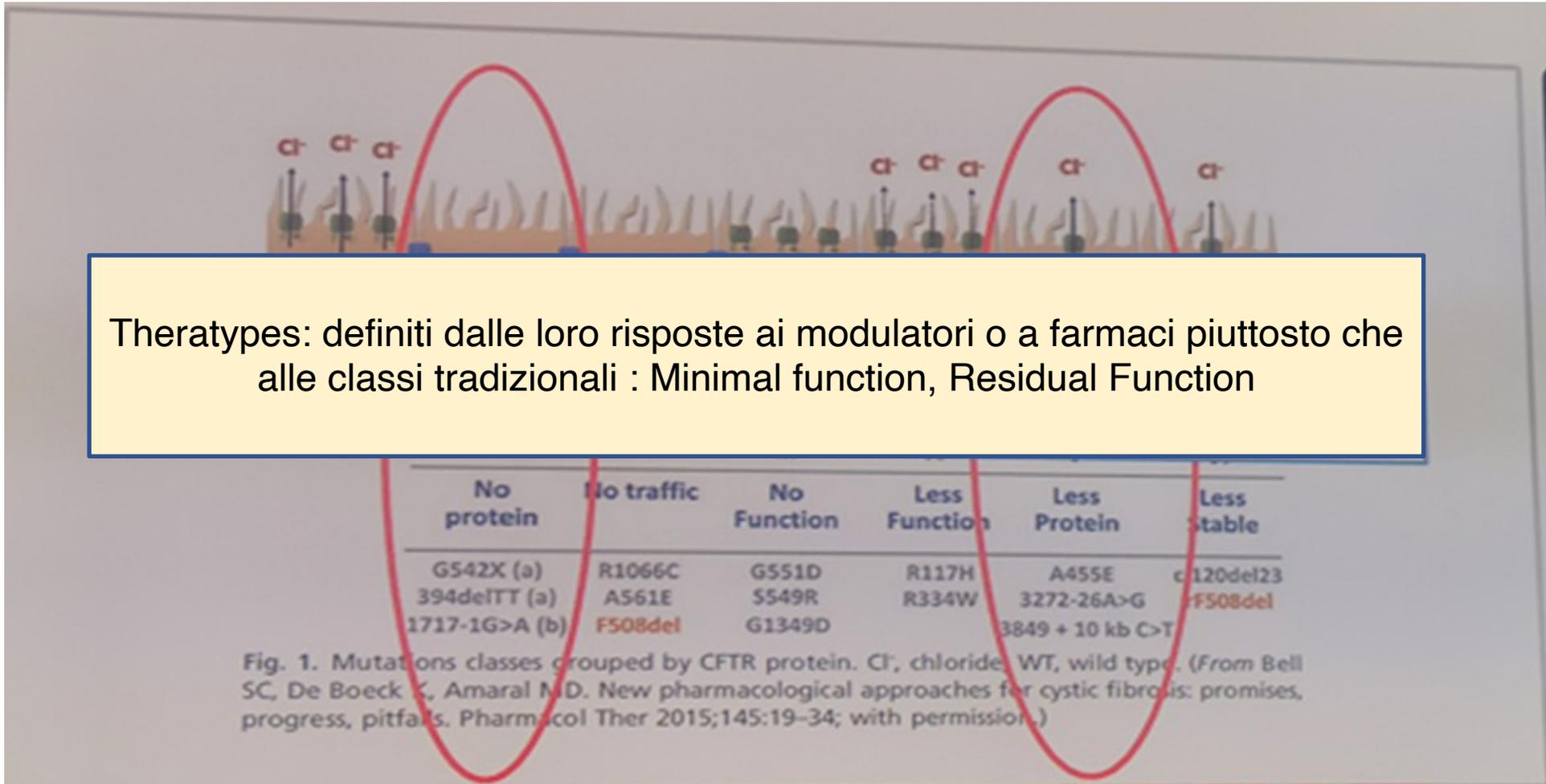
più 150 mg di ivacaftor ogni 12ore x os.

Risultati: non ancora disponibili



Quattro strategie per trattare la FC





RNA Therapy

RNA Therapy

- **La terapia con acido ribonucleico (RNA)** è un potenziale trattamento per pazienti con mutazioni “non sense” e rare che potrebbe anche **giovare a tutti i pazienti FC, *indipendentemente dalla loro mutazione.***

Due gli approcci di ricerca:

- **Il primo approccio** consiste nel fornire il normale **mRNA CFTR** alle cellule che devono produrre la proteina CFTR.
- **Il secondo approccio** prevede il trasferimento dell'RNA (tRNA o RNA transfer), un componente chiave nella capacità della cellula di tradurre il DNA in una proteina.

Mutazioni di classe I “non sense” o stop

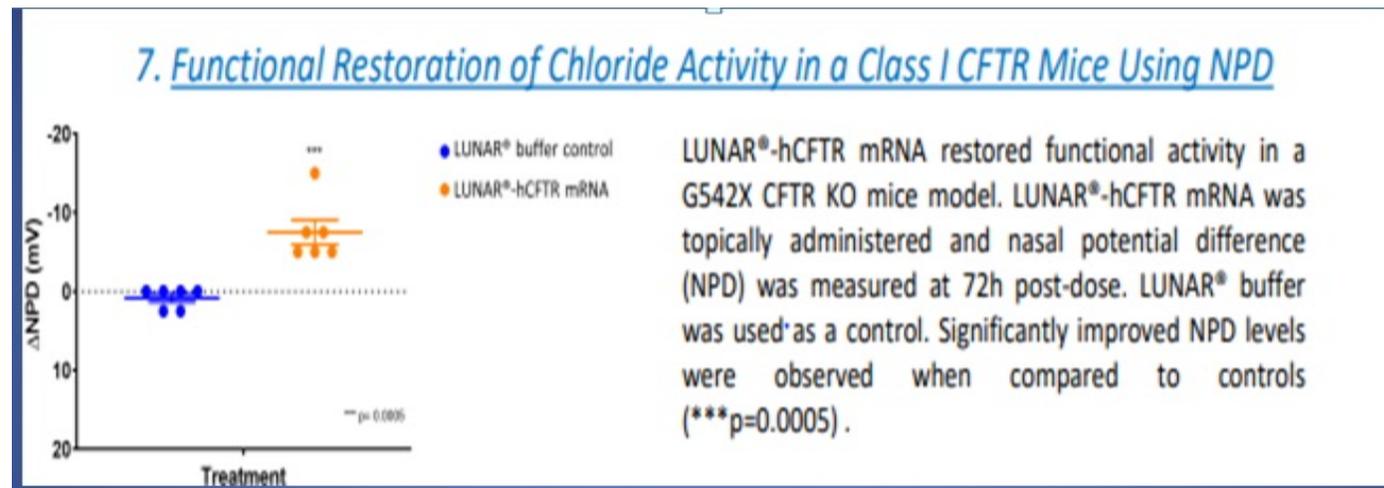
Le mutazioni non sense (note anche come mutazioni "x" o "stop") causano l'arresto prematuro della produzione della proteina CFTR. Ciò porta a una proteina tronca e non funzionale che viene distrutta.

ma

Le mutazioni non sense riducono anche **la quantità di tempo** in cui l'mRNA che codifica per la proteina CFTR rimane nella cellula, diminuendo così la quantità di proteina che può essere prodotta.

LUNAR[®]-CF, un nuovo approccio terapeutico con mRNA per correggere la malattia polmonare della fibrosi cistica ([Arcturus Therapeutics](#))

- LUNAR[®]-CF è una terapia sostitutiva dell'mRNA, somministrata per **aerosol** per il trattamento della malattia polmonare nella fibrosi cistica ed è **indipendente** dal genotipo.
- Un mRNA CFTR umano incapsulato in **LUNAR[®]**, **una nanoparticella lipidica**, è stato sviluppato per fornire l'mRNA all'epitelio delle vie aeree. Le proprietà fisico-chimiche di LUNAR[®] erano stabili dopo l'aerosol. La formulazione LUNAR[®] che veicola un mRNA ha mostrato di avere come bersaglio **l'epitelio delle vie aeree** nei modelli animali di roditori (topo e ratto) e non roditori (furetto, primate non umano [NHP]).



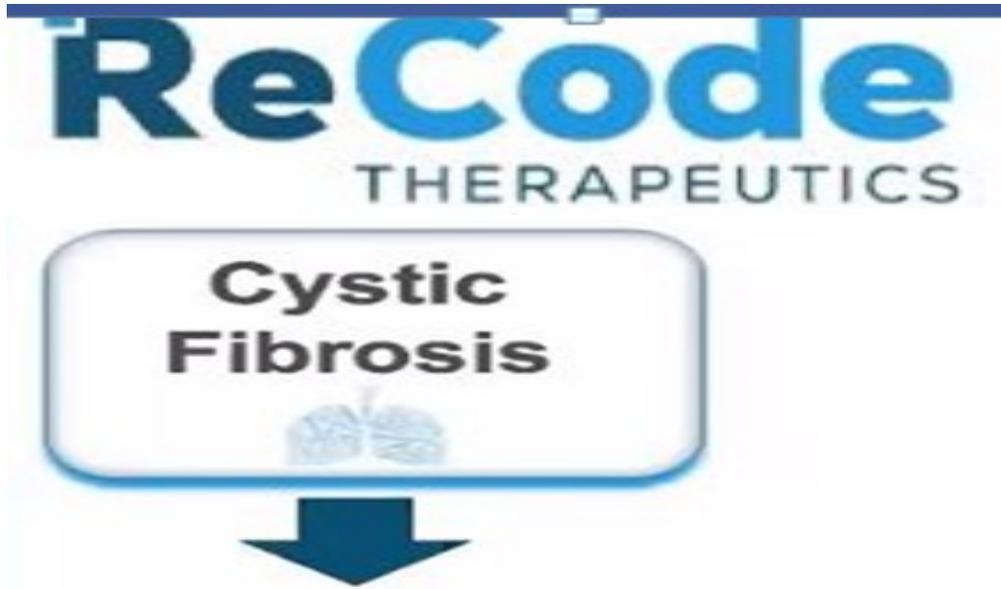
Trials clinici su mRNA in FC

Approccio: mRNA inalato è contenuto in un sistema di rilascio spesso costituito da nanoparticelle

- **Studio parte 1**
- Numeri molto piccoli
- 4 bracci (placebo, 3 dosi differenti di mRNA)
- FEV1 migliore nei 2 bracci con dosi maggiori di trattamento

- **Studio parte 2**
- Numeri piccoli
- Dosi multiple somministrate settimanalmente
- Dosaggi più alti
- **Necessario chiarire i parametri di dosaggio**





- 1) mRNA permette la costruzione di CFTR normale indipendentemente dalla mutazione presente
- 2) tRNA (RNA transfer) per le mutazioni nonsense legge i codoni di stop per produrre una CFTR di lunghezza e funzione normale. Formulato in nanoparticelle lipidiche.

- Bersaglio: le cellule bronchiali umane FC
- Recupero della funzione CFTR nelle cellule bronchiali umane
- Erogazione x aerosol nei polmoni murini
- Generalmente ben nel topo



CONCLUSIONI

tRNA per mutazioni nonsense

- Recupero funzionale su cellule bronchiali umane
- sia con somministrazione singola che con dosi ripetute
- Formulazione ben tollerata in colture di cellule bronchiali da pz FC

Sostituzione dell'mRNA

- Recupero funzionale su cellule bronchiali umane derivate da pz FC
- Risposta durevole
- mRNA rilasciato nelle cellule FC target con produzione di proteina
- Formulazione ben tollerata

Benefici delle terapie con mRNA

- Trattamento indipendente dalla mutazione
- Recupero della funzione del CFTR senza alterazione del genoma.
- Terapie con mRNA sono già presenti nella sperimentazione clinica



SPIROVANT

Spirovant

Ha l'obiettivo di migliorare il rilascio del **gene** CFTR ai polmoni da parte del virus adeno-associato (AAV) per via inalatoria. Ciò consentirebbe alle cellule polmonari di creare una proteina CFTR normalmente funzionante, *indipendentemente* dalla specifica mutazione del gene CFTR di un individuo.

Sperimentato su furetti FC per aerosol

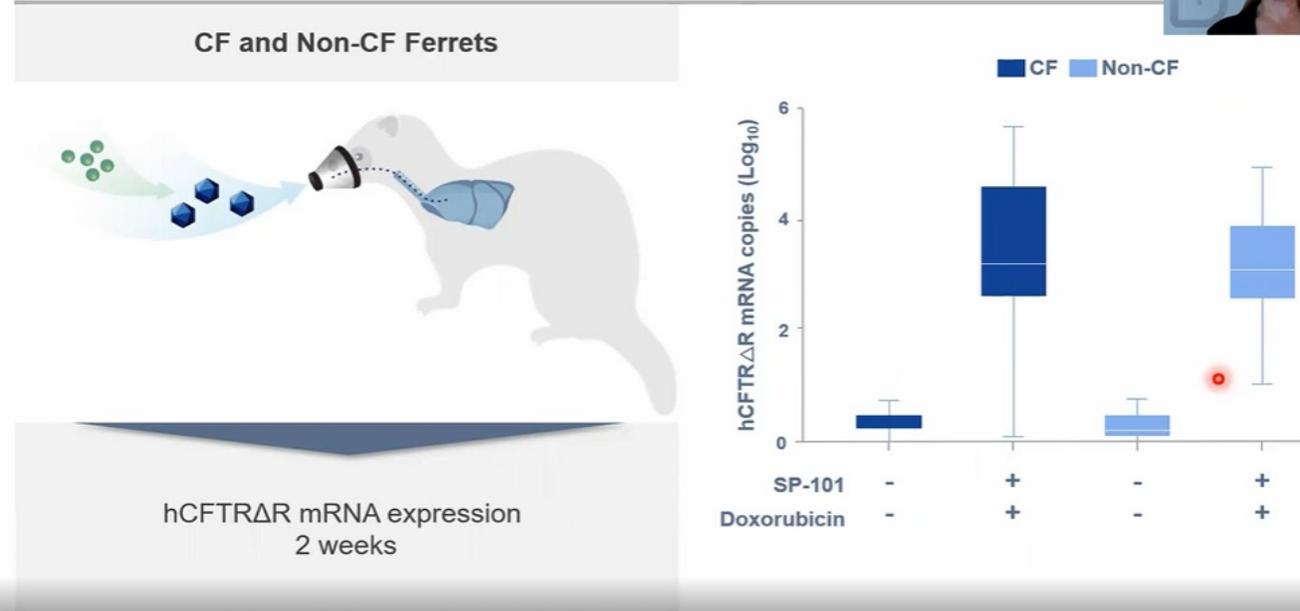


spirovant

L'erogazione di SP-101 recupera la funzione CFTR delle colture delle cellule epiteliali delle vie aeree e guida l'espressione di hCFTR Δ R (minigene con elementi regolatori) nelle vie aeree del furetto.

Katherine Excoffon, PhD
 November 3, 2021

hCFTR Δ R mRNA expression is similar in CF and non-CF ferrets



Barriere alle terapie con Acidi Nucleici

- FC è una malattia multiorgano
- Via di somministrazione: **sistemica** vs **aerosolica**
- Quando somministrato x aerosol si muove nel muco denso e vischioso
- Target cellulare specifico: cellule progenitrici
- Dosaggio ripetuto e risposta immunitaria

OLIGONUCLEOTIDI ANTISENSE



Terapia con nucleotidi antisense

- La terapia con oligonucleotidi antisense (ASO) ha l'obiettivo di correggere gli effetti di mutazioni rare, come le mutazioni di **splicing**, che interrompono la produzione di RNA messaggero (mRNA).
- Poiché l'mRNA è necessario per produrre proteine CFTR, le mutazioni di splicing bloccano la sintesi delle normali proteine CFTR.
- Gli ASO sono piccoli pezzi di DNA o RNA che si legano alla molecola di RNA (sense) e correggono le istruzioni errate in modo da poter produrre una proteina CFTR a lunghezza intera.
- **Gli ASO**, forniscono un potenziale approccio terapeutico per **diversi tipi di mutazioni CFTR** e sono già utilizzati nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale, alcune forme di distrofia muscolare e altre malattie genetiche.

Problema di rilascio degli oligonucleotidi

- Problema maggiore: un'inefficiente erogazione ai bersagli intracellulari

Cioè

1. Ottenere abbastanza oligonucleotidi nei tessuti interessati
2. Superare l'intrappolamento non produttivo degli oligonucleotidi negli endosomi.
3. Ottenere una erogazione ottimale **senza aumento della tossicità**

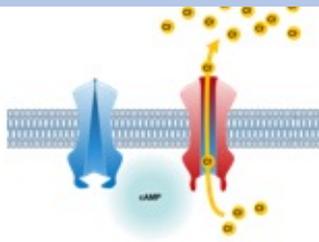
KIT2014, erogato specificamente ai polmoni, mostra effetti sinergici sull'apparato respiratorio

Kither Biotech, una spin off dell'università di Torino, sta sviluppando una nuova cura per le malattie rare dell'apparato respiratorio.

KIT2014 è un peptide permeabile alle cellule che agisce modulando i livelli di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) all'interno delle cellule.

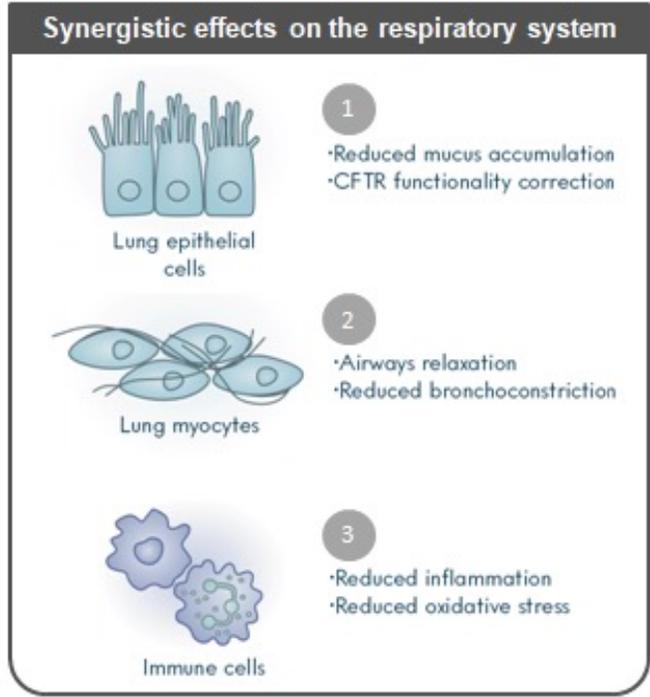
L'aumento dei livelli di cAMP indirizza direttamente i processi cellulari coinvolti nella patogenesi della FC.

- ✓ Mucus accumulation
- ✓ Bronchoconstriction
- ✓ Inflammation



KIT2014 è nella fase preclinica di sviluppo come trattamento aggiuntivo ai modulatori CFTR.

Somministrazione locale per inalazione



Ghigo A et al. Sci. Transl. Med. 2022

cAMP: cyclic adenosine monophosphate; CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Effetti del Covid sull'assistenza e la ricerca

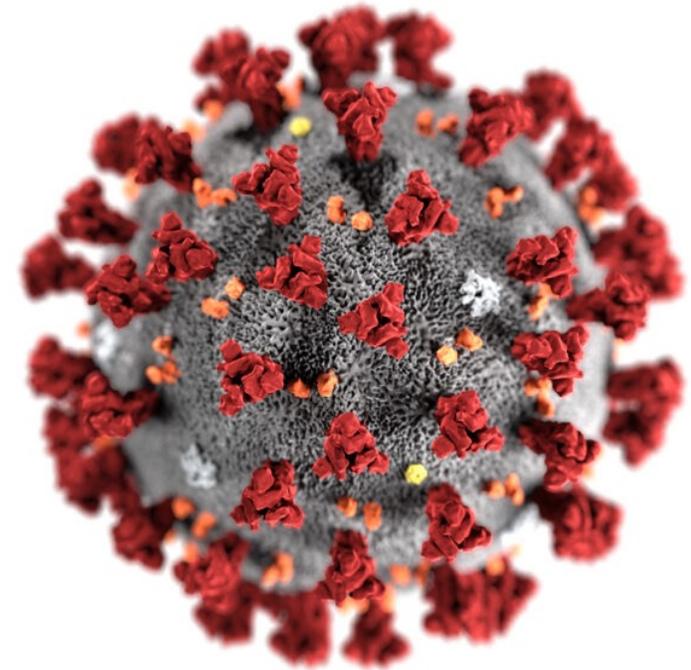
Epidemia di Covid ha portato a sostanziali
cambiamenti nell'assistenza ai pz FC

ma

ha cambiato anche i protocolli dei trials clinici

mediante

la decentralizzazione della assistenza e la
randomizzazione dei trials clinici



L'assistenza decentralizzata è fattibile e come funziona?



Studio pediatrico

Metodo: un'app mobile ad hoc fornita a 148 pz con FC di età tra 2 e 17 anni (mediana 7,9) e i loro genitori per sei mesi. È stato chiesto loro di completare una serie di misure giornaliere o due volte a settimana. Durante lo studio, i partecipanti e i loro genitori hanno completato questionari relativi a depressione, ansia e qualità della vita. **Risultati:** Alla fine dello studio genitori e partecipanti hanno completato i questionari di accettabilità. La completezza mediana dei dati è stata del 40,1% (13,6-69,9%) per l'intera coorte; se valutata negli adolescenti è stata minore (15,6%). **Conclusioni:** la maggior parte dei partecipanti ha ritenuto che il monitoraggio a casa non avesse un impatto negativo sulle loro vite.

L'assistenza decentralizzata è fattibile e come funziona?

Machine learning predicts acute pulmonary exacerbations in Cystic Fibrosis.

D. E. Sutcliffe, E-F. Ukor, J. Ryan, J. M. Allen, K. Brown, N. Bell, D. Bilton, T. Daniels, C. Elston, C.S. Haworth, A. Jones, C. Orchard, D. Peckham, J. Winn*, and R. A. Floto* on behalf of the SMARTCARE trial team.

Metodo: arruolati 147 pz adulti dotati di una “smart card” ad hoc per misurazioni giornaliere di spirometria, ossimetria, frequenza cardiaca, peso, attività fisica e punteggio dei sintomi.

Sviluppato un algoritmo per la diagnosi di riacutizzazione polmonare.

Trials clinici decentralizzati: benefici e limitazioni

Benefici

- Non barriere geografiche
- ↑ Inclusione / aumento diversità dei partecipanti
- ↑ Convenienza / ↓ onere
- Migliora il reclutamento, il coinvolgimento/ il mantenimento
- Acquisizione dei dati in un ambiente reale
- Sviluppo di un trattamento individualizzato
- Etc

Limitazioni

- Non tutti i trials sono adatti: fase iniziale/sicurezza/determinazione dose
- Molti dispositivi e sensori sono in fase di sviluppo, necessarie ulteriori validazioni tecniche / cliniche
- **Accettazione da autorità regolatorie**
- **Sfide pratiche: supporto tecnico 24h /7gg**
- Partecipanti competenti e disponibili
- **Accesso alla tecnologia:** banda larga/smartphone
- Sicurezza dei dati/ privacy

Decentralizzazione: Assistenza e RCT (studi randomizzati e controllati)

CONCLUSIONI

Assistenza

Servizi a distanza/misti sono in espansione

Generalmente ben accetti dai pz

Stanno sostituendo la visite “face to face” con visite virtuali

Non ancora disponibili e sicuri sistemi di allarme automatici /intelligenza artificiale

Prove di efficacia?

RCT

In ritardo rispetto all’assistenza ma in ↑

Opportunità stimolanti per migliorare l’inclusività

Le barriere esistono ma molte sono superabili

Come ci può aiutare l'intelligenza artificiale ?