



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

Lettera ai Direttori dei Centri FC

Oggetto: Theratyping per il confronto tra modulatori di CFTR (Kaftrio vs Alyftrek) in pazienti con varianti rare: il nuovo servizio di FFC Ricerca **NEXT-CF** (Nasal Epithelium eX-vivo Theratyping for Cystic Fibrosis)

Alla cortese attenzione dei Direttori dei Centri di Riferimento per la Fibrosi Cistica

Con la presente siamo lieti di sottoporre alla Vostra attenzione il servizio **NEXT-CF**, attivato presso la UOC Genetica Medica dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini sotto la responsabilità della Dott.ssa Nicoletta Pedemonte e finanziato con il contributo di FFC Ricerca. Il servizio nasce per rispondere alle nuove sfide poste dall'evoluzione del panorama terapeutico della Fibrosi Cistica, offrendo un supporto basato su evidenze funzionali *ex vivo* per guidare la scelta terapeutica personalizzata.

Il Contesto: Un Dilemma Clinico Emergente

L'introduzione della triplice combinazione Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI, *Kaftrio*) ha rivoluzionato la prognosi per molti pazienti. A breve questo farmaco sarà disponibile anche per quei soggetti portatori di varianti diverse dalla F508del, fra cui varianti rare, non sempre caratterizzate, la cui risposta clinica non è ancora nota. Inoltre, anche tra i pazienti con genotipo F508del già in trattamento, esiste una quota di soggetti che mostra una risposta clinica subottimale o insoddisfacente.

Contestualmente, lo scenario si arricchirà con l'arrivo della nuova combinazione Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VTD, *Alyftrek*). Per i pazienti con genotipi rari e per quelli con risposta insufficiente a ETI, ci troveremo presto di fronte a un dilemma clinico: **quale delle due combinazioni scegliere?** In assenza di trial clinici comparativi specifici, l'approccio empirico ("trial and error") rischia di ritardare l'accesso alla terapia più efficace, è pertanto necessario un supporto basato su evidenze scientifiche per scegliere più consapevolmente tra le opzioni terapeutiche a disposizione.

Il Servizio NEXT-CF: Metodologia e Obiettivi

Il servizio NEXT-CF si fonda sul principio che il ripristino della funzione della proteina CFTR tramite modulatori è il prerequisito indispensabile per ottenere un miglioramento clinico.

I pazienti arruolati nel servizio saranno sottoposti a brushing nasale dal quale ottenere un modello sperimentale (cellule epiteliali nasali differenziate o HNE) nel quale è possibile studiare le

conseguenze funzionali delle varianti specifiche del paziente. Utilizzando tecniche elettrofisiologiche sulle HNE, il servizio verifica e confronta direttamente l'efficacia di Kaftrio e Alyftrek sullo specifico background genetico del paziente. Il NEXT-CF è collocato nella UOC Genetica Medica dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova e coordinato dalla Dr.ssa Nicoletta Pedemonte. Il laboratorio del NEXT-CF è un **Centro Certificato per il Theratyping** nell'ambito del Clinical Trial Network della European Cystic Fibrosis Society (ECFS-CTN) e opera seguendo Standard Operating Procedures validate, garantendo la massima riproducibilità del dato.

Razionale Scientifico: Dal Dato Funzionale al Beneficio Clinico

La letteratura scientifica e i dati pregressi indicano che esiste una precisa correlazione tra il recupero della funzione del canale misurato *ex vivo* e il beneficio atteso sul fenotipo:

- **La soglia del 5%.** È stato dimostrato che un incremento dell'attività di CFTR pari anche solo al **5%** di quella misurata in un epitelio sano può risultare in un significativo aumento della FEV₁ e in un miglioramento della severità della malattia polmonare.
- **Il Benchmark Clinico.** Per facilitare l'interpretazione del dato, il servizio fornirà un report che non si limita a fornire un valore assoluto. I livelli di recupero funzionale ottenuti con Kaftrio e Alyftrek sulle cellule del paziente verranno confrontati direttamente con quelli osservati su epiteli di individui omozigoti F508del che hanno mostrato un significativo miglioramento clinico con ETI. Questo confronto permette di stimare se il recupero funzionale indotto dai farmaci nel Vostro paziente è di entità tale da predire una risposta clinica rilevante.

Criteri di Accesso e Tipologia di Pazienti

Il servizio è aperto all'arruolamento di pazienti, distinguendo due scenari:

1. Pazienti non in trattamento con modulatori (Nuova prescrizione) Per pazienti con varianti rare dove l'efficacia relativa di Kaftrio vs Alyftrek non è nota.

- **Obiettivo:** Confronto "testa a testa" *ex vivo* per identificare la combinazione più efficace prima dell'inizio della terapia.

2. Pazienti "Poor-Responders" o Non-Responders" a Kaftrio Per pazienti già in trattamento che mostrano una risposta clinica insoddisfacente.

- **Definizione di "Non-Responder":** In accordo con alcuni protocolli osservazionali post-marketing (ad es. quelli dello studio SITTMA/SPIKE, progetto finanziato con il contributo di FFC Ricerca, vedi Atti Convention FFCR 2025), viene considerata una risposta non soddisfacente un **incremento del ppFEV1 inferiore a 5 punti percentuali** dopo almeno 4 settimane di terapia.
- **Obiettivo:** Valutare se il passaggio ad Alyftrek offre un recupero funzionale superiore o identificare pazienti che necessitano di terapie alternative.

Pianificazione e Criteri di Priorità

Il servizio prevede l'arruolamento di **50 pazienti nel corso del primo anno**. Al fine di ottimizzare le risorse e generare rapidamente dati utili alla comunità clinica, l'**80%** dei posti disponibili per il primo anno sarà **riservato a pazienti che hanno già effettuato il brushing** (e per i quali sono disponibili aliquote cellulari) e che presentano varianti genetiche per le quali non esistono ad oggi dati comparativi di efficacia tra Kafrio e Alyftrek.

Ogni richiesta di accesso al servizio sarà vagliata singolarmente: l'arruolamento definitivo sarà confermato previa valutazione da parte della **Commissione Scientifica** composto dalla Dott.ssa Nicoletta Pedemonte, dal Dott. Carlo Castellani (UOSD Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, e Direttore Scientifico di Fondazione Fibrosi Cistica Ricerca) e dal Dott. Giovanni Taccetti (Direzione Scientifica, Fondazione Fibrosi Cistica Ricerca).

Modalità Operativa e Logistica del Prelievo

Per facilitare l'accesso al servizio, sono previste due modalità per l'esecuzione del brushing nasale:

1. **Presso il Centro Inviante:** Possibile solo se il Centro dispone di approvazione etica locale per la procedura e l'invio del campione. Il campione dovrà essere spedito secondo le specifiche operative del servizio NEXT-CF.
2. **Presso l'Istituto G. Gaslini:** Nel caso il Centro inviante non possa eseguire il prelievo per mancanza della approvazione etica locale, è possibile inviare il paziente presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Centro di Fibrosi Cistica, a Genova, per l'esecuzione del brushing.

FFC Ricerca e UOC Genetica Medica dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini, con NEXT-CF vogliono fornire uno strumento di supporto per ottimizzare le terapie e la medicina di precisione. In allegato inviamo la scheda tecnica per la richiesta di arruolamento.

Cordiali saluti,

Dott.ssa Nicoletta Pedemonte

UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini Coordinatore Servizio NEXT-CF