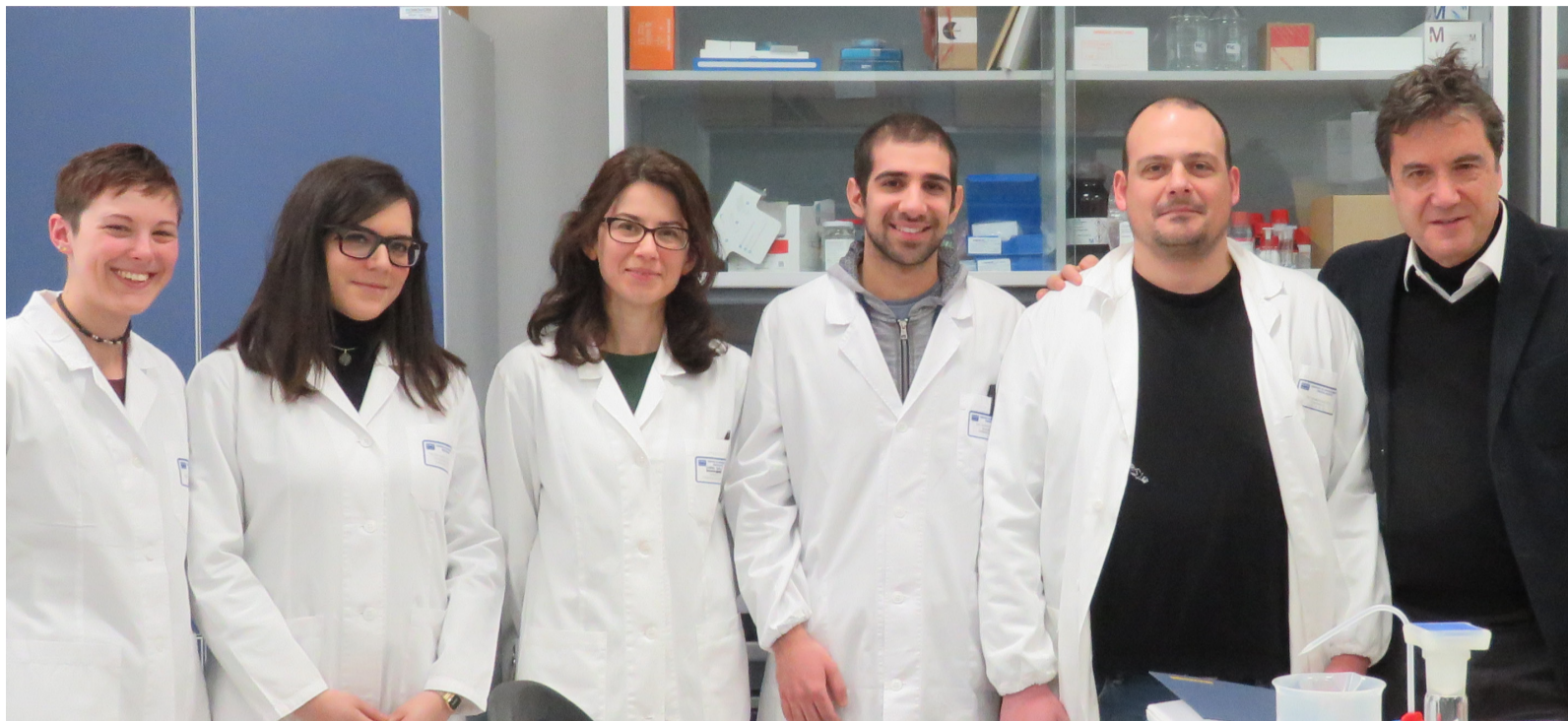


Talidomide



Un nuovo trattamento immunologico per modificare la storia del Morbo di Crohn a esordio pediatrico: Una nuova proposta da un gruppo di ricerca pediatrico consolidato



Durata: 01/10/2017 - 30/09/2020

Ricercatore Responsabile Wp3: Dr Giuseppe Toffoli

Strutture Operative Coinvolte: Pediatria, Ospedale Infantile Burlo Garofolo; Pediatria (WP1), Azienda Ospedaliera Universitaria, Università degli Studi di Brescia (WP2).

Struttura Operativa CRO: SOC di Farmacologia Sperimentale Clinica

Partner Coinvolti:

Ricercatore responsabile Work Package (WP) 1: Dr Alessandro Ventura;

Ricercatore responsabile WP2: Dr Raffaele Badolato;

Contributo Assegnato Wp3: € 444.000,00

DESCRIZIONE, OBIETTIVO, RISULTATI.

La malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica dell'intestino e in circa un terzo dei casi totali esordisce in età pediatrica. La malattia ha un decorso cronico e potenzialmente progressivo con la tendenza a sviluppare complicanze intestinali ed extraintestinali e a richiedere interventi di tipo chirurgico. L'MC ha elevati costi individuali e sociali e il massimo obiettivo della terapia attualmente in uso è ridurre l'insorgenza di complicanze.

Tradizionalmente il trattamento del MC prevede l'impiego di farmaci immunomodulanti e immunosoppressivi. La talidomide, è considerata un farmaco con proprietà anti-TNFalfa, immunomodulatorie e anti-angiogeniche ma il suo effetto biologico sembra essere più ampio. Nel 2007 uno studio multicentrico (FARM64J2EB, NCT00720538) è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) allo scopo di esplorare l'efficacia e la sicurezza della talidomide per il trattamento dei bambini affetti da infiammazione cronica dell'intestino refrattaria ai trattamenti standard. I dati ottenuti da tale studio (JAMA, 2013), hanno dimostrato che la talidomide è altamente efficace nell'indurre e mantenere la remissione clinica a lungo termine del MC refrattario inducendo un tasso molto elevato di "guarigione della mucosa" e "guarigione profonda della mucosa". La sicurezza della talidomide, valutata a lungo termine, è risultata accettabile rispetto ad altri farmaci immunosoppressori comunemente usati per il trattamento del MC.

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci è un punto di partenza per la terapia personalizzata; la finestra terapeutica, definita durante lo sviluppo del farmaco, potrebbe essere inappropriata per un singolo paziente a causa delle differenze nell'assorbimento del farmaco, nel metabolismo e nell'escrezione. La valutazione di tali aspetti è di estremo interesse in un contesto nel quale il meccanismo di azione della talidomide non risulta ancora completamente chiaro. Questo progetto ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia della talidomide verso il trattamento standard in un trial clinico randomizzato in bambini affetti da MC, sfruttando

un network multicentrico italiano consolidato. Attraverso tale network, lo studio permetterà di definire il ruolo della talidomide nel trattamento del MC, mediante la valutazione di aspetti immunologici, farmacocinetici, metabolomici e farmacogenomici specifici del suo meccanismo di azione.

Sebbene nel corso degli anni siano stati fatti molti studi valutanti i meccanismi di azione della talidomide, vari aspetti riguardanti il suo ruolo nel rallentare il MC restano da definire. Partendo dai dati ottenuti dal precedente trial clinico che hanno mostrato risultati positivi del trattamento con talidomide nel MC pediatrico, il presente progetto ha l'obiettivo di valutare l'efficacia a lungo termine di questo farmaco dato in prima linea rispetto alla terapia standard. Tale obiettivo verrà sviluppato attraverso i seguenti punti:

- 1- definizione del profilo farmacocinetico della talidomide e il suo metabolismo nei pazienti pediatrici affetti da MC rapportandolo alla farmacodinamica (in termini di tossicità ed efficacia);
- 2- definizione del profilo metabolomico a livello basale e dopo il trattamento rapportandolo alla farmacocinetica e alla farmacodinamica;
- 3- individuazione di specifici polimorfismi (SNPs) la cui presenza è associata con meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici modulanti l'effetto della talidomide (in termini di efficacia e tossicità).

Lo sviluppo di questo progetto permetterà di: i) individuare la talidomide come farmaco utile per ridurre la progressione del MC pediatrico; ii) ottenere una migliore comprensione dei meccanismi di regolazione dei geni implicati nell'azione della talidomide; iii) contribuire allo sviluppo di kit prognostici per la terapia personalizzata che permettano di massimizzare i benefici e ridurre gli effetti collaterali della terapia.



Ministero della Salute