

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

BROCHURE INFORMATIVA RELATIVA ALLO STUDIO:

Uno studio di fase 2 in doppio cieco controllato con placebo sull'efficacia del Bumetanide per il miglioramento cognitivo in bambini e adolescenti con sindrome di Down

Qual è lo scopo dello studio?

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia clinica di un farmaco diuretico noto, il Bumetanide, in termini di miglioramento del funzionamento della memoria e psicologico in bambini e adolescenti con sindrome di Down, per poter sviluppare strategie terapeutiche per i sintomi cognitivi e psicopatologici associati alla sindrome. Lo studio si propone inoltre di individuare possibili predittori e marker biologici e genetici correlati all'efficacia del trattamento.

Chi parteciperà allo studio?

Allo studio parteciperanno bambini e ragazzi con sindrome di Down, di età compresa tra i 10 e i 17 anni di età, che abbiano un'età mentale compresa tra i 4 anni e 5 mesi e gli 8 anni e 5 mesi e che non presentino:

- *deficit neurosensoriali come ipoacusia o gravi disabilità visive;*
- *epilessia;*
- *disturbi elettrolitici;*
- *anomalie cardiache congenite clinicamente e/o emodinamicamente significative;*
- *insufficienza renale significativa;*
- *ipersensibilità ai farmaci sulfamidici;*
- *controindicazioni per il trattamento con il farmaco Bumetanide;*
- *un trattamento in atto con diuretici;*
- *anomalie agli esami del sangue e delle urine durante lo screening (emoglobina, funzionalità epatica e funzionalità renale);*
- *alterazione del tracciato elettrocardiografico;*
- *peso corporeo inferiore ai 25 kg;*
- *gravidanza valutata mediante analisi sulle urine*

Perché i ricercatori credono che il trattamento sperimentale che sarà testato dovrebbe essere efficace?



Recentemente, studi condotti sul modello animale della sindrome di Down hanno comprovato l'efficacia del farmaco Bumetanide nel contrastare alcune anomalie cerebrali relative alla comunicazione tra le cellule nervose (trasmissione sinaptica) tipiche della sindrome, con l'effetto di migliorare le abilità di memoria. Effetti di miglioramento nel comportamento sono stati trovati in studi preliminari anche sull'uomo in altri disturbi del neurosviluppo (per esempio i disturbi dello spettro autistico). Il farmaco Bumetanide potrebbe essere dunque utile a contrastare i meccanismi biologici che causano alcuni deficit cognitivi associati alla sindrome di Down. Per tale motivo, i ricercatori credono che tale trattamento possa influire positivamente sulle difficoltà di apprendimento e cognitive di suo/a figlio/a, potendo apportare benefici futuri sia per lui/lei che per le persone con la stessa sindrome.

È stato mai testato prima?

Il farmaco Bumetanide è un farmaco diuretico approvato da enti regolatori europei, e ampiamente utilizzato negli esseri umani con possibili effetti collaterali che risultano ben caratterizzati.

Che tipo di test e terapie sperimentali sono coinvolti?

Questo studio, prevede la suddivisione dei partecipanti, in due gruppi; un gruppo di partecipanti riceverà per tre mesi, in aggiunta al percorso clinico-assistenziale standard, un trattamento farmacologico con Bumetanide e un altro gruppo riceverà, in aggiunta al percorso clinico-assistenziale standard, una compressa che non si distingue dal farmaco e che non contiene il principio attivo (placebo). Lo studio prevede infatti una "randomizzazione", ovvero l'assegnazione di suo/a figlio/a ad uno dei gruppi di trattamento secondo un criterio casuale, come avviene nel lancio di una moneta. I diversi gruppi di confronto consentono ai ricercatori di determinare gli eventuali effetti del trattamento. Il medico e lo psicologo ricercatore non saranno a conoscenza di quale terapia verrà assegnata a suo figlio/a, fino a quando la ricerca stessa non sarà terminata, perché lo studio prevede un meccanismo "in cieco", così da ridurre al minimo la possibilità che i risultati della ricerca vengano influenzati a priori non solo dal condizionamento e dalle aspettative del partecipante ma anche da quello dello stesso clinico che sta effettuando la ricerca.



*Il trattamento per ciascun partecipante durerà tre mesi. Suo/a figlio/a dovrà assumere il farmaco sperimentale **due volte al giorno per tre mesi**, a meno di diverse indicazioni da parte del medico, rispettando la modalità di somministrazione (via orale) e il dosaggio del farmaco secondo il piano terapeutico che verrà concordato con il medico durante la prima visita e monitorato durante le visite successive. Dopo due mesi dalla fine del trattamento è prevista una visita di controllo. Vi parteciperanno sessantaquattro persone con la stessa sindrome di suo/a figlio/a. Lo studio per ciascun partecipante sarà concluso con l'ultima visita di controllo, prevista dopo cinque mesi dall'inizio del trattamento e in generale quando tutti i 64 partecipanti avranno completato.*

Tutte le indagini previste si svolgeranno esclusivamente presso l'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma - Unità Operativa Complessa Trials (Piazza Sant'Onofrio, 4 – 00165, Roma). Per alcune analisi sui biomarcatori ci avvarremo della collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia (laboratorio della Dott.ssa Cancedda) e l'Istituto Giannina Gaslini (Dr. Petretto) di Genova (Via Morego, 30 - Genova).

La partecipazione di suo/a figlio/a allo studio, prevedrà sette visite in totale. La prima visita sarà svolta per verificare che le condizioni di suo figlio soddisfino i criteri di partecipazione richiesti dallo studio. Successivamente le sarà richiesto di portare a visita di controllo suo/a figlia presso il nostro servizio dopo una settimana, dopo due settimane, dopo un mese, dopo due mesi e dopo tre mesi (fine del trattamento) e dopo due mesi dalla fine del trattamento (ovvero dopo cinque mesi dall'inizio del trattamento) per valutazione dell'efficacia del trattamento e la rilevazione degli eventuali effetti avversi del trattamento.

Le indagini a cui verrà sottoposto suo/a figlio/a, e per alcune delle quali verrà richiesta la sua collaborazione, varieranno per ciascuna visita. Di seguito l'elenco delle indagini previste secondo programma:

- Valutazione psicologica e neuropsicologica** al momento del reclutamento (in prima visita), alla fine del trattamento (dopo tre mesi) e a due mesi dalla fine del trattamento (dopo cinque mesi dall'inizio del trattamento). Tale valutazione verrà svolta mediante compiti di memoria a lungo termine, attraverso un questionario per la valutazione delle funzioni esecutive, mediante scale e interviste sugli aspetti psicopatologici e sarà importante per valutare gli effetti del trattamento.



- Questionario sulla qualità della vita, sul sonno e sulle feci e l'analisi dei segni vitali** verrà effettuata in prima visita, dopo una settimana, dopo un mese, dopo tre mesi e dopo due mesi dalla conclusione (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Esame obiettivo** in prima visita, dopo una settimana, dopo un mese, dopo tre mesi, dopo due mesi dalla conclusione del trattamento (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Prelievo di sangue**, nello specifico, per l'analisi degli **elettroliti** e dell'**emogas**, per **test emogenico e funzionamento epatico** durante tutte le visite e dunque, in prima visita, dopo sette giorni, dopo due settimane, dopo un mese, dopo due mesi, dopo tre mesi dall'inizio del trattamento ed a due mesi dopo la conclusione (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Esame delle urine** in prima visita, dopo una settimana, dopo due settimane, dopo un mese, dopo due mesi, alla fine del trattamento (dopo tre mesi) e dopo due mesi dalla fine del trattamento (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Esame audiometrico** all'inizio del trattamento, dopo un mese, dopo tre mesi (fine trattamento) e a due mesi dalla fine del trattamento (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Elettrocardiogramma** in prima visita, dopo una settimana, dopo un mese, dopo tre mesi (fine trattamento) e dopo due mesi dalla fine del trattamento (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Elettroencefalogramma** in prima visita, dopo un mese, dopo tre mesi (fine trattamento) e a due mesi dalla fine del trattamento (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).
- Test di gravidanza sulle urine** per le ragazze, se applicabile, ad ogni visita e dunque, in prima visita, dopo sette giorni, dopo due settimane, dopo un mese, dopo due mesi, dopo tre mesi dall'inizio del trattamento ed a due mesi dopo la conclusione (a cinque mesi dall'inizio del trattamento).

Quali sono i possibili benefici in relazioni alle cure che sto facendo?

Non sono prevedibili benefici diretti per suo/a figlio/a dalla partecipazione a questo studio, ma la sua decisione di prendervene parte, sarà importante per



verificare l'utilità del farmaco Bumetanide nel contrastare i meccanismi biologici che causano i deficit cognitivi associati alla sindrome di Down. Il trattamento è infatti attualmente in fase di sperimentazione per la sindrome di Down, ma la sua efficacia è già stata studiata in altri disturbi del neurosviluppo. Si ipotizza dunque che il farmaco possa influire positivamente sulla sintomatologia (abilità di memoria e di apprendimento e altri aspetti psicopatologici) di suo/a figlio/a. Grazie alle nuove conoscenze sull'eziologia e sul trattamento precoce delle manifestazioni cliniche correlate alla sindrome, si attendono benefici futuri per suo/a figlio/a e per le persone con la stessa sindrome.

Quali sono i possibili rischi, effetti collaterali (aggiuntivi rispetto alle cure e le procedure già in atto) in relazioni alle cure che sto facendo?

La partecipazione allo studio potrebbe comportare alcuni rischi legati all'assunzione del farmaco Bumetanide. Ad oggi sono stati caratterizzati alcuni possibili effetti collaterali che suo figlio/a potrebbe manifestare. Gli effetti più comunemente riscontrati sono:

- *diuresi più accentuata;*
- *diminuzione della concentrazione dei livelli di potassio nel sangue (ipokalemia);*
- *aumento dei bicarbonati nel sangue (alcalosi);*
- *riduzione del filtrato glomerulare;*
- *aumento della concentrazione di acido urico nel sangue (iperuricemia);*
- *carenza di cloro nel sangue (ipocloremia);*
- *alterazione della quantità di azoto nel sangue (azotemia).*

L'assunzione di un diuretico, inoltre, potrebbe essere controindicata in presenza di anomalie del ritmo cardiaco. Per questa ragione la presenza di fattori di rischio alla partecipazione allo studio di suo/a figlio/a, verrà attentamente valutata prima dello studio e il monitoraggio durante lo studio permetterà di poter intervenire appropriatamente qualora si verificasse un'alterazione importante di alcuni elettroliti. Verrà generalmente suggerito a suo/a figlio/a di assumere frequentemente liquidi (acqua, succo di frutta) e di modulare la dieta. In taluni casi potrà essere suggerito di assumere cibi ricchi di potassio e di fare uso di supplementi alimentari come integratori a base di potassio. Si potrà verificare il caso in cui si renderà necessario ridurre la quantità di farmaco da assumere o procedere con l'interruzione del trattamento.



Se verranno rispettati i criteri di inclusione ed esclusione alla Visita 1, vostro/a figlio/a inizierà l'assunzione del farmaco di studio, da continuare a metà della dose target per la prima settimana. Se alla Visita 2, dopo una settimana, non si saranno verificati eventi avversi significativi possibilmente correlati al farmaco, il farmaco verrà quindi assunto alla dose piena, altrimenti suo/a figlio/a terminerà l'assunzione del farmaco e tornerà per una visita di follow-up a due mesi dall'ultima somministrazione di farmaco. Se si riscontreranno eventi avversi significativi possibilmente correlati al farmaco in occasione delle visite successive, il farmaco verrà assunto alla dose precedentemente tollerata (metà dose) e verrà effettuata una visita di controllo dopo una settimana, in cui verranno effettuati esami ematici di sicurezza.

Come questo studio potrebbe influire sulla mia vita quotidiana?

La partecipazione allo studio richiederà la sua collaborazione nel portare suo/a figlio/a alla prima visita e a tutte le successive visite di controllo previste dallo studio. Quotidianamente, inoltre, dovrà rispettare la modalità di somministrazione (via orale) e il dosaggio del farmaco secondo il piano terapeutico che verrà concordato con il medico durante la prima visita. Nel caso suo/a figlio dovesse manifestare eventuali effetti collaterali questi effetti saranno attentamente monitorati insieme al medico.

Frequenza visite

Il programma e la tempistica delle indagini previste saranno le seguenti:

- ⊕ *Durante la **prima visita** (giorno 1), le verrà consegnato il consenso informato e l'assenso informato per suo/a figlia. Verrà effettuata la valutazione del livello cognitivo (o verrà considerato il referto di una valutazione pregressa de livello cognitivo di suo figlio/a in vostro possesso se effettuata entro 6 mesi dalla prima visita) ed eseguita valutazione psicologica e neuropsicologica attraverso la somministrazione di misure di memoria, un questionario per valutazione delle funzioni esecutive, misure psicopatologiche, questionari sulla qualità della vita, del sonno e delle feci, oltre che un questionario del livello adattivo e un questionario sociodemografico. Verrà effettuata una valutazione clinica comprendente l'analisi dei segni vitali, l'esame obiettivo, un elettroencefalogramma, un*



elettrocardiogramma, un esame audiometrico, una valutazione nefrologica e un prelievo di sangue e di urine per l'analisi della sicurezza (emocromo, test emogenico, test di funzionalità epatica, analisi degli elettroliti e dell'emogas) e l'analisi dei biomarcatori (genomica, metabolomica e trascrittomica). Per le ragazze, sarà previsto un test di gravidanza attraverso analisi sulle urine, se applicabile.

In questa prima visita, inoltre, suo/a figlio/a verrà assegnato a uno dei due gruppi previsti dalla ricerca e gli/le verrà dispensato il farmaco.

- ⊕ *Durante la **seconda visita**, (7 giorni circa dopo la prima visita) verrà effettuata una valutazione clinica e una valutazione psicologica comprendente questionari sulla qualità della vita, sul sonno e sulle feci. Inoltre, verrà fatta una valutazione clinica comprendente l'analisi dei segni vitali e l'esame obiettivo. Verranno ripetuti l'elettrocardiogramma, una valutazione nefrologica, un prelievo di sangue (analisi degli elettroliti ed emogas, test emogenico, test di funzionalità epatica) e le analisi delle urine, nonché un test di gravidanza per le ragazze sulle urine, se applicabile. Avverrà la seconda dispensazione del farmaco.*

*Durante la **terza visita** (15 giorni circa dopo la prima visita), verrà effettuata una valutazione clinica, una valutazione nefrologica, un prelievo di sangue (emocromo, test emogenico, test di funzionalità epatica, analisi degli elettroliti e dell'emogas) e un esame delle urine per le misure di sicurezza, nonché un test di gravidanza per ragazze sulle urine, se applicabile*

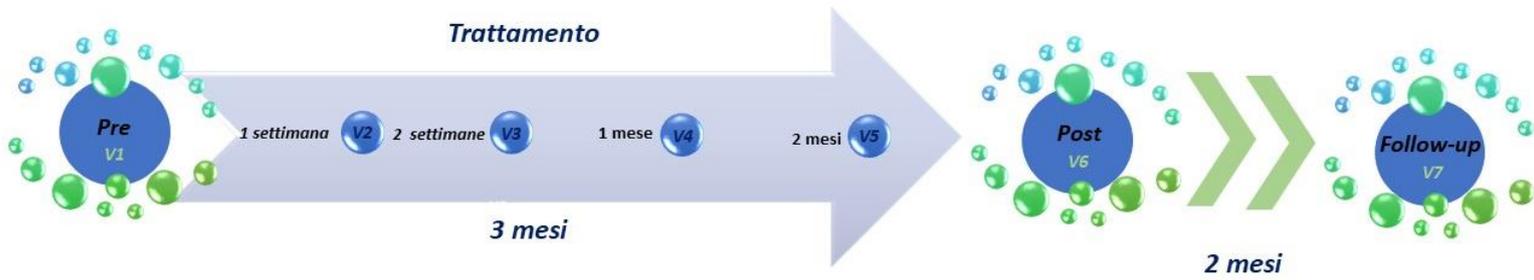
- ⊕ *Durante la **quarta visita** (1 mese circa dopo la prima visita), verrà effettuata una valutazione clinica e una valutazione psicologica comprendente questionari sulla qualità della vita, sul sonno e sulle feci. Verranno inoltre ripetuti un elettrocardiogramma, un elettroencefalogramma (verrà eseguito durante la prima ora dopo la somministrazione del trattamento), un esame audiometrico, una valutazione nefrologica, un prelievo di sangue e l'analisi delle urine, nonché un test di gravidanza per le ragazze sulle urine, se applicabile. Avverrà la terza erogazione del trattamento.*

- ⊕ *Durante la **quinta visita** (2 mesi circa dopo la prima visita) verrà effettuata una valutazione clinica, una valutazione nefrologica e verrà ripetuto un prelievo di sangue (emocromo, test emogenico, test di funzionalità epatica, analisi degli elettroliti e dell'emogas) e un esame delle urine per le misure*

della sicurezza, nonché un test di gravidanza per le ragazze sulle urine, se applicabile

- ⌚ *Durante la **sesta visita** (3 mesi circa dopo la prima visita), verrà effettuata una valutazione psicologica comprendente misure di memoria (verrà eseguita durante le prime due ore dopo la somministrazione del trattamento), un questionario per valutazione delle funzioni esecutive, misure psicopatologiche, questionari sulla qualità della vita, sul sonno e sulle feci e un questionario del livello adattivo. Verrà effettuata una valutazione clinica comprendente l'analisi dei segni vitali, un esame obiettivo, un elettroencefalogramma (verrà eseguito durante la prima ora dopo la somministrazione del trattamento), un elettrocardiogramma, un esame audiometrico e una valutazione nefrologica. Durante tale visita verranno ripetuti un prelievo di sangue e di urine per l'analisi della sicurezza (emocromo completo, test emogenico, test di funzionalità epatica, analisi degli elettroliti e dell'emogas), nonché un test di gravidanza per ragazze sulle urine, se applicabile e l'analisi dei biomarcatori (metabolomica e trascrittomica).*

- ⌚ *Durante la **settima visita**, (5 mesi circa dopo la prima visita), verrà effettuata una valutazione psicologica comprendente misure di memoria, un questionario per valutazione delle funzioni esecutive, misure psicopatologiche, questionari sulla qualità della vita, sul sonno e sulle feci e un questionario del livello adattivo. Verrà effettuata una valutazione clinica comprendente l'analisi dei segni vitali, un esame obiettivo, un elettroencefalogramma, un elettrocardiogramma e un esame audiometrico. Verranno ripetuti un prelievo di sangue e di urine per l'analisi della sicurezza (emocromo, test emogenico, test di funzionalità epatica, analisi degli elettroliti e dell'emogas), nonché un test di gravidanza per ragazze sulle urine, se applicabile e l'analisi dei biomarcatori (metabolomica e trascrittomica).*



PROGRAMMA E TEMPISTICA DELLE INDAGINI
7 visite totali

Primo giorno

- CONSENSO E ASSENSO INFORMATO
- VALUTAZIONE COGNITIVA*
- VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA (MEMORIA)
- VALUTAZIONE PSICOPATOLOGICA
- QUESTIONARI SULLA QUALITA' DELLA VITA, SONNO E SULLE FECI
- QUESTIONARIO DELLE ABILITA' ADATTIVE
- VALUTAZIONE SEGNI VITALI
- ESAME OBIETTIVO
- ELETTROENCEFALGRAMMA
- ELETTROCARDIOGRAMMA
- ESAME AUDIOLOGICO
- VALUTAZIONE NEFROLOGICA
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)
- ASSEGNAZIONE CASUALE DEL PARTECIPANTE A UN GRUPPO
- DISPENSAZIONE DEL TRATTAMENTO



Dopo 1 settimana circa dalla prima visita

- QUESTIONARI SULLA QUALITA' DELLA VITA, SUL SONNO E SULLE FECI
- VALUTAZIONE SEGNI VITALI
- ESAME OBIETTIVO
- ELETTROCARDIOGRAMMA
- VALUTAZIONE NEFROLOGICA
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)
- DISPENSAZIONE DEL TRATTAMENTO

Dopo 1 mese circa dalla prima visita

- QUESTIONARI SULLA QUALITA' DELLA VITA, SUL SONNO E SULLE FECI
- VALUTAZIONE SEGNI VITALI
- ESAME OBIETTIVO
- ELETTROENCEFALGRAMMA*
- ELETTROCARDIOGRAMMA
- ESAME AUDIOLOGICO
- VALUTAZIONE NEFROLOGICA
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)
- DISPENSAZIONE DEL TRATTAMENTO



Dopo 2 settimane circa dalla prima visita

- VALUTAZIONE CLINICA
- VALUTAZIONE NEFROLOGICA
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)



Dopo 3 mesi circa dalla prima visita

- VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA (MEMORIA)**
- VALUTAZIONE PSICOPATOLOGICA
- QUESTIONARI SULLA QUALITA' DELLA VITA, SUL SONNO E SULLE FECI
- QUESTIONARIO DELLE ABILITA' ADATTIVE
- VALUTAZIONE SEGNI VITALI
- ESAME OBIETTIVO
- ELETTROENCEFALGRAMMA**
- ELETTROCARDIOGRAMMA
- ESAME AUDIOLOGICO
- VALUTAZIONE NEFROLOGICA
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)



Dopo 2 mesi circa dalla prima visita

- VALUTAZIONE CLINICA
- VALUTAZIONE NEFROLOGICA
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)



Dopo 5 mesi circa dalla prima visita

- VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA (MEMORIA)
- VALUTAZIONE PSICOPATOLOGICA
- QUESTIONARI SULLA QUALITA' DELLA VITA, SUL SONNO E SULLE FECI
- QUESTIONARIO DELLE ABILITA' ADATTIVE
- VALUTAZIONE SEGNI VITALI
- ESAME OBIETTIVO
- ELETTROENCEFALGRAMMA
- ELETTROCARDIOGRAMMA
- ESAME AUDIOLOGICO
- PRELIEVO DI SANGUE
- ANALISI DELLE URINE
- TEST DI GRAVIDANZA (PER LE RAGAZZE)



* In assenza di valutazione progressiva effettuata entro i 6 mesi precedenti
** il test sarà eseguito durante la prima ora dopo la somministrazione del farmaco
*** Il test sarà eseguito durante le prime 2 ore dopo la somministrazione del farmaco

Quando terminerà?

Lo studio per ciascun partecipante sarà concluso alla fine del trattamento (dopo tre mesi) e del controllo (dopo cinque mesi dall'inizio del trattamento). In generale lo studio sarà concluso con la visita di controllo dell'ultimo partecipante che prenderà parte allo studio. L'arruolamento dei pazienti è stato avviato a gennaio 2023 e si prevede che si concluderà entro Dicembre 2024.

Sarà necessario il ricovero in ospedale?

Lo studio non prevede il ricovero ospedaliero, tutti i test e le terapie previste si effettueranno in regime ambulatoriale, nell'arco quindi di una singola giornata per ogni visita prevista.

Che tipo di controlli a lungo termine fanno parte dello studio?

Lo studio prevede il monitoraggio di suo/a figlio/a dall'inizio alla fine del trattamento. Sarà inoltre prevista una visita di controllo dopo due mesi dalla fine del trattamento (cfr. settima visita prevista- giorno 150). Successivamente, al termine della partecipazione allo studio suo/a figlio/a verrà seguita secondo pratica clinica.

Come saprò se la terapia sperimentale sta funzionando?

Al termine dello studio, saranno comunicati da parte dei ricercatori, a lei e a suo/a figlio/a, i risultati dello studio condotto sull'efficacia del trattamento sperimentale.

Quali risultati dello studio mi saranno forniti?

Alla fine dello studio vi saranno comunicati i risultati ottenuti in generale e, in particolare, quelli che riguardano vostro/a figlio/a.

Chi tutelerà il mio stato di salute?

Lo stato di salute di suo/a figlio/a sarà attentamente monitorato per l'intera durata dello studio. Il medico sperimentatore seguirà gli eventuali effetti avversi iniziati nel periodo di trattamento anche dopo la fine dello studio, fino alla definizione del risultato.

Cosa succede alla fine del trial?

Gli studi clinici mirano ad ottenere nuove conoscenze che possano aiutare suo/a figlio/a e in futuro altre persone con la sua stessa sindrome.

I risultati del trial clinico potranno porre le basi per la definizione di strategie terapeutiche future nel trattamento dei disturbi cognitivi e psicopatologici associati alla Sindrome di Down.