FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

RELAZIONE CONCLUSIVA DEL PROGETTO DAL TITOLO:

GESTIONE DEI DATI CLINICI DEI PAZIENTI AFFERENTI AL SERVIZIO DI REUMATOLOGIA: compilazione di registri nazionali e internazionali; redazione di database relativi all'analisi di dati complessi propedeutici alla realizzazione di valutazioni statistiche volte a stimare l'impatto clinico, sociale ed economico sul sistema sanitario dell'utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in tale tipologia di pazienti.

Periodo di svolgimento: Marzo -Dicembre 2016

Dott. Dascanio Fabio

BACKGROUND

Nell'ultimo decennio, a livello internazionale e dei singoli Stati tra cui l'Italia, sono stati creati numerosi registri di raccolta dati di pazienti affetti da patologie reumatiche riguardanti le caratteristiche cliniche, l'iter diagnostico e l'approccio terapeutico utilizzato nei diversi Centri e nei diversi Paesi.

La finalità di tali registri è sempre stata quella di ottenere una maggior uniformità di diagnosi e trattamento per garantire livelli minimi assistenziali.

Le popolazioni maggiormente indagate tramite i registri risultano essere i pazienti affetti da malattie rare e pazienti affetti da patologie meno rare e che vengono sottoposti a terapie con farmaci biotecnologici.

Negli anni è stato in questo modo possibile raggiungere, per esempio, la stesura di nuovi criteri classificativi per le patologie rare, raccomandazioni sull'utilizzo dei farmaci biotecnologici e valutazioni di costo-efficacia dell'utilizzo di tali terapie.

Nell'ultimo decennio inoltre il Servizio di Reumatologia dell'Ospedale Mauriziano di Torino ha visto l'incremento del numero di pazienti complessi afferenti per la presa in carico con una conseguente necessità di aumentare gli sforzi per l'inserimento dei dati nei vari registri, la necessità di poter facilmente accedere a terapie sperimentali e di archiviare i dati relativi a tali pazienti.

[1,2,3,4,5]

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

FINALITA' DEL PROGETTO

Gli obiettivi del progetto erano dunque i seguenti:

- migliorare il sistema di archiviazione dei dati clinici dei pazienti
- utilizzare i dati clinici per l'allestimento di database ad uso interno al fine di valutare l'effettiva sovrapponibilità della popolazione afferente al Centro con la popolazione riportata in letteratura
- valutare la frequenza di alcune complicanze di malattia o legate alla terapia impostata
- utilizzare tali dati clinici per estrapolare dati per ottenere un'omogeneità di approccio al paziente reumatico afferente al Centro in termini di follow-up, processi diagnostici, cure prestate e terapie impostate
- valutare l'utilizzo dei farmaci disponibili, in particolare farmaci biotecnologici, per migliorarne l'impiego da parte del clinico e l'aderenza alla terapia da parte del paziente (patient tailored therapy).
- valutare, rispetto a coorti storiche, l'eventuale differenza di approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti afferenti al Centro e se tali variazioni siano in accordo con quanto richiesto dall'evidence based medicine
- valutare l'impatto delle terapie ad alto costo sulla qualità di vita del paziente, sulla spesa per il SSN, sulla spesa per l'INPS e sulla possibilità di consentire a pazienti giovani una vita lavorativamente e socialmente attiva.
- facilitare la compilazione e compilare i registri nazionali ed internazionali a cui aderisce il Centro
- facilitare i percorsi che portano alla preparazione dei documenti necessari per accedere alle terapie sperimentali, in particolare per i pazienti affetti da malattie reumatiche rare.

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

METRIALI E METODI

Al momento dell'inizio di tale progetto presso la SSD di Reumatologia dell'Ospedale Mauriziano di Torino erano attivi tali registri nazionali e internazionali:

- Registro LORHEN
- Registro GISEA Early
- Registro DUO
- Registro EUSTAR

Tali registri presentavano dati non completamente aggiornati e non tutti i pazienti eleggibili erano inseriti.

L'archiviazione dei dati clinici relativi ai pazienti, all'andamento della malattia e al percorso terapeutico di ognuno consisteva in cartelle cliniche cartacee su cui i clinici inserivano manualmente i dati singoli e gli indici di malattia così ottenuti. La quantità di pazienti afferenti al Centro rendeva tale sistema di archiviazione non sempre efficace e non sicuro per la conservazione dei dati stessi, oltre a richiedere uno spazio consistente.
Era stato iniziato un processo di conversione delle cartelle cartacee in cartelle elettroniche ma non era ancora entrato nella pratica clinica l'utilizzo di tale metodica.

Non erano presenti database che raccogliessero dati clinici e terapeutici inerenti ai pazienti affetti dalle diverse patologie gestite dal servizio che consentissero di valutare la qualità della popolazione e l'andamento della patologia in tale tipo di popolazione.

Le sperimentazioni cliniche sponsorizzate in corso erano

- studio CAIN 2813 in pazienti affetti da Artrite Psoriasica
- studio workability
- studio ACTION

e la preparazione della documentazione relativa a nuovi protocolli di studio da sottoporre al Comitato Etico era affidata ad un unico medico.

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

Con il contributo della Fondazione Scientifica Mauriziana dal 01-03-2016 si è svolto presso la SSD di Reumatologia un progetto volto a ottimizzare tali aspetti della pratica clinica.

La prima parte del progetto si è svolta attraverso l'apprendimento di gestione e la compilazione di registri osservazionali nazionali ed internazionali.

Il Gisea Early è uno studio osservazionale costituito da una parte retrospettiva che include pazienti con artropatie infiammatorie di recente insorgenza, a partire dal 2008, ed una prospettica che includerà pazienti con artropatie infiammatorie di recente insorgenza a partire dalla data di approvazione del protocollo.

I pazienti potranno essere trattati con tutti i farmaci di fondo attualmente commercializzati ed in uso per il trattamento delle artriti croniche, ivi compresi i farmaci biologici.

Lo studio si propone di raccogliere dati clinici, radiologici e di laboratorio di pazienti affetti da artropatie infiammatorie di recente insorgenza, allo scopo di ottenere dati sul tasso di remissione e di progressione del danno radiologico nella pratica clinica quotidiana. Obiettivo secondario è quello di ricercare in via retrospettiva i fattori predittivi di risposta alla terapia. La valutazione clinico-laboratoristica dei pazienti viene effettuata secondo norme di buona pratica medica così come la registrazione dei dati viene e sarà effettuata secondo la cadenza delle visite di follow-up previste dalla normale pratica clinica.

Il registro LORHEN si pone come obiettivo primario quello di raccogliere dati clinici e di laboratorio di pazienti affetti da artropatie infiammatorie (Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica Spondilite Anchilosante, Artrite Reattiva E Spondiloartrite) in trattamento con farmaci biologici e/o farmaci in grado di modificare il decorso della malattia (DMARDs) tradizionali distribuiti prevalentemente in Lombardia e in altre regioni del nord d'Italia, al fine di valutarne l'utilizzo nella vita di tutti i giorni. Obiettivi secondari sono quelli di valutare la tollerabilità e l'efficacia di questi farmaci in un contesto di normale pratica clinica, nonché ricercare fattori prognostici che possano essere associati a maggiori probabilità di risposta alla terapia.

I pazienti sono sottoposti ad un esame obiettivo completo ed a una valutazione reumatologica nel corso di ogni controllo ambulatoriale. Nel corso del follow-up, i pazienti verranno sottoposti a tutte le indagini ematologiche e strumentali dei pazienti in trattamento con farmaci biologici e/o DMARDs tradizionali, come desumibile dalle attuali linee guida internazionali.

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

Il Registro DUO invece ha lo scopo di raccogliere informazioni sulle ulcere digitali (DU) associate a sclerosi sistemica (SSc) e sulla loro gestione. Il registro comprende tutti i pazienti consenzienti con DU associate a SSc (DU / SSC), indipendentemente dal loro regime di trattamento.

Il Registro ha due obiettivi principali:

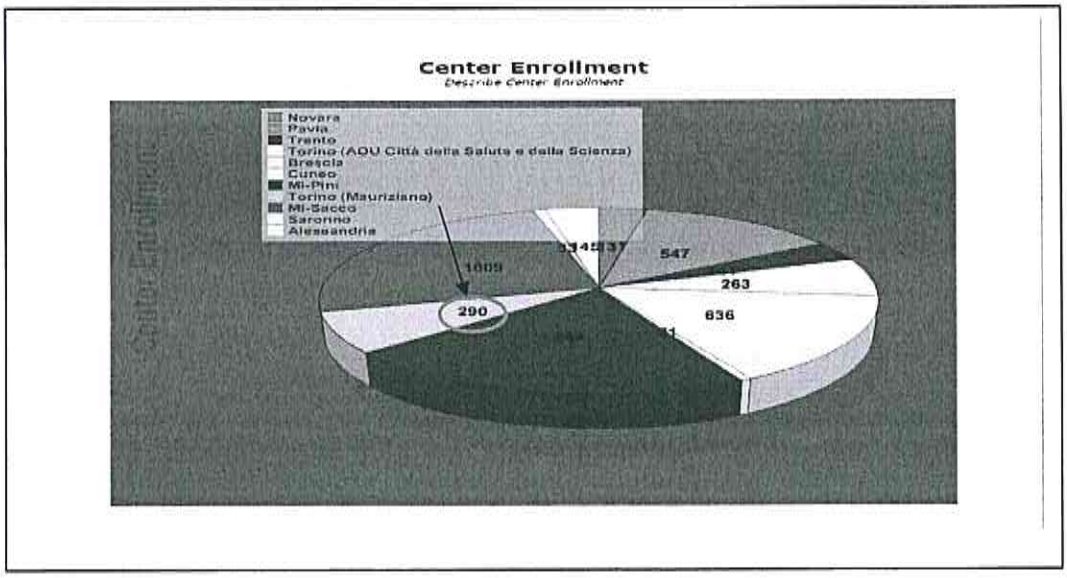
• monitoraggio dei pazienti che utilizzano Tracleer per registrare l'utilizzo di Tracleer in DU / SSC, per documentare le pratiche in materia di test di funzionalità epatica, test di gravidanza, e l'uso di contraccezione adeguata nei pazienti con DU / SSC, e per raccogliere informazioni sulla sicurezza del farmaco.

• descrivere la storia, il decorso e l'esito di DU / SSC di tutti i pazienti.

Il registro è multicentrico, prospettico, osservazionale, il programma non è interventistico e i pazienti con DU / SSC ricevono terapie mediche o chirurgiche in base al giudizio del loro medico. I dati raccolti per tutti i pazienti DU includono dati anagrafici del paziente, la storia passata e lo stato attuale della SSC e DU, complicanze delle DU (ad esempio, infezioni dei tessuti molli, cancrena, osteomielite), interventi farmacologici (ad esempio, analgesici, medicazioni, antibiotici sistemici, prostacicline parenterali) e chirurgici (ad esempio, simpaticectomia, amputazione digitale, artrodesi).

In questo periodo ho incrementato la popolazione arruolata nei tre registri, ho aggiornato la popolazione già inserita e archiviato i consensi informati dei pazienti secondo la normativa vigente, decreto legislativo 196 30/06/2003.

La situazione ad oggi per esempio nel registro Lorhen è quella che si rispecchia nel seguente grafico.

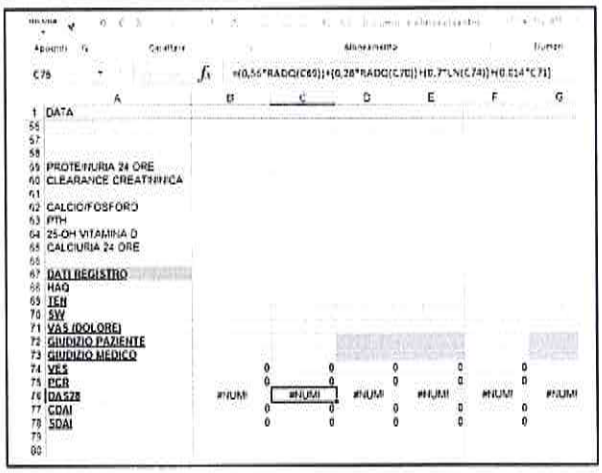


FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

L'inserimento dei dati mi è stata molto utile per capire le necessità dei clinici in merito alla cartella elettronica e mi ha permesso di proporre un modello di cartella semiautomatica in cui i dati necessari ai fini sperimentali fossero facilmente accessibili sia per i clinici che per me.

Per ora ho aggiornato le cartelle dei pazienti affetti dalle seguenti patologie, artrite reumatoide Artrite psoriasica e Spondilite anchilosante.



Per esempio inserendo i dati di VES e PCR (figura a sinistra) questi vengono automaticamente riportati (figura di destra) e utilizzati, con i dati della valutazione clinica del paziente, per il calcolo automatico del DAS28 tramite il seguente algoritmo: $((0{,}56*\sqrt{(t28)})+(0.28*\sqrt{(sw28)})+(0.70*\ln(VES))+(0{,}014*GH))$.

Lo stesso avviene per i vari indici di malattia, CDAI e SDAI.

Tali parametri risultano fondamentali al medico per il follow-up clinico e a me per la compilazione dei registri e dei database.

Questo sistema semiautomatico consente ai clinici di ottenere dati importanti per la loro pratica e per le decisioni terapeutiche in tempi più brevi, migliorando l'efficienza e l'efficacia del processo di servizio al paziente.

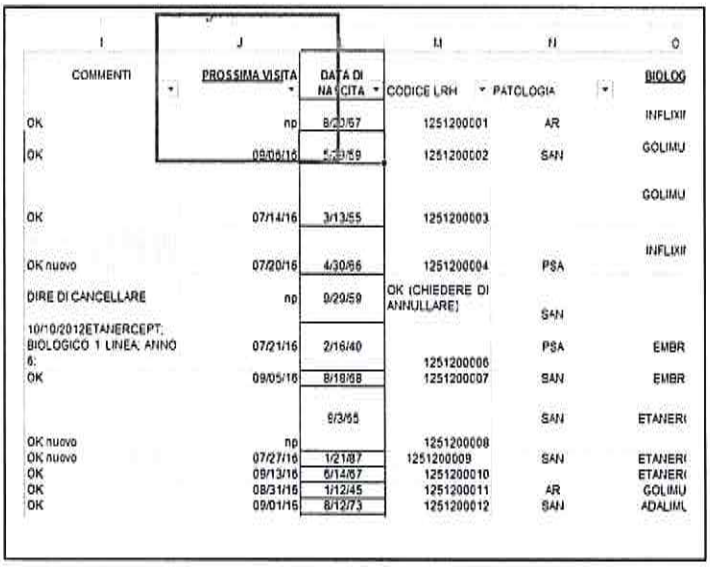
Viene altresì incrementata la disponibilità di tali dati per i registri e i database.

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

In queste cartelle elettroniche ho inserito inoltre dei collegamenti ipertestuali all'interno dei quali sono disponibili consensi informati da fare firmare ai pazienti.

Per velocizzare l'arruolamento dei pazienti e l'aggiornamento dei dati in questi mesi ho segnalato ai medici la necessità della firma del consenso informato e/o dell'aggiornamento completo dei dati clinici tramite una nota visibile sulla programmazione giornaliera di "Sportel". La sincronizzazione del lavoro tra me e i medici dell'ambulatorio è stata agevolata dalla creazione di uno specifico database dove segnalavo automaticamente la prossima visita come è riportato nella figura sottostante.



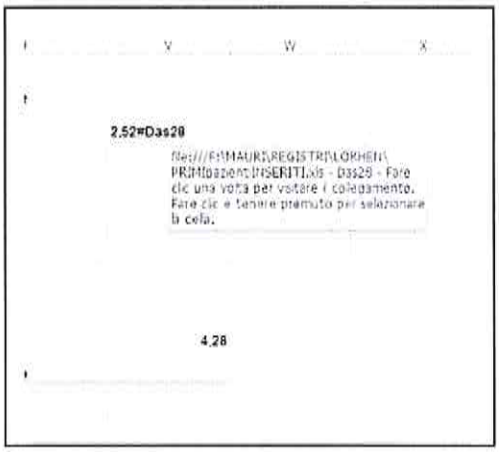
I	J	K	M	N	O
COMMENTI	PROSSIMA VISITA	DATA DI NASCITA	CODICE LRH	PATOLOGIA	BIOLOG
OK	np	8/20/67	1251200001	AR	INFLIXII
OK	09/06/16	5/29/59	1251200002	SAN	GOLIMU
OK	07/14/16	3/13/55	1251200003		GOLIMU
OK nuovo	07/20/16	4/30/66	1251200004	PSA	INFLIXII
DIRE DI CANCELLARE	np	9/29/59	OK (CHIEDERE DI ANNULLARE)	SAN	
10/10/2012ETANERCEPT; BIOLOGICO 1 LINEA; ANNO 6;	07/21/16	2/16/40	1251200006	PSA	EMBR
OK	09/05/16	8/18/68	1251200007	SAN	EMBR
		9/3/55		SAN	ETANERI
OK nuovo	np		1251200008		
OK nuovo	07/27/16	1/21/87	1251200009	SAN	ETANERI
OK	09/13/16	6/14/67	1251200010		ETANERI
OK	08/31/16	1/12/45	1251200011	AR	GOLIMU
OK	09/01/16	8/12/73	1251200012	SAN	ADALIML

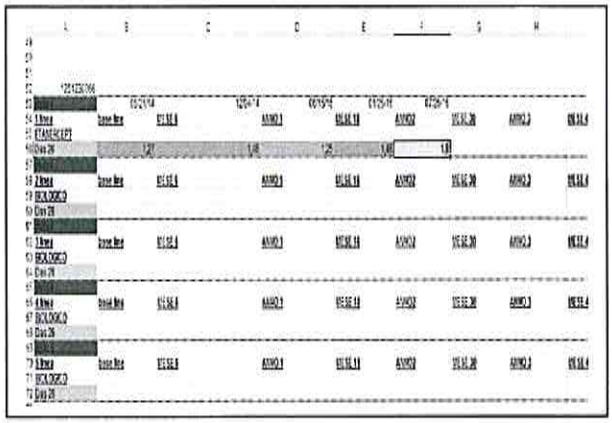
Nel medesimo database sono stati riportati il paziente tramite un codice identificativo dello stesso, la patologia e l'ultimo biologico somministrato. Inoltre dati per me utilissimi per identificare lo stesso: la linea di biologico in cui il paziente si trova, il numero di visite inserite e la data dell'ultima visita.

Altro dato fondamentale per il monitoraggio del paziente è il DAS28 che ho riportato come valore riferito all'ultima visita. Questo valore è anche un collegamento ipertestuale che porta ad ulteriori database per paziente come si evince dalle figure seguenti.

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus





Questo tipo di visualizzazione consentirà di estrapolare dati sulla rapidità di azione dei differenti biotecnologici, la durata media della terapia con lo stesso farmaco e il numero medio di molecole differenti utilizzate da un singolo paziente per il raggiungimento del controllo di malattia (DAS28 < 2.6), con una prospettiva di farmacoeconomia.

Sempre in merito ai registri ho aggiornato ed ampliato il registro DUO, inerente alle ulcere digitali nei pazienti affetti di sclerosi sistemica. In questo ambito la velocizzazione del lavoro è avvenuta tramite la preparazione dei questionari da sottoporre ai pazienti al momento delle visite dello studio garantendo così un follow-up continuativo ed una completezza di informazioni.

La compilazione di questo registro mi è stato inoltre utile per iniziare a conoscere questa patologia, conoscenza propedeutica alla raccolta di dati per il recente inizio del registro nazionale per la sclerosi sistemica (SPRING) e la necessità di aggiornare il registro europeo EUSTAR.

La compilazione dello studio SPRING ha portato ad una stretta collaborazione con i medici coinvolti al fine di creare uno schema di relazione clinica facilmente aggiornabile e su cui siano disponibili i dai necessari al follow-up del paziente.

La creazione di uno schema di facile compilazione per la stesura delle relazioni cliniche è attualmente in corso anche per una tipologia di pazienti differente, ossia i pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) i cui dati devono essere inseriti nelle prossime settimane nel registro nazionale "LIRE".

Questo registro appare cruciale per valutare se il recente impiego dei farmici biotecnologici nei pazienti affetti da LES sia realmente una svolta nella terapia delle complicanze di questa patologia rispetto alla terapia convenzionale con immunosoppressori.

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

La compilazione di questi registri è stata utile per conoscere i parametri clinimetrici utilizzati nel follow-up dei pazienti reumatologici.

Questa conoscenza si è rivelata utile per allestire la documentazione necessaria all'iter di approvazione da parte del CEI degli studi sperimentali farmacologici sponsorizzati. In questi mesi infatti ho partecipato alla preparazione della documentazione per i seguenti studi.

STUDIO 1293.10; studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo per valutare l'effetto di BI 655064, somministrato come iniezione sub-cutanea, sulla risposta renale dopo un anno di trattamento in pazienti con nefrite lupica attiva.

STUDIO TERGIS; studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Terguride in aggiunta a terapia sintomatica in soggetti affetti da sclerosi sistemica cutanea diffusa.

STUDIO ACHILLES; Studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, multicentrico di secukinumab sottocute per dimostrare l'efficacia ad 1 anno nel trattamento dell'entesite al tendine di Achille nei pazienti adulti affetti da artrite psoriasica attiva (PsA) e spondiloartrite assiale (axSpA)CHILLES).

STUDIO MAXIMISE;_MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in PsorIatic Arthritis with SEcukinumab), studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, della durata di 52 settimane per verificare l'efficacia e la sicurezza di Secukinumab 150 mg o 300 mg s.c. in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva e con coinvolgimento dello scheletro assiale aventi inadeguata risposta a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Viste le mie competenze specifiche mi sono in particolare occupato della compilazione della scheda costi dei relativi studi analizzando dati di studio complessi.

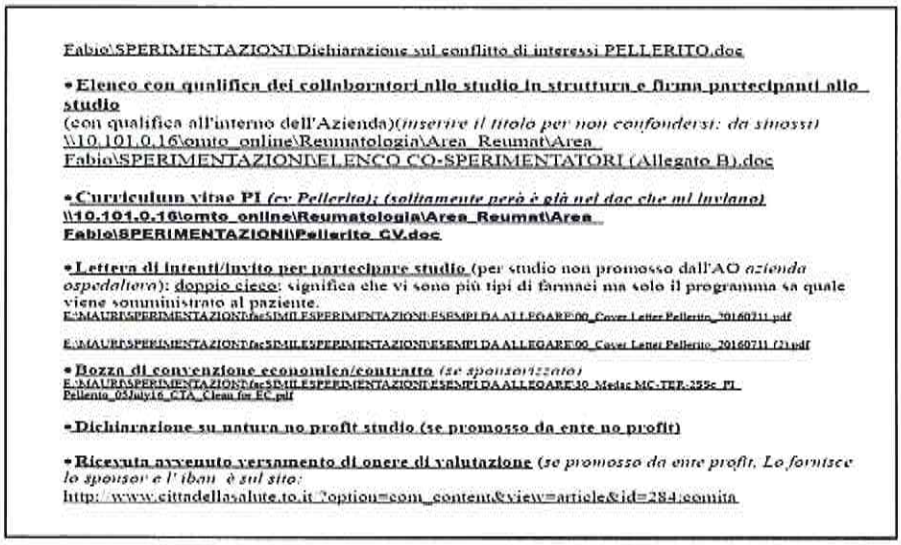
Oltre alla preparazione della documentazione, ho il ruolo di study coordinator negli studi "ACHILLES" e "MAXIMISE". Tale ruolo prevede la gestione della documentazione amministrativa e clinica, il contatto con lo sponsor (monitor, CRO) e favorire l'arruolamento dei pazienti presso il centro.

Per poter ricoprire questo ruolo ho conseguito il certificato di "good clinical practise" GCP.

Per una maggiore fruibilità della preparazione della documentazione necessaria a detti e futuri studi clinici ho creato un file di collegamenti ipertestuali che consentono di accedere rapidamente ai

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

moduli necessari per le diverse tipologie di studio clinico come illustrato nella immagine sottostante.



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.

Come dimostrato in questa relazione, durante o dieci mesi del progetto sono stati realizzati i seguenti punti:

- Aggiornamento dei registri nazionali ed internazionali.
- Facilitazione ad ottenere in modo continuativo i dati per la compilazione dei registri.
- Incremento dei registri a cui la SSD di Reumatologia partecipa.
- Velocizzazione della compilazione della cartella clinica del paziente.
- Organizzazione dei dati dei pazienti in un archivio informatico riducendo lo spazio utilizzato a tale scopo.
- Velocizzazione della procedura di sottomissione di studi clinici al CEI.
- Standardizzazione per la compilazione della scheda costi degli studi clinici.
- Allestimento di database relativi alle diverse patologie (con particolare riferimento ai dati clinimetrici di follow-up).
- Proposta di modelli omogenei per la compilazione di relazioni cliniche. (per ora su sclerosi sistemica e LES).

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

Tali risultati rappresentano in realtà una serie di propedeuticità volte a:

- Mantenere aggiornati i registri già da tempo in uso
- Compilare con precisione i registri in fase di attivazione.
- Rendere omogeneo tra i diversi medici l'approccio diagnostico terapeutico al paziente.
- Allestire database volti a monitorare l'andamento quantitativo e qualitativo della popolazione di pazienti
- Estrapolare dati relativi all'utilizzo dei farmaci ad alto costo utilizzati in ambito reumatologico
- Estrapolare dati relativi all'impatto sul SSN e sulla società dei pazienti complessi reumatologici.
- Ottimizzare l'utilizzo delle risorse disponibili.
- Migliorare la qualità delle sperimentazioni cliniche svolte presso il servizio di reumatologia
- Implementare la figura dello study coordinator per rendere più fluide le sperimentazioni cliniche
- Favorire la nascita di studi spontanei.

Il raggiungimento di tali obiettivi richiederebbe la presenza continuativa di una figura professionale a ciò dedicata.

Il Responsabile della Struttura

Dr. Raffaele Pellerito

AO Ordine Mauriziano di Torino
SSD Reumatologia
Dott. R. PELLERITO
44757

Dott. Fabio Dascanio

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

BIBLIOGRAFIA

1. Felice Galluccio et al; "Registries in systemic sclerosis: a worldwide experience" - Rheumatology 2011;50:60–68

2.http://www.rheumatology.org.uk/resources/bsr_biologics_registers/bsrbr_rheumatoid_arthritis_register/default.aspx

3. van den Hoogen F et al; "2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR/EULAR collaborative initiative" Ann Rheum Dis 2013;72:11

4. Basu N et al "EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis" Ann Rheum Dis 2010;69:1744-1750 doi:10.1136/ard.2009.119032 Published Online First: 6 May 2010

5. Aletaha D et al. "2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an ACR/EULAR collaborative initiative" Ann Rheum Dis 2010;69:1580-1588

6. Scherer HU et al "Patient-tailored therapy in rheumatoid arthritis: an editorial review." Curr Opin Rheumatol. 2010 May;22(3):237-45