

**DIPARTIMENTO AREA MEDICA
S.S.D. REUMATOLOGIA**

Dirigente Responsabile: Dr.ssa Claudia LOMATER

Largo Turati, 62 Torino

Telefono: 011/5082145

Fax 011/5082231

e-mail clomater@mauriziano.it

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. Preparare la documentazione da sottoporre al Comitato Etico Interaziendale (CEI) delle varie sperimentazioni cliniche e a mantenere un dialogo scorrevole ed efficiente con il personale del CEI e dell'Ufficio Sperimentazioni Cliniche

Periodo di svolgimento: Marzo -Dicembre 2017

Dott. Dascanio Fabio

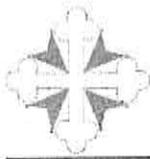
BACKGROUND

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.



Da circa cinque anni presso la SSD di Reumatologia dell'AO Mauriziano è attivo un programma per un maggiore monitoraggio delle patologie che possono favorire la comparsa di malattie reumatiche quali le patologia infiammatorie intestinali (IBD) che possono presentare tra le complicanze extraintestinali sia manifestazioni muscoloscheletriche (enteroartriti), sia manifestazioni oculari (uveiti).

Tale percorso, clinicamente standardizzato e ulteriormente implementato dall'apertura di un ambulatorio dedicato alle uveiti (complicanza di altre patologie reumatiche), porta all'attenzione dei clinici un elevato numero di pazienti eterogenei per storia clinica e farmacologica.

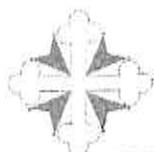
Nell'ultimo decennio inoltre il Servizio di Reumatologia dell'Ospedale Mauriziano di Torino ha visto l'incremento del numero di pazienti complessi afferenti per la presa in carico con una conseguente necessità di aumentare gli sforzi per l'inserimento dei dati nei vari registri, la necessità di poter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

Da alcuni anni in molti centri di riferimento europeo per il trattamento delle patologie reumatiche, inoltre, è presente la figura dello studycoordinator/datamanager. Questa figura professionale ha il compito di favorire lo svolgimento di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e soprattutto di favorire la nascita di studi spontanei all'interno del gruppo di lavoro partendo dalle osservazioni cliniche della pratica e dalla rielaborazione statistica attraverso software specialistici per la rielaborazione di tali dati come "R" e "statistica" la cui finalità è quella di pubblicare dati scientifici ai vari congressi come SI ed EULAR(studi osservazionali semplici e studi interventistici).

Per svolgere questa mansione sono indispensabili le seguenti conoscenze:

HARD SKILL:

- Capacità di ottimizzare il tempo per una rapido apprendimento della clinimentria necessaria per la compilazione e il monitoraggio dei diversi registri nazionali ed internazionali
- conoscenze di statistica e buona flessibilità mentale per apprendere rapidamente le analisi biostatistiche e le relative applicazioni sui diversi software dedicati.
- conoscenza dei comuni ERP (Enterprise Resource Planning)(es: Oracle) e flessibilità mentale per apprendere gli ulteriori ERP che variano a seconda del trial in questione, per la compilazione delle e-crf
- Fluente conoscenza della lingua inglese scritta e parlata (meglio anche una seconda o terza lingua) per comunicare telefonicamente o per mail con i diversi help desk, trainer di studio e vendor
- Conoscenza approfondita di diritto amministrativo e della regolamentazione sulle sperimentazioni cliniche e nella fattispecie, conoscenza di teoria delle sperimentazioni cliniche, normativa delle



sperimentazioni, Regolamento europeo sulle sperimentazioni, GCP.

- ottima conoscenza dell'utilizzo dei diversi database Office, Libreoffice e capacità di saper ottimizzare le risorse informatiche a disposizione per arrivare agli obiettivi nei tempi necessari.
- conoscenza della stesura di un budget per processo per una più fluida applicazione dei sistemi di farmaco economia.
- Conoscenze approfondite delle regolamentazioni relative alla fase di Start Up degli studi.
- Conoscenza dei sistemi di archiviazione e gestione del materiale di sperimentazione, secondo GCP

SOFT SKILL:

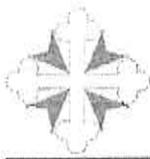
- Capacità di mediazione tra i vari stakeholder degli studi in corso e in apertura, e tra i diversi ruoli all'interno dell'ospedale.
- capacità e passione nel risolvere sempre continue e diverse problematiche .
- capacità di gestire il tempo e di sapere lavorare su più progetti e per obiettivi.
- precisione ed organizzazione
- indole a studiare ed aggiornarsi continuamente.

[1,2,3,4,5]

FINALITA' DEL PROGETTO

Gli obiettivi del progetto erano dunque i seguenti:

- migliorare il sistema di archiviazione dei dati clinici dei pazienti creando un cruscotto dedicato dei trial in corso e in partenza, che permettesse di monitorare nella real life con efficienza gli stati di avanzamento lavori.
- Archiviazione dei kit di sperimentazione secondo le regole GCP (good clinical practice)
- utilizzare i dati clinici per l'allestimento di database ad uso interno al fine di valutare l'effettiva sovrapposibilità 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) [6]

- 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.

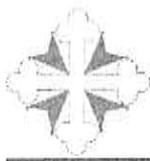
METRIALI E METODI

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
- Registro SPRING
- REGISTRO MITRA

Tali registri presentavano dati non completamente aggiornati e non tutti i pazienti eleggibili erano inseriti. Altri registri dovevano essere ancora avviati come MITRA e SPRING

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 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.

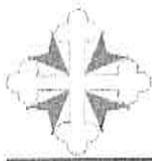
REGISTRI

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. Scopi secondari sono quelli di ricercare in via retrospettiva i fattori predittivi di risposta alla terapia. La valutazione clinico-laboratoristica dei pazienti sarà effettuata secondo norme di buona pratica medica così come la



registrazione dei dati sarà effettuata secondo la cadenza delle visite di follow-up effettuate da 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.

Nel corso dell'anno la SIR (società italiana di reumatologia) ha espresso l'esigenza di registrare dati clinici e di laboratorio, relativi ai pazienti, distribuiti su tutto il territorio nazionale, affetti da artropatie infiammatorie in trattamento con farmaci biologici al fine di valutare il profilo di sicurezza e l'efficacia, specialmente in rapporto con la variabilità clinica tipica della real life.

Con il supporto della società CD Pharma Group srl di Milano si è realizzato il **software "Carlino"** che unisce i due registri osservazionali Gisea e Lhoren.

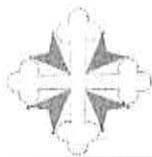
Si tratta quindi di uno studio osservazionale costituito da una parte retrospettiva che include i pazienti in trattamento con farmaci biologici, secondo indicazione a partire dal 1999 ed una prospettica che include i pazienti che inizieranno il trattamento a partire dalla data di approvazione del protocollo.

I dati clinici e laboratoristici relativi ai pazienti attualmente in trattamento con farmaci biologici saranno desunti da un'analisi dei dati contenuti nelle cartelle ambulatoriali.

Come da GCP, (4.8 Consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio) prima dell'arruolamento nello studio, ogni paziente fornirà la propria adesione mediante firma del consenso informato.

La durata prevista dello studio è di 5 anni.

Il medico raccoglie tutti i dati clinici laboratoristici e strumentali previsti che verranno registrati sul database online.



Sede legale: Via Magellano, 1 - 10128 TORINO - Tel. +39 011.508.1111 - www.mauriziano.it - P.I./Cod. Fisc. 09059340019

Il registro si avvale di un database online a cui si accede tramite un portale internet centrale, oppure come nel nostro caso di un software installato per testarlo.

Per fare ciò, ho verificato che le specifiche aggiornate per la installazione del software “Hippocrates – Cartella Carlino” fossero disponibili sulla macchina destinata:

Che il sistema software fosse sviluppato secondo l’architettura Client/Server.

La comunicazione tra client e server avvenisse esclusivamente mediante rete locale su protocollo TCP/IP.

Di seguito i requisiti per la installazione di RETE:

● **Requisiti macchina server**

E’ consigliato l’uso di una macchina virtuale con le seguenti caratteristiche:

vCPU: 2

RAM: 8GB

HD: 100GB liberi

S.O.: Linux (Ubuntu Server o CentOS o RedHat)

DMBS: MySQL 5.7

IP Fisso e/o nome di dominio

Accesso alla rete internet (per aggiornamenti del S.O. e del software)

Accesso root alla macchina virtuale mediante servizio ssh

● **Requisiti client**

CPU: pentium

RAM: 2GB

HD: 100MB liberi

S.O.: Windows Vista (o superiore) (attualmente ancora funzionante anche su Windows XP)

Accesso alla rete internet (per scaricare gli aggiornamenti del software e per la connessione gisea mediante protocollo HTTPS verso: www.hippocrates.eu e gisea.hippocrates.eu:8081)

Di seguito i requisiti per la installazione standalone (su singola macchina):

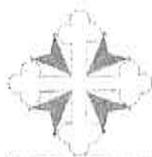
● **Requisiti macchina**

RAM: 4GB

HD: 10GB liberi

S.O.: Windows 7 o superiore

Accesso alla rete internet (per scaricare gli aggiornamenti del software e per la connessione gisea mediante protocollo HTTPS verso: www.hippocrates.eu e gisea.hippocrates.eu:8081)



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 è in lingua inglese e comprende tutti i pazienti consenzienti con DU associate a SSc (DU / SSC), indipendentemente dal loro regime di trattamento.

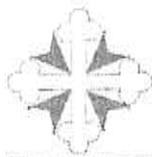
Il Registro ha due obiettivi principali:

- 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.
- per 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, prostaciline parenterali) e chirurgici (ad esempio, simpaticectomia, amputazione digitale, artrodesi).

Il registro SPRING si occupa di Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia ad eziologia multifattoriale in gran parte ancora sconosciuta, la cui patogenesi include alterazioni del sistema immunitario, una microangiopatia diffusa ed una iperproduzione di collagene da parte dei fibroblasti. L'incidenza e la prevalenza della malattia non sono state sufficientemente indagate nel nostro paese, così come l'espressione e l'evoluzione clinica si presentano con un quadro clinico estremamente variabile. Dal punto di vista terapeutico la SSc rappresenta una delle malattie reumatiche più difficilmente trattabili con una prognosi particolarmente severa; la diagnosi precoce può risultare decisiva ai fini della qualità di vita dei pazienti e della sopravvivenza.

Non è disponibile, al momento, un registro che raccolga i dati dei pazienti italiani affetti da SSc. Questo consentirebbe di studiare la distribuzione geografica, le caratteristiche clinico-sierologiche della malattia ed il suo eventuale rapporto con possibili fattori causali nel contesto della popolazione italiana caratterizzata da marcate differenze sia genetiche che climatico-ambientali. La valutazio-



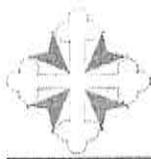
ne prospettica dei pazienti potrà consentire di identificare i fattori di rischio di evoluzione della malattia dalle fasi più precoci a quelle conclamante e con interessamento d'organo.

L'obiettivo generale è quello di descrivere le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali dei pazienti affetti da SSc e identificare le caratteristiche associate ad evoluzione di malattia dalle fasi iniziali pre-sclerodermiche (very early systemic sclerosis) alle fasi conclamate alle fasi con interessamento d'organo fino all'exitus.

Gli altri obiettivi sono quelli di:

- Valutare la frequenza delle manifestazioni cliniche delle diverse fasi di malattia e i trattamenti farmacologici associati
- Identificare i pazienti con SSc, comprese le fasi iniziali di malattia (fenomeno di Raynaud apparentemente isolato o altri sintomi cutanei e/o viscerali tipici della malattia) nelle varie regioni di Italia
- Valutare il ruolo dei possibili (co-) fattori causali di malattia in generale e su pazienti a diversa provenienza geografica nell'ambito del territorio nazionale.
- Valutare il rischio di progressione tra le fasi della storia naturale della malattia
- Valutare il rischio di comparsa di specifiche manifestazioni cliniche
- Valutare il rischio di morte per causa
- [Valutare i costi diretti ed indiretti della malattia e la qualità di vita dei pazienti] aspetto che mi piacerebbe sviluppare successivamente.

Il registro MITRA si occupa di Artrite Reumatoide (AR), tutt'oggi una malattia altamente invalidante se non trattata precocemente ed efficacemente. Sono ormai evidenze consolidate sia dai trials clinici che dalla pratica clinica "real life" che i principali predittori del raggiungimento degli outcomes nell'AR (risposta clinica e assenza di progressione radiologica) sono una diagnosi ed una terapia precoce (1,2). La strategia alla base di questi principi è attualmente nota come "treat to target" (T2T) e prevede una serie di raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con AR, al fine di ottimizzare il raggiungimento degli outcomes (3). A tal proposito, anche le recenti raccomandazioni internazionali EULAR (4) sottolineano l'importanza di una diagnosi e di un trattamento precoce dell'AR, identificando il methotrexate (MTX) come farmaco àncora. Nell'algoritmo terapeutico, comunque, non viene identificata la monoterapia con MTX come l'unica raccomandabile, ma si ammette la possibilità di una terapia iniziale con disease modifying



anti-rheumatic drugs (DMARDs) convenzionali in combinazione. Nell'ambito di queste raccomandazioni si prevede l'incremento della terapia in caso di mancata risposta alla terapia iniziale e comunque il passaggio ad un trattamento con farmaci biologici in associazione al MTX in caso di mancato raggiungimento del target (remissione o low disease activity). Le stesse raccomandazioni sottolineano inoltre l'importanza dell'utilizzo di indici clinimetrici validati nel follow-up del paziente e di un timing di follow-up personalizzato a seconda degli outcomes raggiunti.

Nonostante l'ampia diffusione data all'importanza di questo tipo di strategia, non è completamente noto né quale sia il ritardo nella diagnosi e nell'inizio della terapia né quale sia la reale aderenza a questi principi e raccomandazioni nella pratica clinica reale (5), in particolare relativamente ai vari setting reumatologici (es. centro di riferimento-early arthritis clinic, ospedale, ambulatorio territoriale).

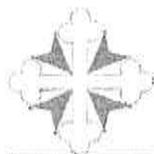
Nonostante i numerosi registri disponibili a livello internazionale, i dati relativi al tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi, la diagnosi e l'inizio della terapia con MTX non sono organici e coerenti. Inoltre sono pochi e non facilmente interpretabili i dati relativi alla terapia con MTX (dosaggio iniziale, via di somministrazione, supplementazione folica). Mancano infine dati sull'applicazione del treat-to-target nella pratica clinica quotidiana, in particolare la rapidità con cui la terapia iniziale viene variata in caso di mancato raggiungimento del target e i tempi di inizio del farmaco biologico nei pazienti che non rispondono al MTX o non raggiungono il target.

Il progetto si propone di descrivere la realtà italiana relativa al trattamento iniziale dell'AR nella pratica clinica quotidiana.

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 dati 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".

PUBBLICAZIONI:

L'inserimento dei dati mi è stata molto utile per capire e **interpretare i dati clinici e rielaborarli in vista della stesura di un poster** destinato al congresso SIR 2017, il cui titolo è stato *"VALUTAZIONE DI DUE COORTI STORICHE DI PAZIENTI AFFETTI DA ENTEROARTRITE AFFERENTI A UN CENTRO PRESCRITTORE DI FARMACI BIOTECNOLOGICI"*

SCOPO DELLO STUDIO:

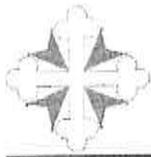
Valutare attraverso analisi statistiche su coorti storiche di pazienti affetti da enteroartrite l'eventuale influenza di un trattamento con anti-TNF α sull'insorgenza e sul tipo di manifestazioni articolari e l'eventuale influenza dell'attività della malattia intestinale (RCU o MC) sullo sviluppo del coinvolgimento articolare.

MATERIALI e METODI:

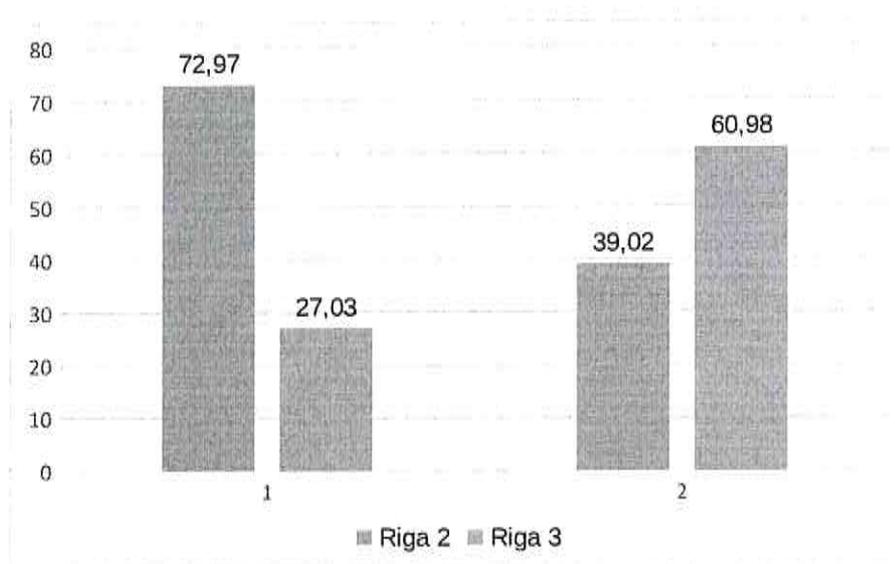
Abbiamo selezionato tra i pazienti affetti da Enteroartrite afferenti al servizio ambulatoriale e inviati a valutazione dal servizio di Gastroenterologia due coorti di studio differenziandole tra pazienti sottoposti a terapia con farmaco biotecnologico per l'IBD prima dell'insorgenza del coinvolgimento articolare (coorte casi) e pazienti in cui il coinvolgimento articolare è insorto prima dell'utilizzo di un biotecnologico (coorte controlli).

Sono stati arruolati 53 casi e 63 controlli. Le due popolazioni presentano distribuzioni differenti caratterizzate da un coefficiente di variabilità di 0,704 nei casi e di 1,06 nei controlli indicando una maggiore omogeneità nei pazienti trattati con biotecnologico.

Al momento della diagnosi di artrite enteropatica i pazienti trattati precedentemente con biotecnologico presentavano una concomitante attività di malattia intestinale nel 73% dei casi



mentre solo il 39% dei pazienti trattati con farmaci tradizionali risultava affetto da IBD attiva.
(GRAFICO 1)

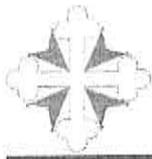


Il primo parametro valutato è stato l'intervallo di tempo tra la diagnosi di IBD e la diagnosi di enteroartrite nelle due coorti. La media nel gruppo controlli è di 114 mesi (DS+/-120) con una mediana di 82 mesi e una MODA di 0; la media nel gruppo casi è risultata 144 mesi (DS +/-101) con una mediana di 127 e una MODA di 13.

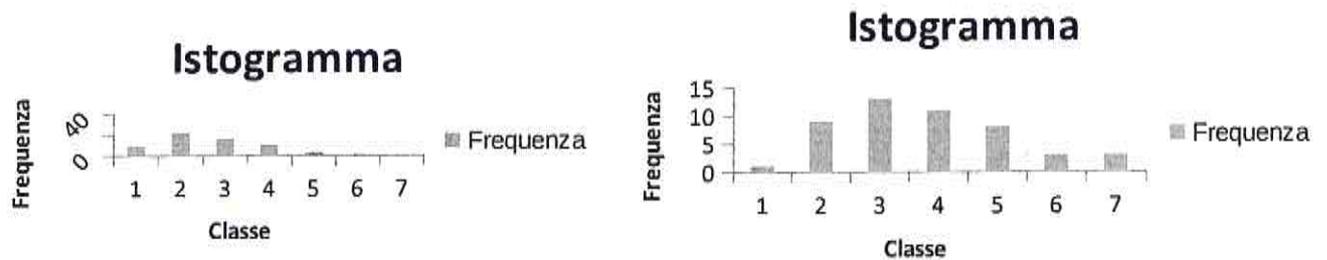
In entrambi i casi la diagnosi viene eseguita in un tempo inferiore alla media, nello specifico 17,02 mesi nel gruppo casi e 31,73 mesi nel gruppo controlli.

Alla luce della disomogeneità dei dati abbiamo diviso le popolazioni in fasce di tempo trascorso dalla diagnosi di IBD per lustri ottenendo i seguenti risultati :

gruppo controlli 40% di diagnosi nei primi 60 mesi, 37% tra i 61 e 180 mesi, 23% oltre i 180 mesi
gruppo casi 20% nei primi 60 mesi, 50% tra i 61 e 180 mesi, 30% oltre i 180 mesi.



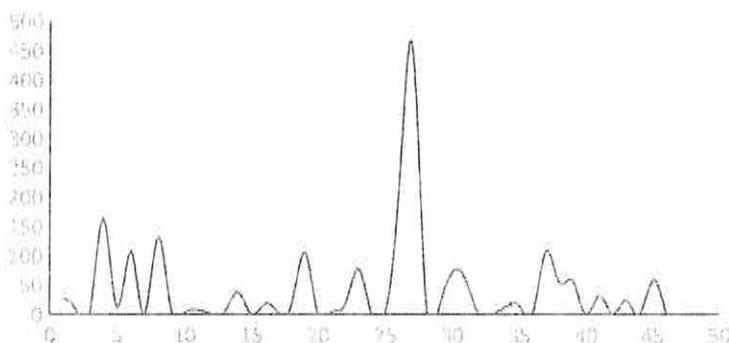
Tali dati suggeriscono una dilatazione nel tempo dell'insorgenza dell'artrite rispetto all'IBD nei pazienti trattati con anti-TNF α prima dell'insorgere dell'artrite; tale ipotesi viene avvalorata dalla rappresentazione in istogrammi delle frequenze. GRAFICO 2,3

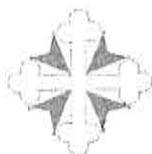


Tuttavia l'applicazione del test di correlazione porta a un valore di 0,488 delineando una correlazione non buona tra i risultati delle due popolazioni in studio; inoltre il χ^2 ottenuto sui dati dei primi 120 mesi è pari a 0,66 a indicare che la differente distribuzione dell'insorgenza di artrite nel tempo tra i due gruppi è una osservazione casuale.

Abbiamo in seguito analizzato l'intervallo di tempo tra la sospensione del biotecnologico e l'insorgenza dell'artrite osservando una media di 42 mesi (DS 79,37).

Il valore di DS lascia intuire una popolazione discretamente concentrata intorno alla media con un indice di Curtosi di 17,27 che porta a una rappresentazione grafica di una curva leptocurtica.





Infine abbiamo valutato la frequenza di presentazione di tre diversi pattern di coinvolgimento articolare nelle due popolazioni di studio.

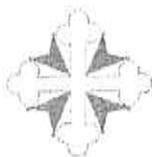
Pattern assiale, Pattern periferico (Orchard I-II), Pattern misto.

I risultati ottenuti mostrano una maggior frequenza del Pattern misto nei pazienti trattati con biotecnologico (39% vs 29%) con una netta maggior frequenza di coinvolgimento assiale nei pazienti non trattati (43% vs 35%); il coinvolgimento periferico poli- o oligoarticolare risulta invece egualmente rappresentato nelle due popolazioni (26% vs 29%). GRAFICO 4,5



In conclusione per quanto i dati a disposizione risentano di una bassa numerosità campionaria possiamo ipotizzare che l'utilizzo dei biotecnologici per il trattamento delle IBD favorisca l'insorgenza di artriti enteropatiche meno delineate clinicamente rispetto alla classificazione finora utilizzata e che, per quanto l'insorgenza del coinvolgimento articolare non venga significativamente posticipato, esso viene spostato a momenti di riacutizzazione intestinale nonostante il blocco della cascata infiammatoria al livello del TNF α .

Queste prime osservazioni potrebbero aprire la strada a studi che prendano in considerazione il grado di attività della malattia articolare alla diagnosi, la risposta ai DMARDs nelle due differenti popolazioni e l'andamento più o meno aggressivo nel tempo dell'artrite enteropatica in base a una inibizione più o meno precoce della cascata infiammatoria.



Per realizzare questa analisi ho utilizzato il software "Stata" per la rielaborazione dati e per la raccolta Excel.

Visto l'ottimo risultato, è in previsione un ampliamento della figura di datamanager che utilizzi le conoscenze statistiche ed informatiche e che si occupi e promuova diverse pubblicazioni, e poster per congressi come SIR ed EULAR.



Momento della pubblicazione del poster alla SIR

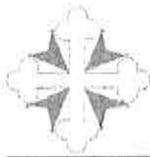
Per la conduzione degli studi, quotidianamente, lo study coordinator comunica telefonicamente con il CEI e i vari monitor degli sponsor.

Ho calcolato che in questi mesi son state necessarie 1800 telefonate e circa 1000 e-mail e la gestione di centinaia di dati clinimetrici. Naturalmente tutto questo flusso di dati ed informazioni, unito alla gestione dei registri, e alla pratica statistica delle pubblicazioni presenti e future che la SSD di Reumatologia si è prefissata di raggiungere e per velocizzare l'arruolamento dei pazienti e l'aggiornamento dei dati. Ha reso necessario che realizzassi, ottimizzando le scarse risorse disponibili, un "cruscotto dei dati" su database Excell.

Attraverso di esso è possibile accedere a tutti i documenti relativi alle sperimentazioni e monitorare lo relativo stato dell'arte.

Con dei semplici collegamenti ipertestuali:

-) puoi accedere agli stati d'avanzamento da inoltrare periodicamente al nostro CEI
-) monitorare rapidamente a che punto dell'organizzazione di processo si trova lo studio interessato



Sede legale: Via Magellano, 1 - 10128 TORINO - Tel. +39 011.508.1111 - www.mauriziano.it - P.I./Cod. Fisc. 09059340019

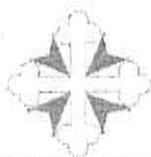
-) accedere automaticamente a tutti i portali di stock farmaco, e-CRF, training
-) accedere a tutti i certificati utili per la partecipazione allo studio in questione
-) Accedere allo screening dei pazienti arruolabili
-) Accedere ad una guida di processo delle sperimentazioni dove all'interno di essa vi sono tutti i documenti necessari per la conduzione degli studi
-) accedere direttamente ai diversi database che riassumono i dati clinimetrici inseriti nei diversi registri
-) individuare il numero dei pazienti arruolati

Naturalmente questo "cruscotto" dovrà sempre essere implementato in base ai nuovi dati e sperimentazioni che si avranno. Ma si è risultato un ottimo strumento di gestione che ha aumentato l'efficienza e l'efficacia della gestione degli studi ma anche della pratica clinica nella real-life.

A	B	C	D	E	F	G	H	I
STUDIO	PROTOCOLLO	TRACCIABILITA'	ARGOMENTO	TIPO	CHI SE NE OCCUPA	RIFERIMENTI	DOVE SI TROVA	SAL
#ADA	(Meroni)		AR-Immunogenicità nTNF	OSS		CHIUSO		10101016cento_onlineReumat
#ASCORE	IM101-243ST (Caporali)		AR-ABA SC	OSS		APERTO		10101016cento_onlineReumat
#AZULUP	D3461C00005_TULIP1		LES attivo+Anifrolumab	SPER (fase 3)		APERTO		10101016cento_onlineReumat
#CAIN SA#CAIN 2310	CAIN457F2310		SA-SECUKINUMAB SC	SPER	MANU	APERTO		10101016cento_onlineReumat
#CAIN P50#CAIN2318	CAIN4572318		P50-SECUKINUMAB SC	SPER	MANU	APERTO		10101016cento_onlineReumat
#COSTI AP (vere fi)	Molinetta		AR- biologici naive	OSS		SOSPESO		
#SPRING								DA FARE
#LIRE								DA FARE
#DUO								DA FARE
#GISEA EARLY								DA FARE
#LORHEN								DA FARE
#EUSTAR					MARTA FABIO	APERTO		
#OUASAP			SA Assiale	OSS	GUIDO	CHIUSO		10101016cento_onlineReumat
#WORK ABILITY RA#WA	(Sirioaglia)		AR-BIO naive	OSS		APERTO		10101016cento_onlineReumat
#TERGIS	M.C. TER 2/SSc	2015-202586-39	SSc e Terquinide o placebo	SPER	MARTA	SOSPESO		SOSPESO NON ESISTE
#EVITA	OM 2009-34		VIT D / ERA	SPER	GUIDO	CHIUSO		10101016cento_onlineReumat
#1203 IC	BI 655064		Nefrite IgGica	SPER (fase II)	GUIDO	APERTO		
#TOZURA	ML28699	2013-201569-17	TCZ S.C.	SPER		CHIUSO		
#ACHILLES	CAIN457F3301	2016-202072-01	ente si-SECUKINUMAB SC	SPER	MANU	APERTO		
#MAXIMISE	CAIN457F3302	2016-2020814-31	AxSpA-SECUKINUMAB SC	SPER	MANU	APERTO		
#ARMONIA	ML28552		AR-BIOa/gDMARDe	OSS		CHIUSO		
#SIRROUND I	CNT0136ARA3303		SIRUKUMAB SC	SPER		CHIUSO		
#ASSIAL	B1801362		SAN	OSS		CHIUSO		
#ADIKW	IM101-151		ABATACEPT in AR	OSS	MARTA	CHIUSO	MAGAZZINO	
#CGPN013A2301	CGPN013A2301	2010-021184-32	FASE3 generico del RITUXIMAB		MARTA	CHIUSO	MAGAZZINO	
#VARE								
#CREDENZIALI								

SAL collegato

Studio collegato. Cliccando si apre la relativa pagina o documento



QUANDO	COSA	LINK	NOTA PRESA VISIONE	IL LINK	LINK	ESCLUSIVO
28/12/16	INVIATA presa visione dell'em sost: 1293.10 Em Prot v 4.0 del 24/11/2016 + parere positivo del sistema informatic		RELATIVA	030.101.0.196w		
01/02/17	11/01/17 delle misure minime di sicurezza arrivato il contratto	030.101.0.196w		030.101.0.196w		
	13/03/17 arrivata la delibera	030.101.0.196w				
	13/03/17 arrivata la delibera DI APPROVAZIONE	030.101.0.196w				
	26/03/17 arrivata IVRS	030.101.0.196w				
	26/03/17 arrivata IVRS	030.101.0.196w				
	26/03/17 arrivata IVRS NOTA OPERATIVA	030.101.0.196w				
	26/03/17 GESTIONE FARMACO arrivata IVRS NOTA OPERATIVA	030.101.0.196w				
	26/03/17 GESTIONE FARMACO arrivata IVRS NOTA OPERATIVA	030.101.0.196w				
	26/03/17 GESTIONE FARMACO arrivata IVRS NOTA OPERATIVA	030.101.0.196w				
	03/04/17 5 0 arrivata RICHIESTA APPROV EM SOST	030.101.0.196w	RELATIVA	04/04/17 030.101.0.196w		
	03/04/17 5 0 arrivata RICHIESTA APPROV EM SOST	030.101.0.196w				
	12/04/17 DOC PER INVIO SAE FORM	030.101.0.196w				
	24/01/17 parere positivo del CEI	030.101.0.196w				

Documenti di gestione sperimentazione

Osservatori di riferimento allo studio

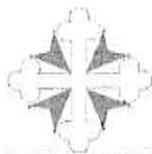
La compilazione di questi registri è stata utile per conoscere i parametri clinimetrici utilizzati nel follow-up dei pazienti reumatologici.

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).

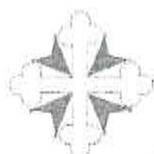
STUDIO MAXIMISE;_MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in Psorlatic Arthritis with SEcukinumab), studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, della durata di 52 settimane per verificare l'efficacia e la sicurezza di Secukinumab 150 mg o 300 mg s.c. in pazienti affetti 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.

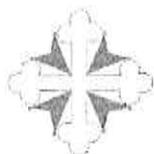
Situazione degli studi attivi, in partenza, ed in avvio:

STUDI ATTIVI	STUDIO	OGGETTO	SCADENZA
	CAIN 2318	Studio di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per dimostrare l'efficacia di secukinumab autoiniettoro a 24 settimane e la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine fino a 3 anni in pazienti con artropatia psoriasica attiva	Ottobre/novembre 2107
	CAIN 2310	Studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per dimostrare l'efficacia a 16 settimane di secukinumab, somministrato sottocute mediante siringhe pre-riempite, e per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine fino a 5 anni in soggetti con spondilite anchilosante attiva	maggio 2018
	1293-10	* Studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo per valutare l'effetto di BI 655064, somministrato come iniezione subcutanea, sulla risposta renale dopo un anno di trattamento in pazienti con nefrite lupica attiva	52 settimane dall'arruolamento. Se ne si arruola uno ad inizio anno 2018 scadenza possibile fine a marzo 2019
	ASCORE	Esperienza a lungo termine con abatacept sottocute nella pratica clinica	Tra un annetto



STUDI IN PARTENZA	STUDIO	OGGETTO	PARTENZA	SCADENZA	
	TRIMET	(Tesi di Guido) Efficacia della terapia steroidea intra-articolare della sinovite di polso nell'Artrite Reumatoide: confronto tra triamcinolone acetato e metilprednisolone acetato. Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco con valutazione ecografica	Dovrebbe partire a fine mese stiamo aspettando che dal CEI arriva la delibera che ufficializzi Chiara Marengo sulle sperimentazioni cliniche. Una volta ufficializzata la posizione, si potranno chiedere le credenziali per poterlo inserire nell'osservazione. Una volta inserito si potrà partire	Novembre 2019	Stiamo compilando appendice 5 finalizzata alla compilazione dell'osservazione
	ACHILLES	Studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, multicentrico di secukinumab sottocute per dimostrare l'efficacia ad 1 anno nel trattamento dell'entese al tendine di Achille nei pazienti adulti affetti da artrite psoriasica attiva (PsA) e spondiloartrite assiale (axSpA) (ACHILLES)	fine ottobre 2017	marzo/aprile 2018	ARRIVATO IL CONTRATTO firmato e consegnato UFF Sperimentazioni
	MAXIMISE	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)	fine ottobre 2017	marzo/aprile 2018	ARRIVATO IL CONTRATTO firmato e consegnato UFF Sperimentazioni
	MERK	Studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, gruppo parallelo, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di abatazumab in soggetti affetti da sclerosi sistemica maligna polmonare interstiziale (SSc-ILD)	Circa aprile 2018	aprile 2023	
	MARTE	STUDIO OSSERVAZIONALE. Metoprolate nell'artrite reumatoide in pazienti Long Term Users	In attesa di delibera il CEI dovrebbe fare la delibera di inizio studio a giorni.	Lo studio si conclude 6 mesi dopo l'attivazione dell'ultimo centro. Credo quindi per l'estate.	

STUDI IN SOTTOMISSIONE AL CEI	STUDIO	OGGETTO	PARTENZA	SCADENZA	
	ADALIMUMAB	STUDIO OSSERVAZIONALE: Adalimumab nel trattamento dell'artrite psoriasica: studio retrospettivo italiano di real-life	ORA	FINE NOVEMBRE 2017 (e solo un file excel da compilare)	Stiamo compilando la CRF
	CAIN3403	STUDIO OSSERVAZIONALE prospettico a lungo termine per raccogliere dati di normale pratica clinica sul mantenimento del trattamento, l'efficacia, la sicurezza, lo schema di trattamento, la qualità della vita e l'efficienza del secukinumab in pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a severa	2018	CIRCA 6 anni	
	TERGIS	Studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di Tergude in aggiunta a terapia sintomatica in soggetti affetti da sclerosi sistemica cutanea diffusa (TERGISS) - Numero di Prot. MC-TER.2/SSc	2018		
STUDI IN ATTESA	STUDIO	OGGETTO	PARTENZA	SCADENZA	
	GSK	Potential Observational Study Opportunity: GlaxoSmithKline (GSK) Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Lomater_CDA			Inviato il materiale CDA alla Dr.ssa Laura Francescali di PDA
	CHRONOS	CHRONOS "Effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis in Italy: an Observational Longitudinal Study of real-life clinical practice."			



Per poter ricoprire questo ruolo ho conseguito il corso ECM BLENDED “La ricerca clinica CONDOTTA IN GOOD CLINICAL PRACTICE, tutti i lunedì dalle 14 alle 18 da maggio al 27 novembre 2017 presso l’Aula Igiene dell’Ospedale Molinette.

Ho seguito il corso da 60 crediti in “stesura del Budget”, dove erano comprese un numero consistenti di ore in budget per processo propedeutiche alla comprensione dei dati e stesura di considerazioni inerenti alla farmacoeconomia.

Ora sto seguendo il corso di alta formazione in “Clinical Study Start UP Associate “ indispensabile per una maggiore conoscenza dell’avvio e il monitoraggio degli studi clinici.

Per ogni studio eseguo anche gli ordini il **monitoraggio e lo smaltimento del materiale di studio come i kit di laboratorio.**

E’ in progetto, un metodo di archiviazione basato su un Qr code attaccato all’armadio e collegato al cruscotto.

Fino ad ora sono state seguite delle prove che hanno dato degli ottimi risultati, successivamente sarà reso efficiente ed operativo. Passando semplicemente il telefono sul codice a barre è così facilmente verificabile la reale condizione dei kit di laboratorio

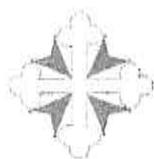
- data di spedizione
- data di scadenza
- eventuali susar relativi ai Kit di laboratorio

sia dal Principal Investigator sia dai monitor. Questo sia per una più chiara comunicazione tra le parti interessate all’efficienza e all’efficacia della conduzione dei trial sia per una più rapida comunicazione tra le parti. Naturalmente i dati scristianizzati dal Qr code saranno collegati al “cruscotto delle Sperimentazioni”.

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.



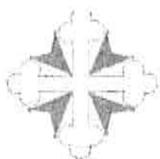
Sede legale: Via Magellano, 1 - 10128 TORINO - Tel. +39 011.508.1111 - www.mauriziano.it - P.I./Cod. Fisc. 09059340019

- ❖ 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).

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.
- ❖ Favorire le pubblicazioni della SSD di Reumatologia
- ❖ Gestione degli Osservatori sui farmaci Biotecnologici

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

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

TORINO, 11/12/2018

Dr. Fabio Dascanio

Dr.ssa Claudia Lomater