



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico

GAETANO PINI

Deliberazione n.

121

Del 28 MAR. 2014

Atti 183/72/200

Oggetto: stipulazione di una convenzione con il Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI) dell'Università degli Studi di Genova per l'esecuzione di un progetto di ricerca clinica multicentrica e non a fini industriali (no-profit), dal titolo: "Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica" (ETICA).

IL DIRETTORE GENERALE

Premesso:

- che il Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (D.I.N.O.G.M.I.) dell'Università degli Studi di Genova e l'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano hanno un comune interesse ad approfondire studi e ricerche nel campo della Reumatologia pediatrica ed in particolare per quanto riguarda i bambini affetti da artrite idiopatica giovanile trattati con farmaci biologici;
- che siffatti studi e ricerche vengono eseguiti a puri fini scientifici, avendo come obiettivo primario quello di migliorare, attraverso la ricerca clinica, le strategie assistenziali e terapeutiche;
- che il progetto di ricerca in oggetto riveste tali caratteristiche, in quanto finalizzato al miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, ai sensi del D.M. 17 dicembre 2004, riguardante la ricerca clinica no-profit;

considerato che, nell'ambito delle iniziative e finalità sopra descritte, il D.I.N.O.G.M.I. dell'Università degli Studi di Genova intende promuovere, in qualità di centro coordinatore, il progetto di ricerca in oggetto presso centri clinici in possesso delle necessarie competenze tecniche e scientifiche nel campo della ricerca clinica sull'uso dei farmaci biologici, affidandone l'esecuzione e il coordinamento, in qualità responsabile scientifico del progetto stesso presso il suddetto centro, al Prof. Angelo Ravelli, Professore associato dell'Università degli Studi di Genova, in regime di convenzione presso l'U.O. di Pediatria II - Reumatologia dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) "Giannina Gaslini" di Genova;

visto che il sopracitato D.I.N.O.G.M.I. intende estendere anche a questa Azienda Ospedaliera la partecipazione al suddetto progetto di ricerca clinica, affidando la responsabilità della sua esecuzione alla Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della Struttura Semplice



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico

GAETANO PINI

Deliberazione n.	121	Del 28 MAR. 2014	Atti 183/72/200
------------------	-----	------------------	-----------------

Dipartimentale di Reumatologia dell'Età evolutiva di questa Azienda Ospedaliera;

appurato che il summenzionato D.I.N.O.G.M.I. ha provveduto a stipulare un apposito contratto con la Società Pfizer Italia S.r.l. di Latina, al fine di garantire un supporto economico per la realizzazione del progetto di ricerca clinica in oggetto, con il quale ha inteso, tra l'altro, disciplinare l'erogazione di fondi da destinare al finanziamento del progetto stesso anche presso tutti gli altri centri clinici partecipanti a tale progetto;

constatato che, a tal fine, il sopradetto D.I.N.O.G.M.I. ha proposto al Direttore Generale di questa Azienda Ospedaliera di stipulare un'apposita convenzione, secondo il testo allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale;

preso atto che, per la realizzazione del progetto di ricerca clinica in oggetto, il sopraindicato D.I.N.O.G.M.I. si impegna a corrispondere a questa Azienda Ospedaliera gli importi indicati nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;

precisato che il Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età evolutiva di questa Azienda Ospedaliera, ha accettato l'incarico di responsabile dell'esecuzione del progetto di ricerca clinica in oggetto mediante sottoscrizione del medesimo testo di convenzione sopraccitato;

visti i pareri favorevoli espressi, per quanto di rispettiva competenza, dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario, ai sensi degli artt. 3 e 3 bis del d.lgs. 502/92 s.m.i.;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

- 1) **di stipulare** un'apposita convenzione - secondo il testo allegato al presente provvedimento, di cui costituisce parte integrante e sostanziale - con il Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (D.I.N.O.G.M.I.) dell'Università degli Studi di Genova per l'instaurazione di un rapporto di collaborazione scientifica finalizzato alla realizzazione del progetto di ricerca clinica in oggetto;
- 2) **di precisare** che tale progetto di ricerca verrà svolto presso la Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età evolutiva di questa



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico

GAETANO PINI

Deliberazione n.	121	Del 28 MAR. 2014	Atti 183/72/200
------------------	-----	------------------	-----------------

Azienda Ospedaliera, sotto la responsabilità della Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile di tale Struttura;

- 3) **di prendere atto** che, per la realizzazione del progetto di ricerca clinica in oggetto, il sopraindicato D.I.N.O.G.M.I. si impegna a corrispondere a questa Azienda Ospedaliera gli importi indicati nel testo di convenzione allegato al presente provvedimento;
- 4) **di prevedere** che gli introiti derivanti dal presente provvedimento saranno contabilizzati nel bilancio preventivo economico, per gli esercizi di competenza, di questa Azienda Ospedaliera;
- 5) **di dare atto** che il presente provvedimento non comporta oneri a carico di questa Azienda Ospedaliera;
- 6) **di dichiarare** il presente provvedimento non soggetto a controllo preventivo ai sensi dell'art. 18, comma 7, della L.R. n. 33/2009;
- 7) **di disporre** la pubblicazione della presente deliberazione, dando atto che la stessa è immediatamente esecutiva ai sensi dell'art. 18, comma 9, della L.R. n. 33/2009.

IL DIRETTORE GENERALE
(dott. Amedeo Tropicano)

CON I PARERI FAVOREVOLI DI COMPETENZA DEL
DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(dott. Renato Malaguti)

DIRETTORE SANITARIO
(dott. Nunzio A. Buccino)

S.S.I. Direzione Medica di Presidio

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento.
Responsabile del procedimento e pratica trattata da: dott. Gianluigi Alemani

Alemani Gianluigi



Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico

GAETANO PINI

Deliberazione n.	121	Del 28 MAR. 2014	Atti 183/72/200
------------------	-----	------------------	-----------------

RELAZIONE DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione é pubblicata all'Albo Pretorio online di questa Azienda Ospedaliera, per rimanervi affissa per quindici giorni consecutivi.

Milano, li 28 MAR. 2014

S.C. AFFARI GENERALI E LEGALI
L'ASSISTENTE AMMINISTRATIVO
(Maria Cianchella)

www.AlboPretorioonline.it

L'atto si compone di n. 11 (undici) pagine, di cui n. 7 (sette) pagine di allegati parte integrante.

CONVENZIONE

TRA

il Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI) dell'Università degli Studi di Genova, Codice Fiscale e Partita IVA n. 00754150100, rappresentato dal Direttore del Dipartimento, Prof. Giovanni Luigi Mancardi, domiciliato per la carica in Largo Paolo Daneo, 3 - 16132 Genova (di seguito denominato "Centro coordinatore")

E

l'Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, con sede legale in Piazza Cardinal Ferrari, 1 - 20122 Milano, Codice Fiscale n. 80064670153 e Partita I.V.A. n. 00903310159, legalmente rappresentata dal Direttore Generale, Dott. Amedeo Salvatore Tropiano, domiciliato per la carica in Piazza Cardinal Ferrari, 1 - 20122 Milano (di seguito denominata "Centro partecipante").

Premesso

- che il Centro coordinatore ha stipulato, in data 26 novembre 2012, con la Società Pfizer Italia S.r.l. - con sede legale e domicilio fiscale in Latina, Via Isonzo, 71, Partita IVA n. 01781570591 - un contratto per lo svolgimento e il finanziamento di un progetto di ricerca clinica multicentrica, non a fini industriali (no-profit), dal titolo: *"Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica"* (ETICA);
- che tale progetto è stato approvato, sia dal Comitato Etico del Centro coordinatore (Comitato Etico dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova), in data 20 novembre 2012, che dal Comitato Etico del Centro partecipante, in data 26 marzo 2013.

Si conviene e si stipula quanto segue:

Articolo 1

Con la presente convenzione il Centro coordinatore conferisce al Centro partecipante l'incarico di svolgere il progetto di ricerca clinica multicentrica, non a fini industriali (no-profit), dal titolo: *"Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica"* (ETICA);

Articolo 2

Il Centro partecipante si impegna al raggiungimento degli obiettivi indicati nel progetto di ricerca utilizzando la propria struttura organizzativa, con modalità che garantiscano la completa indipendenza dell'attività di ricerca da interessi commerciali.

Gli obiettivi e i metodi dell'attività di ricerca che il Centro partecipante dovrà seguire sono indicati nella *Sinossi del Progetto - Allegato A*, che costituisce parte integrante della presente convenzione.

Articolo 3

La responsabilità scientifica del progetto di ricerca presso il Centro partecipante sarà affidata alla Dott.ssa Valeria Gerloni, Dirigente Medico responsabile della Struttura Semplice Dipartimentale di Reumatologia dell'Età Evolutiva, afferente al Dipartimento di Reumatologia di tale Centro, la quale curerà i rapporti con il Responsabile Scientifico del progetto stesso presso il Centro coordinatore, Prof. Angelo Ravelli, Professore associato dell'Università degli Studi di Genova, in regime di convenzione presso l'U.O. di Pediatria II - Reumatologia dell'IRCCS Istituto G. Gaslini di Genova.

Articolo 4

Per lo svolgimento del sopracitato progetto di ricerca clinica, il Centro coordinatore corrisponderà al Centro partecipante, alla conclusione di tale progetto e a seguito del ricevimento dei dati relativi ad almeno l'80% dei pazienti censiti presso il Centro stesso, la somma corrispondente al compenso assegnato per il totale dei pazienti arruolati, mediante bonifico bancario e dietro presentazione di regolare fattura, entro 30 giorni dal ricevimento della stessa.

Le fatture dovranno essere intestate ed indirizzate a: Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI) dell'Università degli Studi di Genova, Largo Paolo Daneo, 3 - 16132 Genova - C.F. e P. IVA n. 00754150100.

I versamenti verranno effettuati, mediante bonifico bancario, sul C/C n. 009134230351, intestato a: Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, presso Tesoreria Banca Intesa Sanpaolo S.p.A., Cod. ABI: 03069, cod. CAB: 09454, cod. CIN: E, cod. IBAN: IT36E0306909454009134230351, cod. BIC/SWIFT: BCITIT33XXX.

Il compenso per ciascun paziente arruolato sarà determinato sulla base della tipologia del paziente, secondo i seguenti parametri:

- 1) € 110 + IVA (paziente in trattamento con etanercept che riceve la valutazione retrospettiva e trasversale);
- 2) € 40 + IVA (paziente che ha sospeso etanercept o che è stato perso al follow-up in corso di trattamento con etanercept, che riceve soltanto la valutazione retrospettiva).

Articolo 5

Il Centro partecipante si rende garante che il personale designato allo svolgimento della ricerca mantenga, nei confronti di qualsiasi persona non autorizzata, la riservatezza per quanto attiene a informazioni, cognizioni e documenti riservati dei quali possa venire a conoscenza nell'ambito della presente convenzione.

Articolo 6

La presente convenzione entrerà in vigore alla data della sua completa sottoscrizione e cesserà di avere efficacia alla conclusione del progetto di ricerca di cui trattasi, che dovrà essere completato entro il 31 ottobre 2014, fatte salve eventuali ulteriori incombenze pendenti e salvo proroga o anticipato scioglimento per mutuo consenso delle Parti.

Articolo 7

Ogni eventuale modifica della presente convenzione dovrà essere concordata tra le Parti e formalizzata per iscritto.

Articolo 8

La presente convenzione, è soggetta, ai sensi dell'art. 5 del D.P.R. 26/4/86 n. 131, a registrazione fiscale in caso d'uso, con applicazione dell'imposta di registro in misura fissa, ai sensi dell'art. 40 del precitato D.P.R.

Le spese di registrazione saranno a carico di chi la richiede, mentre quelle di bollo sono solidalmente a carico di entrambe le parti contrattuali.

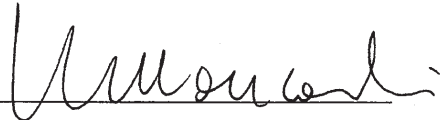
Articolo 9

Tutte le eventuali controversie relative all'interpretazione e/o all'esecuzione della presente convenzione, che non si potessero definire in via amministrativa, saranno devolute alla cognizione del giudice competente del Foro di Genova.

Letto, confermato e sottoscritto.

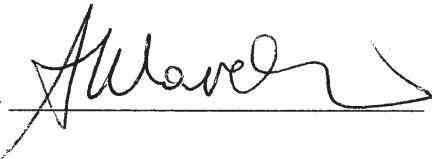
Per il Centro coordinatore:

Il Direttore di Dipartimento
Prof. Giovanni Luigi Mancardi

Firma 

Genova, 21/01/2014

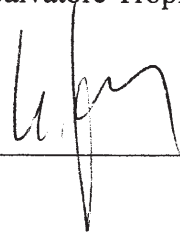
Il Responsabile scientifico
Prof. Angelo Ravelli

Firma 

Genova, 9/12/2013


Per il Centro partecipante:

Il Direttore Generale
Dott. Amedeo Salvatore Tropiano

Firma 

Milano, 28 MAR. 2014

Il Responsabile scientifico
Dott.ssa Valeria Gerloni

Firma 

Milano, 28-1-2014

SINOSSI DEL PROGETTO

Titolo del progetto

Valutazione dell'evoluzione clinica dei bambini con artrite idiopatica giovanile trattati con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica

Titolo in inglese

A study of outcome of ETanercept therapy in Italian Children with Arthritis (ETICA study)

Responsabile del progetto

Angelo Ravelli (Università di Genova e Istituto Giannina Gaslini, Genova)

Introduzione e razionale dello studio

I risultati favorevoli ottenuti con l'impiego dei farmaci biologici nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) hanno accresciuto le aspettative circa i risultati del trattamento, al punto che oggi i reumatologi pediatri che curano i bambini con questa malattia si pongono sempre come obiettivo il raggiungimento dello stato di remissione o, quantomeno, di un livello minimo di attività di malattia. L'identificazione di questi stati è facilitata dalla recente messa a punto di criteri standardizzati per la definizione della remissione clinica e dell'attività minima di malattia nell'AIG (1,2). E' stato, tuttavia, obiettato che i criteri di remissione clinica e dell'attività minima di malattia nell'AIG non tengano conto a sufficienza della percezione del genitore e del bambino circa l'evoluzione della malattia e del risultato della terapia. Il tentativo di superare questo limite ha portato allo sviluppo della definizione del concetto di "stato di malattia accettabile per il genitore e per il bambino" (3,4).

Recentemente, gli strumenti di misurazione degli stati di remissione clinica, attività di malattia e stato di malattia accettabile per il genitore e per il bambino sono stati arricchiti attraverso la definizione dei livelli soglia del nuovo indice composito di attività di malattia per l'AIG, il Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), che identificano i medesimi stati (5). E' stato suggerito che il raggiungimento degli stati di malattia sopra citati costituisca un *endpoint* importante negli studi terapeutici e debba, pertanto, essere inserito in tutti i trial clinici eseguiti nell'AIG. E' stato, inoltre, ipotizzato che il raggiungimento di uno stato soddisfacente di attività di malattia, misurato in termini assoluti attraverso le stesse misure cliniche, sia più importante, ai fini del raggiungimento di un *outcome* a lungo termine soddisfacente, del semplice miglioramento percentuale dei parametri clinici determinato attraverso l'applicazione dei criteri di risposta *ACR Pediatric* (6).

Ad oggi, tuttavia, soltanto pochi trial clinici hanno incluso la valutazione della risposta terapeutica attraverso la valutazione dello stato assoluto di malattia (remissione clinica, etc.) al termine del trattamento. L'etanercept è il farmaco biologico più utilizzato nei bambini con AIG. Numerosi studi hanno riportato i risultati del trattamento con questo farmaco in casistiche di AIG (7, 8, 9, 10, 11, 12). Tuttavia, la maggior parte di questi studi sono stati condotti in maniera retrospettiva e sono, quindi, affetti dai limiti intrinseci a questo tipo di analisi (mancanza di informazioni, errori nella registrazione dei dati, etc.). Inoltre, l'efficacia terapeutica è stata raramente valutata attraverso l'applicazione di misure cliniche standardizzate.

Obiettivi dello studio

Lo studio ha l'obiettivo primario di valutare la percentuale di bambini italiani affetti da artrite idiopatica giovanile in trattamento, pregresso o ancora in corso, con il farmaco biologico etanercept, che sono stati in grado di raggiungere gli stati di malattia inattiva, remissione clinica con o senza trattamento, attività minima di malattia e stato di malattia accettabile per il genitore e per il bambino nei bambini con AIG trattati con il farmaco biologico etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica.

Obiettivi secondari sono: l'identificazione di parametri "predittori" del raggiungimento di uno stato di malattia inattiva e la valutazione della frequenza e delle caratteristiche degli effetti collaterali correlati al farmaco etanercept.

In generale, lo studio ha lo scopo di fornire informazioni importanti sull'efficacia dell'etanercept nei bambini con AIG, consentendo di stabilire la percentuale di pazienti nei quali il farmaco è in grado di indurre uno stato di remissione o attività minima di malattia o uno stato di malattia accettabile per il genitore e il bambino. A differenza degli studi effettuati in passato, l'*outcome* terapeutico verrà validato attraverso una valutazione clinica trasversale e definito attraverso l'applicazione di misure quantitative standardizzate. Queste procedure consentiranno di ottenere dati clinici di elevata qualità e precisione. Poiché è presumibile che il numero complessivo di bambini con AIG attualmente in trattamento con etanercept presso i centri italiani di reumatologia pediatrica sia superiore a 1000, la casistica inclusa nello studio sarà tra le più ampie descritte in letteratura.

Outcomes/endpoints

Gli *endpoints* primari dello studio sono i seguenti: 1) percentuale di bambini attualmente in terapia con etanercept che hanno raggiunto i seguenti stati, definiti in base a criteri standardizzati: malattia inattiva, remissione clinica in corso di terapia, attività minima di malattia e stato di malattia accettabile per il genitore e per il bambino; 2) tempo impiegato per raggiungere lo stato di malattia inattiva dopo l'introduzione dell'etanercept; 3) livello di disabilità, qualità di vita e danno correlato alla malattia al termine del trattamento con etanercept; 4) motivazioni che hanno condotto alla sospensione del trattamento in bambini che hanno interrotto etanercept prima dell'inizio dello studio; 5) frequenza del raggiungimento della remissione clinica senza terapia; 6) prevalenza e caratteristiche degli effetti collaterali in tutti i

pazienti trattati con etanercept nel periodo dello studio; 6) identificazione di fattori predittivi associati con il raggiungimento di malattia inattiva tramite analisi univariata e multivariata.

Disegno dello studio

Lo studio è osservazionale, multicentrico, non randomizzato, retrospettivo e trasversale; la popolazione dello studio comprende tutti i bambini con diagnosi di AIG seguiti presso i Centri italiani di reumatologia pediatrica cui, a partire da gennaio 2000, è stato prescritto il farmaco biologico etanercept. Verranno inclusi nello studio sia i pazienti che stanno ancora ricevendo l'etanercept al momento dell'inizio dello studio, sia i pazienti cui il farmaco è stato precedentemente sospeso, per qualunque ragione. I pazienti in trattamento con etanercept da almeno sei mesi verranno sottoposti a valutazione clinica trasversale e all'analisi retrospettiva dei dati clinici, mentre i pazienti che hanno sospeso il farmaco riceveranno soltanto la valutazione retrospettiva.

Popolazione dello studio

Tutti gli sperimentatori dei centri partecipanti allo studio saranno preventivamente tenuti ad effettuare un censimento di tutti i bambini affetti da AIG cui è stato prescritto etanercept a partire da gennaio 2000. I pazienti inclusi nel censimento verranno quindi classificati nei seguenti 2 gruppi, a seconda che siano ancora in terapia con etanercept oppure che lo abbiano interrotto per qualsiasi ragione.

Gruppo 1 = pazienti ancora in terapia con etanercept; Gruppo 2 = pazienti che hanno interrotto etanercept. Per i pazienti appartenenti al Gruppo 1, verrà chiesto allo sperimentatore di effettuare sia un'analisi retrospettiva sia un'analisi prospettica. Per i pazienti del Gruppo 2, verrà chiesto allo sperimentatore di effettuare una valutazione retrospettiva e di registrare le ragioni di sospensione di etanercept.

La registrazione dei dati verrà effettuata tramite compilazione di una scheda raccolta dati preparata dal centro coordinatore.

Criteri di inclusione/esclusione

Criteri di inclusione Tutti i bambini con una diagnosi di AIG effettuata in base a criteri ILAR cui è stato prescritto etanercept in ogni centro partecipante allo studio a partire da gennaio 2000 saranno inclusi nello studio. I bambini che non sono più in terapia con etanercept saranno inclusi solo nell'analisi retrospettiva, mentre pazienti ancora in terapia con etanercept saranno inclusi sia nell'analisi retrospettiva sia nell'analisi prospettica.

Criteri di esclusione 1) bambini i cui genitori (o rappresentanti legali) rifiutino la partecipazione allo studio. 2) bambini affetti da altra malattia cronica concomitante.

Caratteristiche del farmaco in studio

Farmaco in studio: etanercept.

Prodotti in commercio: Enbrel pediatrico fiale da 25 mg/ml per uso sottocutaneo; Enbrel fiale da 50 mg/ml per uso sottocutaneo; Enbrel Myclick fiale preriempite per uso sottocutaneo 50 mg/ml.

Schema posologico: 0.8 mg/kg suddivisi in una o in due dosi settimanali. Dose massima per lo studio in oggetto: 50 mg/settimana.

Valutazioni cliniche

Tutti i bambini affetti da AIG attualmente in trattamento con etanercept (Gruppo 1) riceveranno, nell'ambito della visita di controllo longitudinale effettuata presso il loro centro di riferimento, la valutazione di tutte le principali misure cliniche basate sul giudizio del medico, del genitore e del bambino e, ove clinicamente indicato, la determinazione degli indici bio-umoral di flogosi (VES, PCR). Le valutazioni cliniche comprenderanno: esame articolare dettagliato da parte del medico, con conta delle articolazioni con tumefazione, dolore e limitazione funzionale, e delle articolazioni attive, e valutazione dell'attività generale di malattia tramite scala analogico-visiva (0-10 cm); valutazione della presenza di danno articolare o extra-articolare tramite il Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) (13); compilazione da parte del genitore e del bambino, quest'ultimo se di età superiore a 7-8 anni, del questionario multidimensionale per l'AIG, il Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) (14); questo questionario include tutte le più importanti misure cliniche riportate dal paziente e dal genitore, tra cui disabilità, la qualità di vita, benessere generale, qualità di vita, dolore, livello di attività di malattia, valutazione dello stato e del decorso di malattia, rigidità mattutina, effetti collaterali del farmaco, compliance terapeutica, difficoltà scolastiche, e soddisfazione del paziente/genitore rispetto allo stato attuale di malattia.

Verranno inoltre registrate informazioni dettagliate inerenti il farmaco in studio e le terapie concomitanti: data di inizio del trattamento con etanercept, dosaggio iniziale e finale (cioè in corso al momento della valutazione o al momento dell'eventuale sospensione), terapie concomitanti al momento in cui è stato avviato il trattamento e eventuali altre terapie introdotte durante il trattamento (terapie di secondo livello, corticosteroidi sistemici, infiltrazioni intraarticolari); terapie concomitanti al momento della visita trasversale.

In tutti i pazienti verrà, inoltre, effettuata una raccolta dei dati retrospettivi inerenti alle caratteristiche generali della malattia e ai pregressi trattamenti. Verranno anche registrati gli eventuali effetti collaterali osservati durante il trattamento con etanercept, con uno spazio dedicato a quelli più frequentemente osservati e uno spazio a compilazione libera per la descrizione di eventuali altri eventi avversi/effetti collaterali.

Per ottenere informazioni anche sui pazienti trattati in passato con etanercept (Gruppo 2), verrà richiesto ai Centri partecipanti allo studio di identificare tutti i pazienti cui è stato prescritto etanercept dopo il 1 gennaio 2000 e di registrare, per i pazienti che hanno sospeso il farmaco prima dell'inizio del presente studio, i motivi della sospensione (remissione, inefficacia, effetti collaterali, etc.) e gli eventuali effetti collaterali osservati durante il trattamento. Questi

dati consentiranno di valutare la rappresentatività del campione di pazienti attualmente in trattamento in rapporto al numero totale di pazienti trattati presso il centro nell'arco degli ultimi 13 anni.

La registrazione di tutti i parametri sopracitati verrà eseguita, sia per il Gruppo 1 sia per il Gruppo 2, tramite compilazione di una apposita scheda raccolta dati completa di tutte le informazioni elencate nei precedenti paragrafi.

Tutti le valutazioni retrospettive e prospettiche verranno effettuate previo ottenimento di un consenso informato per la partecipazione allo studio, che verrà sottoposto a tutti i genitori dei bambini, e ai bambini stessi se di età superiore a 7-8 anni.

Analisi dei dati e metodi statistici

Attraverso l'analisi dei suddetti parametri verrà valutata la percentuale di pazienti che soddisfano i criteri per la remissione clinica, l'attività minima di malattia e lo stato di malattia accettabile per il genitore e per il bambino. Verrà inoltre stabilita la percentuale di bambini che presentano segni di danno articolare ed extra-articolare e la severità e localizzazione del danno.

Le statistiche descrittive saranno riportate come mediane e come intervalli interquartili per le variabili continue e come frequenze assolute e percentuali per le variabili categoriche. I confronti delle caratteristiche di malattia tra pazienti che hanno raggiunto o non hanno raggiunto lo stato di malattia inattiva sarà effettuato tramite test U di Mann-Whitney nel caso si tratti di dati quantitativi e tramite il test del chi quadrato, o il test esatto di Fischer, se appropriato, in caso di dati categorici. Per ricercare i predittori del raggiungimento di malattia inattiva, sarà effettuata un'analisi di regressione logistica multipla comprendente le variabili che hanno mostrato risultati significativi nei test univariati ($p < 0.05$) o che saranno considerate a priori essere di fondamentale importanza per lo studio, e verrà considerata come variabile di outcome il raggiungimento di malattia inattiva. Prima di applicare le procedure di regressione logistica, alcune variabili continue saranno dicotomizzate in variabili binarie tramite analisi delle curve ROC. L'effetto sarà espresso in termini di odd ratio (OR) e saranno calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (CI); la significatività statistica sarà testata tramite likelihood-ratio test (LR test). Il pacchetto statistico utilizzato sarà Statistica (version 8.0, StatSoft Corp., Tulsa, OK) per le analisi uni variate e lo Stata release 11 (Stata Corporation, Texas, USA) per le analisi multivariate.

Caratteristiche organizzative

Il target di arruolamento è rappresentato da tutti i bambini italiani, affetti da AIG cui è stato prescritto etanercept a partire da gennaio 2000 in 23 centri italiani di reumatologia pediatrica. La stima dei pazienti cui è stato prescritto il farmaco a partire da questa data e fino ad oggi è di circa 1000 bambini. Di questi pazienti, si stima che circa 600-700 siano al momento attuale ancora in terapia.

Il responsabile dello studio ha ottenuto il consenso alla partecipazione allo studio da parte di tutti i direttori dei principali Centri italiani di reumatologia pediatrica, di seguito elencati.

- Maria Alessio (Università Federico II, Napoli)
- Patrizia Barone (Clinica Pediatrica, Catania)
- Luciana Breda (Clinica Pediatrica, Chieti)
- Marco Cattalini (Clinica Pediatrica, Brescia)
- Rolando Cimaz (Ospedale Meyer, Firenze)
- Adele Civino (Ospedale Panico, Tricase)
- Rita Consolini (Clinica Pediatrica, Pisa)
- Giovanni Conti (Clinica Pediatrica, Messina)
- Fabrizia Corona (Clinica Pediatrica De Marchi, Milano)
- Elisabetta Cortis (Divisione di Pediatria, Orvieto)
- Gianfranco D'Angelo (Clinica Pediatrica, Ancona)
- Fabrizio De Benedetti (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma)
- Romina Gallizzi (Clinica Pediatrica, Messina)
- Valeria Gerloni (Istituto Ortopedico G. Pini, Milano)
- Mauro Jorini (Ospedale Salesi, Ancona)
- Francesco La Torre (Ospedale Perrino, Brindisi)
- Loredana Lepore (Istituto Burlo Garofalo, Trieste)
- Maria Cristina Maggio (Clinica Pediatrica, Palermo)
- Silvana Martino (Clinica Pediatrica, Torino)
- Angela Miniaci (Clinica Pediatrica, Bologna)
- Alma Olivieri (Pediatria, Napoli)
- Rosanna Podda (Clinica Pediatrica, Cagliari)
- Donato Rigante (Policlinico Gemelli, Roma)

Il ruolo del centro coordinatore, oltre alla raccolta dei dati dei propri pazienti, sarà quello di inoltrare a tutti i centri partecipanti la scheda raccolta dati e il modello di consenso informato per il genitore/paziente, di monitorare a intervalli periodici, tramite contatto telefonico o e-mail, il numero di pazienti arruolati da ciascun centro verificando eventuali problematiche insorte durante lo studio, e di raccogliere, al termine dello studio, tutte le schede raccolte dati compilate. Al centro coordinatore spetterà inoltre la compilazione di un database elettronico per l'analisi dei dati, l'elaborazione statistica e la pubblicazione dei risultati dello studio in un lavoro scientifico.

Durata dello studio e presentazione dei risultati

La durata prevista dello studio è di due anni (inizio dello studio: gennaio 2013; fine dello studio: dicembre 2014).

I risultati dello studio saranno presentati nel corso dei principali incontri di Reumatologia Pediatrica nazionali ed internazionali. Inoltre, essi saranno pubblicati in un lavoro in una delle principali riviste di reumatologia pediatrica.

Good clinical practice

Lo studio verrà condotto seguendo i principi della good clinical practice. Poiché tutte le procedure dello studio sono parte integrante delle valutazioni cliniche eseguite nella pratica quotidiana, non è ipotizzabile che i pazienti corrano rischi specifici, al di là di quelli legati alla somministrazione del farmaco (per altro decisa indipendentemente dallo studio in oggetto). Non è pertanto previsto alcun monitoraggio di parametri di rischio.

Aspetti etici

Verrà richiesto un consenso informato e firmato all'esecuzione delle procedure cliniche e all'utilizzo dei dati raccolti a tutti i genitori dei pazienti inclusi nello studio e ai bambini stessi, se considerati di maturità sufficiente a fornire un consenso informato.

Bibliografia

1. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:929-36.
2. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-62.
3. Ravelli A, Martini A. Remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (Suppl. 43): S-105-S110.
4. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1260-3.
5. Ruperto N, Giannini EH, Pistorio A, Brunner HI, Martini A, Lovell DJ. Is it time to move to active comparator trials in juvenile idiopathic arthritis? A review of current study designs. *Arthritis Rheum* 2010;62:3131-9.
6. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Falcone A, Lombardini G, Bandeira M, et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:628-34.
7. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction of long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-22.
8. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon ad, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
9. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1120-7.
10. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011 Dec 19. doi: 10.1002/art.34343. [Epub ahead of print]
11. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342 :763-9
12. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1044-49.
13. Simonini G, Giani T, Stagi S, et al. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 777-80.
14. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:688-92.
15. Papsdorf V, Horneff G. Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2011;50:214-21.
16. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, ten Cate R, Hoppenreijs EP, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2011;306:2340-7.
17. Filocamo G, Consolaro A, Schiappapietra B, Ruperto N, Pistorio A, Solari N, et al. Evaluation of the parent and child acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:856-63.
18. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012 Jan 9. doi: 10.1002/art.34373. [Epub ahead of print]
19. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2092-102.

www.AlboPretorionline.it 28/03/14