

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 549 DEL 31/03/2023

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott. EDDI FREZZA

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALLA CONDUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT " REGISTRO DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI PER LA CURA DELL'ASMA GRAVE E PATOLOGIE ASSOCIATE" - PROTOCOLLO RINOVA

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2023 Numero Proposta: 570/23

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: il Direttore f.to Cristiano Galizian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31.03.2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23.12.2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell'Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l'applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l'istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “da professionalità multidisciplinari appartenenti all'ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l'attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

in data 01/02/2023, ns. prot. 8749, il Prof. Gianenrico Senna - Direttore dell'U.O.C. di Allergologia e Asma Center dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Verona ha chiesto a questa Azienda di partecipare alla sperimentazione clinica dal titolo “*Registro dei pazienti in trattamento con farmaci biologici per la cura dell'asma grave e patologie associate – Protocollo RINOV*A”:

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	Autorizzazione alla conduzione dello studio clinico no-profit “ <i>Registro dei pazienti in trattamento con farmaci biologici per la cura dell'asma grave e patologie associate</i> ” – <i>Protocollo RINOV</i> A
Codice Protocollo	RINOV
Strutture interessate	U.O.C. Pneumologia P.O. Bassano
Sperimentatore Principale	dr. Gelindo Cappellato – Direttore dell'U.O.C. di Pneumologia del P.O. Bassano
Co sperimentatori	dr.ssa Elena De Zorzi, dr. Bernd Ulrich Honisch , dr.ssa Cinzia Pamela Zanon e dr.ssa Marta

	Zuffellato
Promotore e Centro Coordinatore	Azienda Ospedaliera Università degli studi di Verona - Prof. Gianenrico Senna - Direttore dell'U.O.C. di Allergologia e Asma Center

- è stato individuato, quale Responsabile dello studio presso questa Azienda, il dr. Gelindo Cappellato – Dirigente medico - Direttore dell'U.O.C. di Pneumologia del P.O. di Bassano;
- in data 30/01/2023, ns prot. 8606 del 31/01/2023, il dr. Gelindo Cappellato ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio.

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, nella sua composizione prevista dalla deliberazione n. 1684 del 09/09/2022, in data 31/01/2023 ha attestato - considerata la regolarità della documentazione presentata dallo sperimentatore - la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 14/03/2023, ns. prot. 25268 del 22/03/2023, ha espresso parere favorevole all'unanimità alla conduzione dello studio;
- trattasi di uno studio no-profit, registro osservazionale multicentrico a carattere retrospettivo e prospettico, con coinvolgimento di pazienti in trattamento con farmaci biologici specifici per l'asma grave;
- l'obiettivo principale dello studio RINOVA (Rete Interdisciplinare per l'Organizzazione in Veneto della Gestione dell'Asma severa e patologie associate), è di valutare l'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con asma grave, mentre gli obiettivi secondari analizzano l'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con comorbidità e patologie associate all'asma grave e la sicurezza sul lungo termine dei farmaci biologici;
- lo studio prevede il coinvolgimento di n. 13 Centri di Allergologia e Pneumologia del Triveneto di riferimento per il trattamento dell'asma grave appartenenti all'area del Nord Est;
- lo studio avrà inizio ad aprile 2023 e avrà una durata totale di 21anni per un totale di 30 pazienti;
- i dati verranno raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti affetti da asma grave - periodo di riferimento: gennaio 2015 – dicembre 2025. Verranno inoltre inclusi i dati derivanti dalle visite dei pazienti effettuate presso le UU.OO.CC. di Allergologia e Asma Center selezionati per lo studio, assieme ai dati derivanti da analisi di laboratorio effettuate secondo la corrente pratica clinica.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo studio clinico no-profit dal titolo *“Registro dei pazienti in trattamento con farmaci biologici per la cura dell'asma grave e patologie associate” – Protocollo RINOVA* presso l'U.O.C di Pneumologia del P.O. Bassano sotto la Responsabilità del dr. Gelindo Cappellato, Direttore della struttura citata

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;

- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 14/03/2023 ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico *“Registro dei pazienti in trattamento con farmaci biologici per la cura dell’asma grave e patologie associate” – Protocollo RINOVA* la cui documentazione è conservata agli atti della Segreteria del NRC;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento del predetto studio no-profit presso questa Azienda, sotto la diretta Responsabilità del dr. Gelindo Cappellato, Direttore dell’U.O.C. di Pneumologia del P.O. Bassano, in collaborazione con i seguenti medici: Elena De Zorzi, Bernd Ulrich Honisch, Cinzia Pamela Zanon, e Zuffellato Marta – in servizio presso la struttura citata;
3. di dare atto che il dr. Gelindo Cappellato e i C-sperimentatori sopra elencati sono autorizzati a svolgere l’attività di cui sopra durante l’attività istituzionale;
4. di dare atto che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio, dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP) che allegato alla presente deliberazione ne costituiscono parte integrante e sostanziale;
5. di dare atto che ai sensi dell’art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull’andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l’interruzione anticipata di uno studio, con l’indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti;
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se previsto;
6. di dare atto che dall’esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all’Azienda ULSS7 Pedemontana;
7. il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell’art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all’albo del sito istituzionale dell’Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

Codice Protocollo: RINOVA

Versione 1

Data 15/11/2022

TITOLO DELLO STUDIO

Registro dei pazienti in trattamento con farmaci biologici per la cura dell'asma grave e patologie associate

CODICE: RINOVA

PROMOTORE

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona – U.O.C. Allergologia e Asma Center

Sperimentatore principale

Prof. Gianenrico Senna - U.O.C. Allergologia e Asma Center

Sperimentatori secondari

Dott. Marco Caminati - U.O.C. Medicina B

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1 Scopo dell'istituzione del registro

2. DISEGNO DELLO STUDIO

3. OBIETTIVO DELLO STUDIO

3.1 Obiettivi primari

3.2 Obiettivi secondari

4. FONTE DEI DATI

4.1 Pazienti

4.1.1 Criteri di inclusione

4.1.2 Criteri di esclusione

4.1.3 Criteri per l'uscita in itinere dallo studio

4.1.4 Arruolamento dei pazienti

5. END POINT

5.1 Endpoint primari

5.2 Endpoint secondari

6. PROCEDURE PREVISTE e INFORMAZIONI RACCOLTE

7. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI

8. DATA MANAGEMENT E PROCEDURE PER GARANTIRE LA CONFIDENZIALITA' DEL DATO

8.1 Raccolta dei dati e procedure per garantire la confidenzialità del dato

9. DURATA DELLO STUDIO

10. CALCOLO DELLA NUMEROSITA' CAMPIONARIA

11. ANALISI STATISTICA

12. EVENTUALI LIMITI E BIAS

13. ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA

14. PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE

15. BIBLIOGRAFIA

Lista delle abbreviazioni

ACT: asthma control test

AOUI: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata

AQLQ(S): Asthma Quality of Life Questionnaire (Short)

BMI: Body Mass Index

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

FDA: Food and Drug Administration

FeNO: ossido nitrico esalato

FEV1: Forced Expiratory Volume in One Second

NPS: nasal polip score

RINOVA: Rete Interdisciplinare per l'Organizzazione in Veneto della Gestione dell'Asma severo

SNOT 22: Sinonasal Outcome Test 22 items

SPT: skin prick test

UOC: Unità Operativa Complessa

1. INTRODUZIONE

L'“asma difficile” rappresenta in ambito pneumo-allergologico un'entità clinica di difficile gestione sia diagnostica che terapeutica. Tale patologia, pur rappresentando il 10% delle forme asmatiche pone importanti problemi di diagnostica differenziale, ha una prognosi funzionalmente sfavorevole e sul piano sociale impegna almeno il 50% delle risorse relative alla globale gestione dell'asma bronchiale, con rilevanti riflessi farmaco-economici¹.

Negli ultimi anni inoltre in questo campo si sono resi disponibili importanti farmaci biologici, tra cui, in ordine di immissione sul mercato italiano, omalizumab (Xolair), mepolizumab (Nucala), benralizumab (Fasenra), dupilumab (Dupixent), in grado di garantire un significativo miglioramento clinico e prognostico, non solo sull'asma ma anche sulle sue comorbidità, la poliposi nasale in particolare, e su patologie che condividono i medesimi meccanismi fisiopatologici, tra cui la vasculite granulomatosa con poliangite e le iperesinofilie su base disimmune. I costi di tali opzioni terapeutiche impongono attente valutazioni di appropriatezza terapeutica².

La loro efficacia come add-on therapy è stata dimostrata in diversi studi controllati che hanno mostrato una significativa riduzione delle esacerbazioni annuali con una riduzione di steroidi orali/parenterali e un miglioramento della qualità della vita. Tuttavia, negli studi controllati i pazienti sono stati selezionati in base a rigorosi criteri, sono regolarmente valutati durante il trattamento e la loro aderenza è rigorosamente monitorata. Queste condizioni sono piuttosto diverse dalla pratica quotidiana. Secondo vari studi solo il 4% - 6% dei pazienti trattati nella pratica quotidiana incontra i criteri di eleggibilità per gli studi clinici controllati. Pertanto, l'efficacia clinica di tutti i farmaci, anche se provata da studi clinici controllati deve essere confermata in un'impostazione di vita reale^{3, 4}.

Dal punto di vista della sicurezza, diverse evidenze confermano il buon profilo di safety dei farmaci presi in considerazione^{2, 5}.

Questo registro propone una valutazione dei farmaci biologici attualmente disponibili in commercio per il trattamento dell'asma grave, da realizzare su una popolazione ampia in un contesto di real-life, mediante l'organizzazione di una rete di collaborazione tra i centri di riferimento.

Seguendo questo obiettivo la rete italiana RINOVA (Rete Interdisciplinare per l'Organizzazione in Veneto della Gestione dell'Asma severo e patologie associate), si prefigge principalmente di studiare un campione di popolazione omogenea (proveniente da una ben definito distretto geografico e ambientale), in particolare pazienti appartenenti all'area del nord est, al fine di indagare sull'efficacia, la sicurezza, e la tollerabilità dei suddetti farmaci biologici nella pratica clinica quotidiana, l'aderenza al trattamento, e il suo impatto sulla funzione polmonare e comorbidità dell'asma a breve e lungo termine.

1.1 Scopo dell'istituzione del registro

Il registro si propone lo scopo di creare una rete di raccolta e di archiviazione dati dedicata a pazienti in trattamento con farmaci biologici attualmente disponibili in commercio per il trattamento dell'asma grave. Al fine di raccogliere un maggior numero di dati, tale rete, organizzata in forma di database e denominata RINOVA, prevede il coinvolgimento di altri centri di riferimento per il trattamento dell'asma grave, appartenenti all'area del nord est dell'Italia. Tale raccolta permetterà da punto di vista clinico, di raccogliere dati uniformi in un contesto di real-life, utili ad approfondire le conoscenze sull'uso dei farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave, i quali presentano ancora aspetti non completamente chiariti (ad esempio quale sia il suo impatto sulle comorbidità dell'asma; quali caratteristiche presentino i pazienti responder e low-responder, a prescindere dal rispetto dei correnti criteri prescrittivi; quali fattori di rischio possano essere individuati per le reazioni avverse al farmaco); e, dal punto di vista epidemiologico e farmaco-economico, di monitorare i farmaci in tutti i loro aspetti, relativamente all'area geografica prescelta, fornendo dati solidi da cui trarre valutazioni in ultima analisi sul reale costo-beneficio dei trattamenti in questione.

2. DISEGNO DELLO STUDIO

Registro osservazionale multicentrico a carattere retrospettivo e prospettico, con coinvolgimento di pazienti in trattamento con farmaci biologici specifici per l'asma grave.

Lo studio propone attualmente il coinvolgimento di n. 13 centri sottoelencati, eventualmente da estendere ad altri Centri di Allergologia e Pneumologia del Triveneto di riferimento per il trattamento dell'asma grave, appartenenti all'area del nord est:

- 1) Verona UOC Allergologia e Asma Center
Direttore prof. Gianenrico Senna
- 2) Azienda Ospedale Università di Padova, UOC Fisiopatologia respiratoria
Direttore: Prof. Andrea Vianello
- 3) ULSS9- Ospedale Mater Salutis di Legnago (VR) UOC di Pneumologia
Direttrice: Dott.ssa Silvia Tognella
- 4) ULSS9- Ospedale Magalini di Villafranca (VR) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Guido Polese
- 5) ULSS6- Ospedale di Cittadella (PD), UOC Pneumologia
Direttrice: Dott.ssa Maria Rita Marchi
- 6) ULSS2-Ospedale di Treviso UOC Pneumologia
Direttrice: Dott.ssa Micaela Romagnoli
- 7) ULSS2- Ospedale di Vittorio Veneto (TV) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Paolo Lucernoni
- 8) ULSS8- Ospedale San Bortolo di Vicenza, UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Giuseppe Idotta
- 9) ULSS3-Ospedale di Dolo (VE) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Manuele Nizzetto
- 10) ULSS5-Ospedale di Rovigo UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Gian Luca Casoni
- 11) ULSS3- Ospedale di Mestre (VE) UO Pneumologia
Direttore: Dott. Lucio Michieletto
- 12) ULSS2-Montebelluna (TV) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Francesco Menzella
- 13) ULSS7- Ospedale di San Bassiano, Bassano del Grappa (VI) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Gelindo Cappellato

3. OBIETTIVO DELLO STUDIO

3.1 Obiettivo primario

- Valutare l'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con asma grave

3.2 Obiettivi secondari

- Valutare l'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con comorbidità e patologie associate all' asma grave
- Valutare la sicurezza sul lungo termine dei farmaci biologici

4. FONTE DEI DATI

4.1 Pazienti

Si raccoglieranno i dati relativi alle cartelle cliniche di pazienti affetti da asma grave che fanno riferimento al periodo gennaio 2015 – dicembre 2025 e che soddisfano i sottostanti criteri di eleggibilità. Verranno inoltre inclusi i dati derivati dalle visite dei pazienti afferiti presso l'U.O.C. Allergologia e Asma Center e selezionati per lo studio, assieme a dati derivanti da analisi di laboratorio effettuati secondo la corrente pratica clinica.

4.2 Criteri di inclusione

Sono eleggibili tutti i pazienti con

- Età maggiore di 12 anni
- Eleggibilità al trattamento secondo la normativa AIFA vigente per ogni farmaco biologico indicato sopra
- Firma del consenso informato del paziente o del genitore del minore

4.3 Criteri di esclusione

Sono esclusi i pazienti con

- Età minore di 12 anni
- Scelta del paziente o del genitore di non firmare il consenso informato

5. END POINT

5.1 End point primario

L'efficacia dei farmaci biologici sull'asma grave verrà valutata sulla base della variazione dei seguenti parametri:

- dosaggio degli eosinofili nel contesto dell'emocromo con formula leucocitaria
- spirometria (in particolare FEV1)
- FeNO
- ACT
- AQLQs

Tali variabili saranno misurate al momento dell'arruolamento per il trattamento biologico e ogni 6 mesi per tutta la durata dello studio

5.2 End point secondary

- L'efficacia dei farmaci biologici sulle patologie associate all'asma asma grave verrà valutata sulla base della variazione dei seguenti parametri:

- SNOT22
- NPS
- BVAS
- tipologia e grading delle eventuali reazioni avverse

6. PROCEDURE PREVISTE e INFORMAZIONI RACCOLTE

6.1 Raccolta dati dei pazienti

Il reclutamento dei pazienti avviene in sede di visita di controllo nel caso di pazienti già in trattamento con farmaci biologici dal 2015 o di visita di inizio trattamento con farmaci biologici. Le informazioni raccolte per il registro (di seguito dettagliate) in oggetto coincidono con i dati del paziente riportati come da routine nella cartella clinica. Nel database RINOVA verranno trasferite le informazioni relative alla prima visita e alle visite successive effettuate ogni 6 mesi. Il trasferimento dei dati dalla cartella clinica al database viene effettuata dal medico allergologo che gestisce la terapia.

I dati che verranno raccolti ed archiviati nel registro sono:

- ✓ Caratteristiche antropometriche (età, genere, BMI, professione, abitudini tabagiche);

- ✓ Caratteristiche cliniche (allergie, funzionalità respiratoria, presenza di comorbidità, necessità di ricoveri correlati all'asma grave, accessi al pronto soccorso);
- ✓ Dati relativi a SPT, dosaggi di IgE, dosaggi emocitometrici, spirometrie, oscillometrie ed eventuali altri test effettuati secondo la normale pratica clinica.
- ✓ Dosaggi e posologia relativi al trattamento farmacologico tradizionale, fisso e al bisogno;
- ✓ Dosaggi e posologia relativi al farmaco biologico prescritto;
- ✓ Dati relativi a frequenza e grading delle reazioni avverse immediate e ritardate, locali e sistemiche riconducibili alla somministrazione del farmaco e verrà inoltre registrata la conseguente condotta terapeutica.
- ✓ Numero di riacutizzazioni della sintomatologia relativa all'asma grave nell'anno precedente o nel periodo intercorso tra due visite (accessi al pronto soccorso, visite non programmate, ricoveri).
- ✓ Motivi dell'eventuale sospensione del trattamento con biologico;
- ✓ Inoltre verrà sottoposto al paziente un questionario sulla qualità della vita degli asmatici – versione con attività standardizzata (aqlq(s)), prima del trattamento con omalizumab. Il questionario dovrà essere compilato dal paziente senza l'aiuto di familiari o del personale medico o infermieristico in ambulatorio.

7. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI

Verranno prelevati campioni biologici di natura ematica per effettuare i dosaggi di emocromo con formula e IgE, come da normale pratica clinica, con l'aggiunta di un prelievo per il dosaggio di citochine infiammatorie (IL-5, IL-4, IL-13, TSLP, IL-17). Al termine delle analisi, i campioni non verranno conservati.

8 DATA MANAGEMENT E PROCEDURE PER GARANTIRE LA CONFIDENZIALITA' DEL DATO

8.1 Raccolta dei dati e procedure per garantire la confidenzialità del dato

I dati verranno trasferiti da ogni centro in una cartella Excel. Ogni paziente registrato nel database verrà de-identificato tramite l'assegnazione di un numero ID univoco, identificabile solamente dal dottore che lo ha in terapia, formato dal numero del centro, un tratto orizzontale e il numero del paziente arruolato in ordine temporale (es. 01-01 per il primo paziente arruolato presso l'UOC Allergologia e Asma Center dell'AOUI di Verona).

9. DURATA DELLO STUDIO

Durata dell'arruolamento: 10 anni

Durata della raccolta dei dati: 10 anni per paziente

Durata prevista per l'analisi dei dati ottenuti: 1 anno

Durata totale dello studio in oggetto: 21 anni

10. CALCOLO DELLA NUMEROSITA' CAMPIONARIA

Non viene effettuato un formale calcolo della numerosità campionaria poiché vengono analizzate tutte le cartelle cliniche dai pazienti afferiti ai diversi centri coinvolti nel progetto e compatibili con i criteri di eleggibilità, a partire dall'arruolamento per una durata di 10 anni per paziente. È possibile stimare, in base all'attuale pratica clinica e all'esperienza degli esperti coinvolti nello studio, l'arruolamento di circa 50-150 pazienti per centro in sede di visita di controllo, oltre a circa 4 pazienti al mese durante la visita di inizio trattamento con farmaci biologici. In totale, si prevede di arrivare a circa 750 pazienti.

11. ANALISI STATISTICA

Considerando come obiettivo primario dello studio la valutazione dell'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con asma grave, si prevede di utilizzare i dati ottenuti per formulare statistiche descrittive ed eventuali modelli di regressione per lo studio di correlazione tra variabili cliniche.

12 EVENTUALI LIMITI E BIAS

Il principale limite è rappresentato dal setting in real-life dello studio, dunque dall'ampiezza dei criteri di inclusione.

13. ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA

L'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki nonché la dichiarazione di Oviedo sono la base per la conduzione etica dello studio.

Il protocollo di studio è disegnato e sarà condotto per assicurare l'aderenza ai principi e procedure di Buona Pratica Clinica e per essere conforme alle leggi italiane, così come descritte nei seguenti documenti e accettato dagli investigatori dello studio:

1. ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996.
2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.
3. D. L.vo n.211 del 24 giugno 2003.

4. D. L.vo n.200 6 Novembre 2007.

5. D.M. 21 Dicembre 2007.

6. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008.

Il Promotore del presente studio in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (d.lgs. 211/2003) e in conformità alle leggi e ai regolamenti vigenti in materia di protezione dei dati incluso il Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali 2016/679, tratterà i dati personali raccolti, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio.

14. PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE

I dati ottenuti combinando le cartelle Excel dei singoli centri coinvolti saranno di proprietà dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona – U.O.C. Allergologia e Asma Center e verranno trattati secondo le modalità descritte al punto 11. I dati potranno essere utilizzati per la stesura di articoli scientifici.

15 BIBLIOGRAFIA

1. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Blasi F, Bucca C, Crimi N, Paggiaro P, Pelaia G, Passalacqua G, Senna G, Heffler E. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry.; SANI Network. World Allergy Organ J. 2019 Jan 26;12(1):100007.
2. Caminati M, Bagnasco D, Rosenwasser LJ, Vianello A, Senna G. Biologics for the Treatments of Allergic Conditions: Severe Asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2020 Nov;40(4):549-564.
3. Caminati M, Senna G, Guerriero M, Dama AR, Chieco-Bianchi F, Stefanizzi G, Montagni M, Ridolo E. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: what we know and what we should address. Pulm Pharmacol Ther. 2015 Apr;31:28-35.
4. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarnieri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. J Asthma Allergy. 2021 May 3;14:457-466.
5. Venegas C, Mukherjee M, Bhalla A, Nair P. Airway Autoimmunity, Asthma Exacerbations, and Response to Biologics. Clin Exp Allergy. 2022 Aug 22.

Codice Protocollo: RINOVA

Versione 1

Data 15/11/2022

TITOLO DELLO STUDIO

Registro dei pazienti in trattamento con farmaci biologici per la cura dell'asma grave e patologie associate

CODICE: RINOVA

PROMOTORE

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona – U.O.C. Allergologia e Asma Center

Sperimentatore principale

Prof. Gianenrico Senna - U.O.C. Allergologia e Asma Center

Sperimentatori secondari

Dott. Marco Caminati - U.O.C. Medicina B

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1 Scopo dell'istituzione del registro

2. DISEGNO DELLO STUDIO

3. OBIETTIVO DELLO STUDIO

3.1 Obiettivi primari

3.2 Obiettivi secondari

4. FONTE DEI DATI

4.1 Pazienti

4.1.1 Criteri di inclusione

4.1.2 Criteri di esclusione

4.1.3 Criteri per l'uscita in itinere dallo studio

4.1.4 Arruolamento dei pazienti

5. END POINT

5.1 Endpoint primari

5.2 Endpoint secondari

6. PROCEDURE PREVISTE e INFORMAZIONI RACCOLTE

7. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI

8. DATA MANAGEMENT E PROCEDURE PER GARANTIRE LA CONFIDENZIALITA' DEL DATO

8.1 Raccolta dei dati e procedure per garantire la confidenzialità del dato

9. DURATA DELLO STUDIO

10. CALCOLO DELLA NUMEROSITA' CAMPIONARIA

11. ANALISI STATISTICA

12. EVENTUALI LIMITI E BIAS

13. ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA

14. PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE

15. BIBLIOGRAFIA

Lista delle abbreviazioni

ACT: asthma control test

AOUI: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata

AQLQ(S): Asthma Quality of Life Questionnaire (Short)

BMI: Body Mass Index

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

FDA: Food and Drug Administration

FeNO: ossido nitrico esalato

FEV1: Forced Expiratory Volume in One Second

NPS: nasal polip score

RINOVA: Rete Interdisciplinare per l'Organizzazione in Veneto della Gestione dell'Asma severo

SNOT 22: Sinonasal Outcome Test 22 items

SPT: skin prick test

UOC: Unità Operativa Complessa

1. INTRODUZIONE

L'“asma difficile” rappresenta in ambito pneumo-allergologico un'entità clinica di difficile gestione sia diagnostica che terapeutica. Tale patologia, pur rappresentando il 10% delle forme asmatiche pone importanti problemi di diagnostica differenziale, ha una prognosi funzionalmente sfavorevole e sul piano sociale impegna almeno il 50% delle risorse relative alla globale gestione dell'asma bronchiale, con rilevanti riflessi farmaco-economici¹.

Negli ultimi anni inoltre in questo campo si sono resi disponibili importanti farmaci biologici, tra cui, in ordine di immissione sul mercato italiano, omalizumab (Xolair), mepolizumab (Nucala), benralizumab (Fasenra), dupilumab (Dupixent), in grado di garantire un significativo miglioramento clinico e prognostico, non solo sull'asma ma anche sulle sue comorbidità, la poliposi nasale in particolare, e su patologie che condividono i medesimi meccanismi fisiopatologici, tra cui la vasculite granulomatosa con poliangite e le iperesinofilie su base disimmune. I costi di tali opzioni terapeutiche impongono attente valutazioni di appropriatezza terapeutica².

La loro efficacia come add-on therapy è stata dimostrata in diversi studi controllati che hanno mostrato una significativa riduzione delle esacerbazioni annuali con una riduzione di steroidi orali/parenterali e un miglioramento della qualità della vita. Tuttavia, negli studi controllati i pazienti sono stati selezionati in base a rigorosi criteri, sono regolarmente valutati durante il trattamento e la loro aderenza è rigorosamente monitorata. Queste condizioni sono piuttosto diverse dalla pratica quotidiana. Secondo vari studi solo il 4% - 6% dei pazienti trattati nella pratica quotidiana incontra i criteri di eleggibilità per gli studi clinici controllati. Pertanto, l'efficacia clinica di tutti i farmaci, anche se provata da studi clinici controllati deve essere confermata in un'impostazione di vita reale^{3, 4}.

Dal punto di vista della sicurezza, diverse evidenze confermano il buon profilo di safety dei farmaci presi in considerazione^{2, 5}.

Questo registro propone una valutazione dei farmaci biologici attualmente disponibili in commercio per il trattamento dell'asma grave, da realizzare su una popolazione ampia in un contesto di real-life, mediante l'organizzazione di una rete di collaborazione tra i centri di riferimento.

Seguendo questo obiettivo la rete italiana RINOVA (Rete Interdisciplinare per l'Organizzazione in Veneto della Gestione dell'Asma severo e patologie associate), si prefigge principalmente di studiare un campione di popolazione omogenea (proveniente da una ben definito distretto geografico e ambientale), in particolare pazienti appartenenti all'area del nord est, al fine di indagare sull'efficacia, la sicurezza, e la tollerabilità dei suddetti farmaci biologici nella pratica clinica quotidiana, l'aderenza al trattamento, e il suo impatto sulla funzione polmonare e comorbidità dell'asma a breve e lungo termine.

1.1 Scopo dell'istituzione del registro

Il registro si propone lo scopo di creare una rete di raccolta e di archiviazione dati dedicata a pazienti in trattamento con farmaci biologici attualmente disponibili in commercio per il trattamento dell'asma grave. Al fine di raccogliere un maggior numero di dati, tale rete, organizzata in forma di database e denominata RINOVA, prevede il coinvolgimento di altri centri di riferimento per il trattamento dell'asma grave, appartenenti all'area del nord est dell'Italia. Tale raccolta permetterà da punto di vista clinico, di raccogliere dati uniformi in un contesto di real-life, utili ad approfondire le conoscenze sull'uso dei farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave, i quali presentano ancora aspetti non completamente chiariti (ad esempio quale sia il suo impatto sulle comorbidità dell'asma; quali caratteristiche presentino i pazienti responder e low-responder, a prescindere dal rispetto dei correnti criteri prescrittivi; quali fattori di rischio possano essere individuati per le reazioni avverse al farmaco); e, dal punto di vista epidemiologico e farmaco-economico, di monitorare i farmaci in tutti i loro aspetti, relativamente all'area geografica prescelta, fornendo dati solidi da cui trarre valutazioni in ultima analisi sul reale costo-beneficio dei trattamenti in questione.

2. DISEGNO DELLO STUDIO

Registro osservazionale multicentrico a carattere retrospettivo e prospettico, con coinvolgimento di pazienti in trattamento con farmaci biologici specifici per l'asma grave.

Lo studio propone attualmente il coinvolgimento di n. 13 centri sottoelencati, eventualmente da estendere ad altri Centri di Allergologia e Pneumologia del Triveneto di riferimento per il trattamento dell'asma grave, appartenenti all'area del nord est:

- 1) Verona UOC Allergologia e Asma Center
Direttore prof. Gianenrico Senna
- 2) Azienda Ospedale Università di Padova, UOC Fisiopatologia respiratoria
Direttore: Prof. Andrea Vianello
- 3) ULSS9- Ospedale Mater Salutis di Legnago (VR) UOC di Pneumologia
Direttrice: Dott.ssa Silvia Tognella
- 4) ULSS9- Ospedale Magalini di Villafranca (VR) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Guido Polese
- 5) ULSS6- Ospedale di Cittadella (PD), UOC Pneumologia
Direttrice: Dott.ssa Maria Rita Marchi
- 6) ULSS2-Ospedale di Treviso UOC Pneumologia
Direttrice: Dott.ssa Micaela Romagnoli
- 7) ULSS2- Ospedale di Vittorio Veneto (TV) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Paolo Lucernoni
- 8) ULSS8- Ospedale San Bortolo di Vicenza, UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Giuseppe Idotta
- 9) ULSS3-Ospedale di Dolo (VE) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Manuele Nizzetto
- 10) ULSS5-Ospedale di Rovigo UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Gian Luca Casoni
- 11) ULSS3- Ospedale di Mestre (VE) UO Pneumologia
Direttore: Dott. Lucio Michieletto
- 12) ULSS2-Montebelluna (TV) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Francesco Menzella
- 13) ULSS7- Ospedale di San Bassiano, Bassano del Grappa (VI) UOC Pneumologia
Direttore: Dott. Gelindo Cappellato

3. OBIETTIVO DELLO STUDIO

3.1 Obiettivo primario

- Valutare l'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con asma grave

3.2 Obiettivi secondari

- Valutare l'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con comorbidità e patologie associate all' asma grave
- Valutare la sicurezza sul lungo termine dei farmaci biologici

4. FONTE DEI DATI

4.1 Pazienti

Si raccoglieranno i dati relativi alle cartelle cliniche di pazienti affetti da asma grave che fanno riferimento al periodo gennaio 2015 – dicembre 2025 e che soddisfano i sottostanti criteri di eleggibilità. Verranno inoltre inclusi i dati derivati dalle visite dei pazienti afferiti presso l'U.O.C. Allergologia e Asma Center e selezionati per lo studio, assieme a dati derivanti da analisi di laboratorio effettuati secondo la corrente pratica clinica.

4.2 Criteri di inclusione

Sono eleggibili tutti i pazienti con

- Età maggiore di 12 anni
- Eleggibilità al trattamento secondo la normativa AIFA vigente per ogni farmaco biologico indicato sopra
- Firma del consenso informato del paziente o del genitore del minore

4.3 Criteri di esclusione

Sono esclusi i pazienti con

- Età minore di 12 anni
- Scelta del paziente o del genitore di non firmare il consenso informato

5. END POINT

5.1 End point primario

L'efficacia dei farmaci biologici sull'asma grave verrà valutata sulla base della variazione dei seguenti parametri:

- dosaggio degli eosinofili nel contesto dell'emocromo con formula leucocitaria
- spirometria (in particolare FEV1)
- FeNO
- ACT
- AQLQs

Tali variabili saranno misurate al momento dell'arruolamento per il trattamento biologico e ogni 6 mesi per tutta la durata dello studio

5.2 End point secondary

- L'efficacia dei farmaci biologici sulle patologie associate all'asma asma grave verrà valutata sulla base della variazione dei seguenti parametri:

- SNOT22
- NPS
- BVAS
- tipologia e grading delle eventuali reazioni avverse

6. PROCEDURE PREVISTE e INFORMAZIONI RACCOLTE

6.1 Raccolta dati dei pazienti

Il reclutamento dei pazienti avviene in sede di visita di controllo nel caso di pazienti già in trattamento con farmaci biologici dal 2015 o di visita di inizio trattamento con farmaci biologici. Le informazioni raccolte per il registro (di seguito dettagliate) in oggetto coincidono con i dati del paziente riportati come da routine nella cartella clinica. Nel database RINOVA verranno trasferite le informazioni relative alla prima visita e alle visite successive effettuate ogni 6 mesi. Il trasferimento dei dati dalla cartella clinica al database viene effettuata dal medico allergologo che gestisce la terapia.

I dati che verranno raccolti ed archiviati nel registro sono:

- ✓ Caratteristiche antropometriche (età, genere, BMI, professione, abitudini tabagiche);

- ✓ Caratteristiche cliniche (allergie, funzionalità respiratoria, presenza di comorbidità, necessità di ricoveri correlati all'asma grave, accessi al pronto soccorso);
- ✓ Dati relativi a SPT, dosaggi di IgE, dosaggi emocitometrici, spirometrie, oscillometrie ed eventuali altri test effettuati secondo la normale pratica clinica.
- ✓ Dosaggi e posologia relativi al trattamento farmacologico tradizionale, fisso e al bisogno;
- ✓ Dosaggi e posologia relativi al farmaco biologico prescritto;
- ✓ Dati relativi a frequenza e grading delle reazioni avverse immediate e ritardate, locali e sistemiche riconducibili alla somministrazione del farmaco e verrà inoltre registrata la conseguente condotta terapeutica.
- ✓ Numero di riacutizzazioni della sintomatologia relativa all'asma grave nell'anno precedente o nel periodo intercorso tra due visite (accessi al pronto soccorso, visite non programmate, ricoveri).
- ✓ Motivi dell'eventuale sospensione del trattamento con biologico;
- ✓ Inoltre verrà sottoposto al paziente un questionario sulla qualità della vita degli asmatici – versione con attività standardizzata (aqlq(s)), prima del trattamento con omalizumab. Il questionario dovrà essere compilato dal paziente senza l'aiuto di familiari o del personale medico o infermieristico in ambulatorio.

7. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI BIOLOGICI

Verranno prelevati campioni biologici di natura ematica per effettuare i dosaggi di emocromo con formula e IgE, come da normale pratica clinica, con l'aggiunta di un prelievo per il dosaggio di citochine infiammatorie (IL-5, IL-4, IL-13, TSLP, IL-17). Al termine delle analisi, i campioni non verranno conservati.

8 DATA MANAGEMENT E PROCEDURE PER GARANTIRE LA CONFIDENZIALITA' DEL DATO

8.1 Raccolta dei dati e procedure per garantire la confidenzialità del dato

I dati verranno trasferiti da ogni centro in una cartella Excel. Ogni paziente registrato nel database verrà de-identificato tramite l'assegnazione di un numero ID univoco, identificabile solamente dal dottore che lo ha in terapia, formato dal numero del centro, un tratto orizzontale e il numero del paziente arruolato in ordine temporale (es. 01-01 per il primo paziente arruolato presso l'UOC Allergologia e Asma Center dell'AOUI di Verona).

9. DURATA DELLO STUDIO

Durata dell'arruolamento: 10 anni

Durata della raccolta dei dati: 10 anni per paziente

Durata prevista per l'analisi dei dati ottenuti: 1 anno

Durata totale dello studio in oggetto: 21 anni

10. CALCOLO DELLA NUMEROSITA' CAMPIONARIA

Non viene effettuato un formale calcolo della numerosità campionaria poiché vengono analizzate tutte le cartelle cliniche dai pazienti afferiti ai diversi centri coinvolti nel progetto e compatibili con i criteri di eleggibilità, a partire dall'arruolamento per una durata di 10 anni per paziente. È possibile stimare, in base all'attuale pratica clinica e all'esperienza degli esperti coinvolti nello studio, l'arruolamento di circa 50-150 pazienti per centro in sede di visita di controllo, oltre a circa 4 pazienti al mese durante la visita di inizio trattamento con farmaci biologici. In totale, si prevede di arrivare a circa 750 pazienti.

11. ANALISI STATISTICA

Considerando come obiettivo primario dello studio la valutazione dell'impatto della terapia con farmaci biologici nei pazienti con asma grave, si prevede di utilizzare i dati ottenuti per formulare statistiche descrittive ed eventuali modelli di regressione per lo studio di correlazione tra variabili cliniche.

12 EVENTUALI LIMITI E BIAS

Il principale limite è rappresentato dal setting in real-life dello studio, dunque dall'ampiezza dei criteri di inclusione.

13. ASPETTI ETICI E BUONA PRATICA CLINICA

L'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki nonché la dichiarazione di Oviedo sono la base per la conduzione etica dello studio.

Il protocollo di studio è disegnato e sarà condotto per assicurare l'aderenza ai principi e procedure di Buona Pratica Clinica e per essere conforme alle leggi italiane, così come descritte nei seguenti documenti e accettato dagli investigatori dello studio:

1. ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice 1996.
2. Directive 91/507/EEC, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.
3. D. L.vo n.211 del 24 giugno 2003.

4. D. L.vo n.200 6 Novembre 2007.

5. D.M. 21 Dicembre 2007.

6. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008.

Il Promotore del presente studio in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (d.lgs. 211/2003) e in conformità alle leggi e ai regolamenti vigenti in materia di protezione dei dati incluso il Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali 2016/679, tratterà i dati personali raccolti, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio.

14. PROPRIETÀ DEI DATI E ACCORDI DI PUBBLICAZIONE

I dati ottenuti combinando le cartelle Excel dei singoli centri coinvolti saranno di proprietà dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona – U.O.C. Allergologia e Asma Center e verranno trattati secondo le modalità descritte al punto 11. I dati potranno essere utilizzati per la stesura di articoli scientifici.

15 BIBLIOGRAFIA

1. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C, Blasi F, Bucca C, Crimi N, Paggiaro P, Pelaia G, Passalacqua G, Senna G, Heffler E. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry.; SANI Network. World Allergy Organ J. 2019 Jan 26;12(1):100007.
2. Caminati M, Bagnasco D, Rosenwasser LJ, Vianello A, Senna G. Biologics for the Treatments of Allergic Conditions: Severe Asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2020 Nov;40(4):549-564.
3. Caminati M, Senna G, Guerriero M, Dama AR, Chieco-Bianchi F, Stefanizzi G, Montagni M, Ridolo E. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: what we know and what we should address. Pulm Pharmacol Ther. 2015 Apr;31:28-35.
4. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarnieri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. J Asthma Allergy. 2021 May 3;14:457-466.
5. Venegas C, Mukherjee M, Bhalla A, Nair P. Airway Autoimmunity, Asthma Exacerbations, and Response to Biologics. Clin Exp Allergy. 2022 Aug 22.