



STUDIO NO-PROFIT
(Decreto Ministero della Salute 17 dicembre 2004)

Titolo dello Studio

**STUDIO CLINICO “NO-PROFIT” PER IL MIGLIORAMENTO DELLA
PRATICA CLINICA, PER VALUTARE L’EFFICACIA DI ANAKINRA
NELLA RIDUZIONE DELL’EMOGLOBINA GLICATA IN SOGGETTI CON
ARTRITE REUMATOIDE E DIABETE; STUDIO CLINICO
RANDOMIZZATO, CONTROLLATO, IN APERTO, PER GRUPPI
PARALLELI.**

Sponsor e Sperimentatore Principale:

Prof. Roberto Giacomelli
Cattedra di Reumatologia
Università degli Studi di L'Aquila
Unità Operativa complessa di Reumatologia
Ospedale San Salvatore
L'Aquila

Numero EudraCT: 2012-005370-62
Prodotto/codice: Anakinra (Kineret®)
Protocollo n.: ANAKIN-RA-DIABETES
Versione: Finale
Data: 15.11.12



PAGINA DELLE FIRME DI APPROVAZIONE

Io sottoscritto dichiaro di aver preso visione e di approvare il presente protocollo dal titolo: “Studio clinico “no-profit” per il miglioramento della pratica clinica, per valutare l’efficacia di anakinra nella riduzione dell’emoglobina glicata in soggetti con artrite reumatoide e diabete; studio clinico randomizzato, controllato, in aperto, per gruppi paralleli”.

Sponsor e Sperimentatore Principale:

Prof. Roberto Giacomelli
Cattedra di Reumatologia
Università degli Studi di L'Aquila
Unità Operativa complessa di Reumatologia
Ospedale San Salvatore
L'Aquila.

_____, _____
Luogo e data

Firma Prof. Giacomelli



SINOSI

Titolo dello studio	Studio clinico "no-profit" per il miglioramento della pratica clinica, per valutare l'efficacia di anakinra nella riduzione dell'emoglobina glicata in soggetti con artrite reumatoide e diabete; studio clinico randomizzato, controllato, in aperto, per gruppi paralleli.
Numero protocollo/data	Anakin-Ra-Diabetes / 15.11.12
Prodotto in studio	Anakinra (Kineret®)
Numero di Centri/Paesi	25 centri/Italia
Periodo di studio	L'invio della richiesta di parere etico/autorizzazione è prevista per il mese di dicembre 2012
Sperimentatore Principale	Prof. Roberto Giacomelli Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di L'Aquila Unità Operativa complessa di Reumatologia, Ospedale San Salvatore. L'Aquila.
Obiettivo dello studio	Verificare se la somministrazione di anakinra in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e da diabete di tipo 2 (DM2) come comorbidità è in grado determinare un miglioramento del controllo glicemico, oltre che dei segni e sintomi dell'AR.
Disegno di studio	Studio clinico randomizzato, controllato, per gruppi paralleli, in aperto, multicentrico. Studio no-profit (Decreto 17 dicembre 2004).
Numero di pazienti pianificati	Un totale di 200 pazienti con diagnosi di AR e DM2 saranno arruolati in circa 20 centri in Italia, per ottenere almeno 168 pazienti valutabili (84 per gruppo di trattamento).
Popolazione in studio	<p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazienti maschi e femmine di età ≥ 18 anni; • precedente diagnosi di AR che soddisfi i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR); • DM2 diagnosticato da almeno 6 mesi secondo i criteri dell'American Diabetes Association (ADA); • pazienti con risposta inadeguata ad un precedente trattamento con metotrexato (determinata sulla base della valutazione del medico); • BMI < 35 • emoglobina glicata $\geq 7\% < 10\%$ • punteggio minimo Disease Activity Score-28 (DAS 28) ≥ 3.2 • per i pazienti trattati precedentemente con un farmaco biologico, sospensione del trattamento per un periodo di almeno un 1 mese prima dell'arruolamento; • per i pazienti in trattamento farmacologico con farmaci ipoglicemizzanti al momento dell'arruolamento, nessuna variazione in termini di farmaco somministrato e di posologia, per un periodo di almeno 3 mesi prima dell'arruolamento; • per i pazienti in trattamento farmacologico con altri farmaci al momento dell'arruolamento, nessuna variazione in termini di farmaco somministrato e di posologia per un periodo di almeno un 1 mese prima dell'arruolamento; • assenza di segni e sintomi riferibili a cardiopatia ischemica • firma del Consenso informato. <p>Criteri d'esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • DM2 diagnosticato da più di 10 anni; • Infezione acuta in atto o infezione cronica grave in fase di riacutizzazione, che presenti uno o più dei seguenti elementi: <ul style="list-style-type: none"> - livelli di proteina C reattiva maggiori > 30 mg/L - febbre - trattamento in corso con antibiotici; • Infezioni granulomatoze croniche (ad esempio presenza di tubercolosi diagnosticata su base radiografica o mediante specifici esami di laboratorio) • storia clinica di infezioni ricorrenti o presenza di patologie che predispongano a contrarre infezioni; • valori di peptide C < 0.5 ng/mL (0.1665 nmol/L) • presenza di neutropenia (leucociti $< 2000/\text{mm}^3$) o anemia (emoglobina $< 11\text{g/dl}$ per l'uomo e 10g/dl per la donna); • presenza di una o più delle Controindicazioni previste dal RCP del farmaco in studio (anakinra): • presenza di una o più delle Controindicazioni previste dal RCP del farmaco di controllo (inibitori del TNF-alfa; ATC L04AB) • presenza di una o più controindicazioni al trattamento con metotrexato;



	<ul style="list-style-type: none"> • precedente attacco ischemico o infarto del miocardio; • insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV; • insufficienza epatica o malattia epatica in atto (valori di ALAT/ASAT aumentati di almeno due volte rispetto ai limiti di normalità); • gravidanza in atto o donna in età fertile con non utilizza misure contraccettive; • allattamento; • partecipazione ad un altro studio clinico fino a 6 mesi prima la randomizzazione; • sindrome depressiva grave o altra malattia psichiatrica che, a giudizio del medico, possa precludere la partecipazione del paziente allo studio; • presenza di neoplasie maligne note; • storia clinicamente significativa di abuso di alcolici o di tossicodipendenza che, a giudizio del medico, possa precludere la partecipazione del soggetto allo studio; • qualsiasi condizione che, a giudizio del medico, precluda la possibilità di utilizzare il farmaco in studio (anakinra; Kineret) o il farmaco di controllo (inibitori del TNF-alfa; ATC L04AB) secondo le condizioni previste dal RCP; • qualsiasi altra condizione o parametro di laboratorio che, a giudizio del medico, precluda la partecipazione del soggetto allo studio.
Trattamenti	<p>I pazienti saranno randomizzati in due gruppi di trattamento.</p> <p><u>Gruppo in trattamento col farmaco sperimentale:</u> I soggetti verranno trattati con anakinra (Kineret®) 100 mg/UID per via sottocutanea; in conformità a quanto previsto dal RCP. Il trattamento avrà la durata di 24 mesi.</p> <p><u>Gruppo trattato con il farmaco di controllo:</u> I soggetti verranno trattati con un farmaco inibitore del TNF-alfa (ATC L04AB); la scelta dello specifico prodotto medicinale è lasciata al giudizio del medico. La posologia e le modalità di somministrazione dovranno essere conformi a quanto previsto dal RCP del prodotto medicinale somministrato. Il trattamento avrà la durata di 24 mesi.</p> <p><u>Trattamenti concomitanti</u></p> <p><u>Metotrexato</u> Ai soggetti verrà somministrato metotrexato ad un dosaggio compreso tra 15 e 20 mg alla settimana (a giudizio del medico), in conformità a quanto previsto dal RCP di questa classe di farmaci.</p> <p><u>Trattamento ipoglicemizzante</u> I soggetti saranno invitati a mantenere le abitudini alimentari e lo stile di vita in corso al momento della randomizzazione. Al momento dell'arruolamento, i soggetti manterranno il trattamento farmacologico ipoglicemizzante in corso prima dello studio. Nel corso dello studio, il trattamento ipoglicemizzante potrà essere modificato a giudizio del medico secondo linee guida; (Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. <i>Diabetes Care</i>. 2009;32(1):193-203).</p> <p><u>Trattamento con farmaci antiinfiammatori</u> Al momento dell'arruolamento, i soggetti manterranno il trattamento con farmaci antiinfiammatori steroidei e non-steroidi (NSAID) in corso prima dello studio. Nel corso dello studio, il trattamento con NSAID potrà essere modificato a giudizio del medico; è prevista l'interruzione dello studio in caso di variazione del dosaggio dei farmaci antiinfiammatori steroidei.</p> <p><u>Altri trattamenti</u> Per tutta la durata dello studio tutti i soggetti riceveranno 5 mg di acido folico ogni settimana.</p>
Criteri di valutazione	<p>Endpoint Primario Variazione del livello di emoglobina glicata (HbA_{1c}), rispetto alle condizioni basali, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento. I risultati di HbA_{1c} devono essere espressi da tutti i laboratori con l'unità di misura del SI</p>



	<p>(Sistema Internazionale; mmol/mol – senza decimale) e con unità derivate NGSP (% - in decimale), usando l'equazione generale IFCC-NGSP (unità DCCT).</p> <p>Endpoint Secondari <u>Efficacia</u> Segni e sintomi dell'AR: Variazione, rispetto alle condizioni basali, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuale dei pazienti in remissione (criteri European League Against Rheumatism - EULAR) in base alla valutazione del Disability Activity Score (DAS28) e del Simplified Disease Activity Index (SDAI); • Percentuale dei pazienti migliorati (criteri EULAR) in base alla valutazione del DAS28 e dello SDAI; • Conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni); • Conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni); • Somministrazione dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ). <p>Parametri di laboratorio Variazione, rispetto alle condizioni basali, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteina C reattiva (CRP) e velocità di eritrosedimentazione (ESR); • Livelli plasmatici di glucosio; • Livelli plasmatici di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL; • Microalbuminuria. <p>Variazione, rispetto alle condizioni basali, dopo 6 mesi, 12 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNAs) e anticorpi anti-nucleo (ANAs). <p>Variazione, rispetto alle condizioni basali e dopo 12 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) e fattore reumatoide. <p>Parametri strumentali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variazione dei parametri ecocardiografici: Valutazione, rispetto al basale, dopo 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variazioni funzionali del ventricolo sinistro valutate mediante TDI (Tissue Doppler Imaging); ▪ Variazioni del flusso coronarico valutate mediante Pulse Wave Velocity; ▪ Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro valutati mediante Relative Wall Thickness (RWT) <p>Altri parametri clinici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della retinopatia diabetica mediante esame del fondo oculare (criteri AMD et al, 2002); • Indice di massa corporea (BMI) <p><u>Sicurezza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione della frequenza e dell'intensità degli eventi avversi (AE) secondo le procedure definite dal protocollo di studio. • Valutazione dei parametri di laboratorio e strumentali • Valutazione dei segni vitali e dell'esame obiettivo. • Valutazione degli episodi di ipoglicemia
Analisi statistica	<p>L'analisi statistica effettuerà un confronto tra gli effetti del trattamento nei due gruppi, aggiustando la covarianza come sesso e età, per mezzo di modelli lineari misti conformi al carattere longitudinale del disegno dello studio.</p>



INDICE

1. INTRODUZIONE.....	10
1.1 Informazioni di base e razionale.....	10
1.2 Descrizione del farmaco.....	11
1.3 Valutazione Rischio/Beneficio	12
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	12
3. DISEGNO SPERIMENTALE	12
3.1 Endpoint dello Studio	12
3.2 Disegno dello studio	14
3.3 Randomizzazione	14
4. POPOLAZIONE IN STUDIO	14
4.1 Dimensione del campione	14
4.2 Selezione dei pazienti	15
4.2.1 Criteri di inclusione	15
4.2.2 Criteri di esclusione	15
4.3 Criteri per il ritiro dei soggetti dalla sperimentazione	17
5. TRATTAMENTO DEI SOGGETTI	18
5.1 Trattamento.....	18
5.1.1 Dosaggio, Posologia e via di somministrazione.....	18
5.1.2 Trattamenti concomitanti.....	19
5.1.3 Altri trattamenti.....	19
5.1.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso	20
5.1.5 Confezionamento, etichettatura del farmaco	20
5.1.6 Conservazione del farmaco.....	20
5.1.7 Distribuzione del farmaco ai pazienti	20
5.1.8 Drug Accountability e restituzione dei materiali	20
5.2 Compliance	20
5.3 Durata del trattamento	21
5.4 Sospensione/Interruzione del trattamento	21
6. PROCEDURE DELLO STUDIO.....	21
6.1 Valutazione endpoint primario	21
6.2 Valutazione degli endpoint secondari	22



6.2.1	DAS 28	22
6.2.2	SDAI	22
6.2.3	Conta delle Articolazioni tumefatte.....	23
6.2.4	Conta delle Articolazioni dolenti.....	23
6.2.5	VAS paziente	23
6.2.6	VAS Medico.....	23
6.2.7	VAS Dolore	24
6.2.8	Questionario per la valutazione della salute (HAQ)	24
6.2.9	Parametri di laboratorio per la valutazione dell'AR:	24
6.2.10	Parametri di laboratorio per la valutazione del DM:.....	24
6.2.11	Parametri strumentali ecocardiografici:.....	25
6.2.12	Valutazione della retinopatia diabetica	25
6.2.13	Indice di massa corporea (BMI)	25
6.2.14	Endpoint di Safety.....	25
6.3	Esami di laboratorio generali	26
6.3.1	Ematologia.....	26
	Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica.	26
6.3.2	Chimica clinica	26
6.3.3	Analisi delle urine:.....	26
6.4	Calendario delle visite	26
7.	VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA E TOLLERABILITA'	34
7.1	Definizioni.....	34
7.1.1	Evento avverso (AE).....	34
7.1.2	Evento avverso serio (SAE).....	35
7.1.3	Reazione avversa da farmaco (ADR)	36
7.1.4	Reazione avversa da farmaco inattesa (SUSAR).....	36
7.2	Intensità degli eventi avversi	37
7.3	Relazione con il farmaco in studio.....	37
7.4	Registrazione degli eventi avversi	38
7.5	Segnalazione degli eventi avversi.....	38
7.5.1	SUSAR con esito letale/pericolo di vita.....	38
7.5.2	Evento Avverso Serio (SAE).....	39
8.	ANALISI STATISTICA	40



8.1	Calcolo della dimensione del campione.....	40
8.2	Modello statistico.....	41
8.2.1	Analisi statistica.....	41
8.3	Procedure di randomizzazione	41
8.4	Livello di significatività	42
8.5	Gestione dei dati mancanti	42
9.	ACCESSO DIRETTO AI DOCUMENTI ORIGINALI	42
10.	GESTIONE DEI DATI CLINICI	42
11.	PROCEDURE DI CONTROLLO E DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITA'	43
11.1	Scheda Raccolta Dati (CRF)	43
11.2	Monitoraggio	43
11.3	Audit e Ispezioni.....	43
12.	ASPETTI ETICI.....	44
12.1	Autorizzazioni Etiche	44
12.2	Consenso Informato	44
12.3	Good Clinical Practice.....	45
13.	PROCEDURE AMMINISTRATIVE	45
13.1	Archiviazione	45
13.2	Confidenzialità delle informazioni.....	45
13.3	Copertura assicurativa.....	45
14.	RESPONSABILITA' DELLO SPERIMENTATORE.....	46
15.	PUBBLICAZIONE DEI DATI.....	46
16.	BIBLIOGRAFIA	47
	FLOW CHART E TABELLA DEI TEMPI	48
	ALLEGATO 1 – DICHIARAZIONE DI HELSINKI.	50
	ALLEGATO 2 – RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DI KINERET®	50



ABBREVIAZIONI

ACR	American College of Rheumatology	HAQ	Health Assessment Questionnaire
ADO	Antidiabetici Orali	HbA1c	Emoglobina glicata
ADR	Reazione avversa	IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
AE	Adverse Event	IL-1	Interleuchina-1
ALT	Transaminasi alanino amino transferasi	IL-6	Interleuchina-6
Anti-CCP	Anti-cyclic citrullated peptide	IL-Ra	Recettore interleuchina
Anti-dsDNAs	Anticorpi anti DNA a doppia elica	IR	Resistenza insulinica
AR	Artrite reumatoide	NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
AST	Transaminasi aspartato transferasi	PPD	protein purified derivative
BMI	Indice di Massa Corporea	QFT	QuantiFERON TB
BUN	Azotemia	RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
CRF	Case report form	RNF	Rete Nazionale Farmacovigilanza
CRO	Clinical Research Organization	RWT	Relative Wall Thickness
CRP	Proteina C reattiva	SAE	Serious Adverse Event
CVD	malattie cardiovascolari	SDAI	Simplified Disease Activity Index
DAS	Disease Activity Score	Sm	
DM2	Diabete di tipo 2	SOP	Standard Operation Procedure
Em	Early Diastolic velocity	SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
ESR	Velocità di eritrosedimentazione	TDI	Tissue Doppler Imaging
EULAR	European League Against Rheumatism		
GCP	Good Clinical Practice	TNF-α	Fattore di necrosi tumorale- α
GH	Stato di salute complessivo	VAS	scala visuo-analogica
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program		



1. INTRODUZIONE

1.1 Informazioni di base e razionale

L'artrite reumatoide (AR) è la forma più comune di artrite infiammatoria e colpisce circa lo 0.5% della popolazione adulta. È caratterizzata da una progressiva infiammazione della membrana sinoviale che determina tumefazione articolare e dolore alla pressione. Nel corso del tempo si verifica un danno strutturale nell'articolazione, evidenziabile radiologicamente, che diminuisce la funzionalità articolare.

I target più promettenti per l'intervento terapeutico sono due citochine infiammatorie, il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e l'interleuchina-1 (IL-1); esse rappresentano i fattori critici per l'inizio e la progressione della infiammazione della membrana sinoviale, e per la degradazione della matrice articolare (1).

Attualmente, la ricerca si sta concentrando sui meccanismi di regolazione delle citochine che agiscono per mantenerne o ristabilirne l'omeostasi, sia in condizioni fisiologiche, che patologiche. Questi "inibitori naturali", resi disponibili dalla clonazione e dall'espressione genica in batteri o in cellule eucariote, possono essere utilizzati per sostenere o amplificare gli effetti dell'attività degli inibitori endogeni delle citochine, presentando in tal modo la possibilità di correggere lo squilibrio nella regolazione di queste molecole in condizioni fisiopatologiche.

Nel corso degli ultimi decenni è diventato sempre più evidente che l'attivazione cronica del sistema immunitario, come nel caso della patogenesi dell'AR, è associata a cambiamenti del metabolismo intermedio, e porta potenzialmente all'aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD) (2). Diversi report hanno discusso l'associazione tra lo stato di infiammazione cronica e i disordini metabolici, in particolare la resistenza periferica all'insulina (IR) (3). In pazienti affetti da AR, la riduzione del tono muscolare e uno stile di vita sedentario, correlato alla malattia, probabilmente possono contribuire ulteriormente ad indurre lo sviluppo di IR. Nonostante potremmo aspettarci che la prevalenza di diabete di tipo 2 (DM2) aumenti nei pazienti con AR, numerosi studi trasversali non hanno stabilito una definitiva associazione tra queste due condizioni. Oltre a ciò, numerosi studi indipendenti hanno indicato che AR, IR e DM2 si associano alla presenza di molecole in grado di agire su diverse vie della immunoregolazione, compreso il TNF- α , l'interleuchina-6 (IL-6) e IL-1 (4-5).

Studi sperimentali sull'uomo ed sugli animali suggeriscono che il DM2 è associato ad uno squilibrio tra IL-1 e i fattori che ne antagonizzano l'attività; in particolare, si verifica una produzione anomala di IL-1 da parte delle cellule beta, dovuta all'attivazione glucosio-indotta



dell'inflammosoma caspasi-1 e alla diminuzione della sintesi di antagonista del recettore dell' IL-1 (IL-1Ra). L'idea che nel DM2 una carenza relativa dell'antagonista dell'IL-1 possa portare al malfunzionamento glucosio-indotto delle cellule beta è confermata da studi clinici che dimostrano che, nei pazienti con DM2, migliorando l'antagonismo all'IL-1 migliorano la glicemia e la funzione delle cellule beta. In effetti, in corso di DM2, IL-1Ra induce la riduzione sia del HbA_{1c} che della glicemia e della funzione delle cellule beta, ma non influenza il peso o l'indice di massa corporea e la sensibilità all'insulina.

Anakinra (Kineret[®]) è una molecola ricombinante costituita dalla forma sintetica, non glicosilata, dell'antagonista del IL-1Ra, prodotta in cellule di E.Coli. Esso imita il meccanismo endogeno alla base della regolazione dell'IL-1. Ha un peso molecolare di 17.3 kilodaltons ed è composto da 153 aminoacidi. La principale differenza tra Kineret[®] e IL-1Ra endogena umana è l'inclusione di un singolo residuo di metionina nell'aminoacido terminale di Kineret[®]. Kineret[®] è stato progettato per ridurre lo squilibrio nel metabolismo dell'IL-1; agisce inibendo competitivamente il legame dell'IL-1 con il suo recettore di tipo 1 (IL-1R1), bloccandone così l'attività biologica. Questo processo mima l'attività dell'IL-1Ra endogena.

Recentemente Larsen et al (6) hanno confermato i dati sopra riportati relativi alla capacità di Kineret[®] di migliorare il controllo glicemico nei pazienti con DM2; molto probabilmente ciò avviene grazie ad un miglioramento della funzione secretoria delle cellule beta. In effetti, si può riscontrare che, nei pazienti che hanno ricevuto Kineret[®], il miglioramento della glicemia si correla con l'aumento della capacità secretoria delle cellule beta; negli stessi pazienti tuttavia non si registrano modificazioni della sensibilità insulinica valutate mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, indici di sensibilità all'insulina basati sul test di tolleranza al glucosio, espressione genica insulino-regolata nel muscolo scheletrico o mediante i livelli sierici di adipochine. Infine i livelli di BMI dei pazienti rimangono stabili, escludendo così un effetto anoressigenico del farmaco. Comunque, gli Autori non escludono che dosi più elevate di anakinra possano migliorare la sensibilità all'insulina.

1.2 Descrizione del farmaco

Vedi Par. 1.1 Informazione di base e razionale



1.3 Valutazione Rischio/Beneficio

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha stabilito che i benefici di Kineret[®] sono superiori ai suoi rischi, nel trattamento dei segni e sintomi dell'artrite reumatoide, in associazione con metotrexato, nei pazienti con risposta inadeguata al solo metotrexato.

Il comitato ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kineret[®] (EPAR - EMEA/H/C/363).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio no-profit clinico è di verificare se la somministrazione di anakinra in pazienti affetti da AR, e DM2 come comorbidità, è in grado di determinare un miglioramento del controllo glicemico, oltre che dei segni e sintomi dell'AR, a tal fine determinando un miglioramento della pratica clinica dell'utilizzo di tale farmaco che potrebbe controllare entrambe le morbidità di tali pazienti.

Nel corso dello studio, anakinra sarà utilizzato nell'indicazione e nel dosaggio autorizzati, secondo quanto prescritto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), con l'obiettivo di migliorare la normale pratica clinica.

3. DISEGNO SPERIMENTALE

3.1 Endpoint dello Studio

Endpoint Primario

Variazione del livello di emoglobina glicata, rispetto alle condizioni basali, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento.

Endpoint Secondari

- **Efficacia**

Valutazione dei segni e sintomi di AR dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento:

- Percentuale dei pazienti in remissione (criteri European League Against Rheumatism - EULAR) in base alla valutazione del Disability Activity Score (DAS28) e del Simplified Disease Activity Index (SDAI);
- Percentuale dei pazienti migliorati (criteri EULAR) in base alla valutazione del DAS28 e dello SDAI;
- Conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni);



- Conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni);
- Somministrazione dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Parametri di laboratorio:

- Variazione, rispetto alle condizioni basali, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:
 - Proteina C reattiva (CRP) e velocità di eritrosedimentazione (ESR);
 - Livelli plasmatici di glucosio
 - Livelli plasmatici di trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL;
 - Microalbuminuria.
- Variazione, rispetto alle condizioni basali, dopo 6 mesi, 12 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:
 - anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNAs) e anticorpi ANAs.
- Variazione, rispetto alle condizioni basali e dopo 12 mesi di trattamento dei seguenti parametri di laboratorio:
 - Anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) e fattore reumatoide.

Parametri strumentali - Variazione dei parametri ecocardiografici:

- Valutazione, rispetto al basale, dopo 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento dei seguenti parametri:
 - Variazioni funzionali del ventricolo sinistro;
 - Variazioni del flusso coronarico;
 - Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro.

Altri parametri clinici:

- Valutazione rispetto al basale, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi di trattamento dell'indice di massa corporea (BMI);
- Valutazione rispetto al basale, a 12 mesi e a 24 mesi di trattamento della retinopatia diabetica.



Sicurezza

La valutazione dei parametri di sicurezza sarà effettuata a 3, 6, 12, 24 mesi di trattamento e saranno osservati i seguenti parametri:

- Valutazione della frequenza e dell'intensità degli eventi avversi (AE) secondo le procedure definite dal protocollo di studio;
- Valutazione dei parametri di laboratorio e strumentali;
- Valutazione dei segni vitali e dell'esame obiettivo;
- Valutazione degli episodi di ipoglicemia.

3.2 Disegno dello studio

Studio clinico "no-profit" per il miglioramento della pratica clinica, randomizzato, controllato, per gruppi paralleli, in aperto, multicentrico progettato per verificare la possibilità che la somministrazione di anakinra (Kineret®) determini un miglioramento del controllo glicemico, oltre che dei segni e sintomi dell'AR in pazienti affetti da AR e DM2 come comorbidità.

Un totale di 200 pazienti con diagnosi di AR, e DM2 come comorbidità, saranno arruolati in circa 20 centri in Italia.

I pazienti saranno randomizzati in due bracci di trattamento. In entrambi i bracci i farmaci saranno utilizzati nell'indicazione e nei dosaggi autorizzati, secondo la normale pratica clinica. Al braccio in trattamento col farmaco in studio sarà somministrato anakinra, mentre al gruppo di controllo sarà somministrato un altro farmaco utilizzato per il trattamento dell'AR facente parte della classe degli inibitori del TNF- α .

Lo studio prevede una fase iniziale di screening e un periodo di trattamento della durata di 24 mesi.

3.3 Randomizzazione

L'allocazione a uno dei due gruppi di trattamento avverrà in base ad una lista di randomizzazione a blocchi permutati.

4. POPOLAZIONE IN STUDIO

4.1 Dimensione del campione

Un totale di 200 pazienti con diagnosi di AR e DM2 saranno arruolati in circa 25 centri in Italia, per ottenere almeno 168 pazienti valutabili (84 per gruppo di trattamento).



4.2 Selezione dei pazienti

4.2.1 Criteri di inclusione

- Pazienti maschi e femmine di età ≥ 18 anni;
- Precedente diagnosi AR che soddisfi i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR)/EULAR;
- DM2 diagnosticato da almeno 6 mesi secondo i criteri dell'American Diabetes Association (ADA);
- Pazienti con risposta inadeguata ad un precedente trattamento con metotrexato (determinata sulla base della valutazione del medico);
- BMI < 35 ;
- Emoglobina glicata $\geq 7\% < 10\%$;
- Punteggio minimo DAS 28 > 3.2
- Per i pazienti trattati precedentemente con un farmaco biologico, sospensione del trattamento per un periodo di almeno un 1 mese prima dell'arruolamento;
- Per i pazienti in trattamento farmacologico con farmaci ipoglicemizzanti al momento dell'arruolamento, nessuna variazione in termini di farmaco somministrato e di posologia, per un periodo di almeno 3 mesi prima dell'arruolamento;
- Per i pazienti in trattamento farmacologico con altri farmaci al momento dell'arruolamento, nessuna variazione in termini di farmaco somministrato e di posologia per un periodo di almeno 1 mese prima dell'arruolamento;
- Assenza di segni e sintomi riferibili a cardiopatia ischemica;
- Firma del Consenso informato.

4.2.2 Criteri di esclusione

Un paziente sarà escluso dallo studio se soddisfa uno dei seguenti criteri:

- DM2 diagnosticato da più di 10 anni;
- Infezione acuta in atto o infezione cronica grave in fase di riacutizzazione, che presenti uno o più dei seguenti elementi:
 - livelli di CRP > 30 mg/L
 - febbre
 - trattamento in corso con antibiotici;



- Infezioni granulomatoze croniche (ad esempio presenza di tubercolosi diagnosticata su base radiografica o mediante specifici esami di laboratorio);
- Storia clinica di infezioni ricorrenti o presenza di patologie che predispongano a contrarre infezioni;
- Valori di peptide C < 0.5 ng/mL (0.1665 ng/mL);
- Presenza di neutropenia (leucociti < 2000/mm³) o anemia (emoglobina < 11g/dl per l'uomo e 10g/dl per la donna);
- Presenza di una o più delle controindicazioni previste dal RCP del farmaco in studio (Kineret®);
- Presenza di una o più delle Controindicazioni previste dal RCP del farmaco di controllo (inibitori del TNF-alfa; ATC L04AB);
- Presenza di una o più controindicazioni al trattamento con metotrexato;
- Precedente attacco ischemico o infarto del miocardio;
- Insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV;
- Insufficienza epatica o malattia epatica in atto (valori di ALAT/ASAT aumentati di almeno due volte rispetto ai limiti di normalità);
- Gravidanza in atto o donna in età fertile con non utilizza misure contraccettive;
- Allattamento;
- Partecipazione ad un altro studio clinico 6 mesi prima la randomizzazione;
- Sindrome depressiva grave o altra malattia psichiatrica che, a giudizio del medico, possa precludere la partecipazione del paziente allo studio;
- Presenza di neoplasie maligne note;
- Storia clinicamente significativa di abuso di alcolici o di tossicodipendenza che, a giudizio del medico, possa precludere la partecipazione del soggetto allo studio;
- Qualsiasi condizione che, a giudizio del medico, precluda la possibilità di utilizzare il farmaco in studio o il farmaco di controllo (inibitori del TNF-alfa; ATC L04AB) secondo le condizioni previste dal RCP;
- Qualsiasi altra condizione o parametro di laboratorio che, a giudizio del medico, precluda la partecipazione del soggetto allo studio.



4.3 Criteri per il ritiro dei soggetti dalla sperimentazione

I pazienti devono essere informati della possibilità di interrompere lo studio in qualsiasi momento lo ritengano opportuno. Ogni interruzione deve essere documentata in modo completo nella CRF dallo Sperimentatore.

Lo Sperimentatore dovrà compiere ogni ragionevole sforzo per mantenere il paziente nel protocollo di studio. Se tuttavia sarà necessario escludere il paziente, dovrà essere effettuata una valutazione conclusiva completa. Tutti i risultati di questa valutazione e una descrizione delle ragioni che hanno portato all'esclusione del paziente devono essere registrate nella CRF.

I pazienti potranno interrompere prematuramente lo studio qualora si verifichi una delle seguenti condizioni:

- Richiesta del paziente, anche non motivata;
- Ritiro del consenso da parte del paziente;
- Comparsa di reazioni avverse serie che, a giudizio dello sperimentatore, rendano impossibile la continuazione dello studio;
- Violazione del protocollo di studio che, a giudizio dello sperimentatore, pregiudichino la partecipazione del soggetto allo studio;
- Ogni situazione nella quale lo sperimentatore ritenga che l'esclusione dallo studio sia nell'interesse del paziente;
- Comparsa di criteri di esclusione.

Per quanto possibile, il ritiro dallo studio dovrebbe avvenire dopo una reciproca consultazione. Nel caso di chiusura anticipata tutta la documentazione deve essere ritornata alla CRO Pharmaceutical Development and Services srl.

Sarà cura dello sperimentatore seguire i pazienti per un periodo di tempo appropriato, in relazione all'evento che ha determinato il loro ritiro dallo studio, in maniera da verificare le condizioni cliniche, eventuali controlli di laboratorio, e/o la comparsa di eventi avversi anche a distanza di tempo dalla cessazione della terapia. Le autorità coinvolte devono essere informate.

I dati dei pazienti che hanno interrotto lo studio saranno inclusi nella valutazione complessiva sull'efficacia del farmaco e sulla sua tollerabilità (vedi par. 8.5 gestione dati mancanti).



5. TRATTAMENTO DEI SOGGETTI

Sia il farmaco in studio che il farmaco di controllo saranno utilizzati nell'ambito della normale pratica clinica, in conformità all'indicazione e secondo i dosaggi previsti dal rispettivo RCP.

Sia anakinra (Kineret[®]), che la classe di farmaci utilizzata come controllo (inibitori TNF- α) rappresentano un trattamento normalmente utilizzato nella pratica clinica per la cura dell'artrite reumatoide. Sulla base della attuali evidenze scientifiche, anakinra sembra essere efficace nella riduzione dell'emoglobina glicata in pazienti con artrite reumatoide e diabete come comorbidità.

5.1 Trattamento

5.1.1 Dosaggio, Posologia e via di somministrazione

I pazienti saranno randomizzati in due gruppi di trattamento.

Gruppo in trattamento col farmaco sperimentale:

I soggetti verranno trattati con anakinra (Kineret[®]) 100 mg/UID per via sottocutanea; in conformità a quanto previsto dal RCP. Il farmaco sarà somministrato con auto iniezione per via sottocutanea nell'addome o nella coscia.

Il trattamento avrà la durata di 24 mesi.

Tutti i pazienti saranno istruiti dal personale dello studio sulla procedura per la corretta somministrazione del farmaco con iniezione sterile sottocutanea. La somministrazione della prima dose avverrà nel centro sperimentale sotto controllo diretto del personale del centro. Questa supervisione del personale permetterà di verificare la sicurezza del paziente e l'appropriata tecnica di iniezione sottocutanea in modo che tutte le dosi successive possano essere somministrate fuori dal centro.

Gruppo trattato con il farmaco di controllo:

I soggetti verranno trattati con un farmaco appartenente alla classe degli inibitorie del TNF-alfa (ATC L04AB); tali farmaci rappresentano un trattamento "usual care" per i pazienti affetti da artrite reumatoide; la scelta dello specifico prodotto medicinale è lasciata al giudizio del medico. La posologia e le modalità di somministrazione dovranno essere conformi a quanto previsto dal RCP del prodotto medicinale somministrato.

Il trattamento avrà la durata di 24 mesi.



5.1.2 Trattamenti concomitanti

- *Trattamento con metotrexato*

A tutti i pazienti verrà anche somministrato metotrexato, in conformità a quanto previsto dal RCP ad un dosaggio compreso tra 15 e 20 mg alla settimana (a giudizio del medico).

- *Trattamento ipoglicemizzante*

I soggetti saranno invitati a mantenere le abitudini alimentari e lo stile di vita in corso al momento della randomizzazione.

Al momento dell'arruolamento, i soggetti manterranno il trattamento farmacologico ipoglicemizzante in corso prima dello studio. Nel corso dello studio, il trattamento ipoglicemizzante potrà essere modificato a giudizio del medico secondo linee guida (7).

I pazienti verranno stratificati sulla base dei loro trattamenti antidiabetici, quali:

- sola dieta;
- trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali (ADO);
- trattamento con insulina;
- trattamento con ADO e insulina.

- *Trattamento con farmaci antiinfiammatori*

Al momento dell'arruolamento, i soggetti manterranno il trattamento con farmaci antiinfiammatori steroidei e non-steroidi (NSAID) in corso prima dello studio. Nel corso dello studio, il trattamento con NSAID potrà essere modificato a giudizio del medico; è prevista l'interruzione dello studio in caso di variazione del dosaggio dei farmaci antiinfiammatori steroidei.

5.1.3 Altri trattamenti

Per tutta la durata dello studio tutti i soggetti riceveranno 5 mg di acido folico ogni settimana.

Ogni trattamento che il soggetto ha intrapreso nel mese precedente l'inclusione nello studio, al momento dell'arruolamento o che riceve durante lo studio stesso deve essere registrato nella cartella clinica e riportato nella CRF. Ogni variazione dei trattamenti concomitanti durante il periodo di studio deve essere ugualmente registrata. Per qualsiasi trattamento concomitante dovrà essere indicato: il nome del principio attivo, la dose, la data di inizio e di fine trattamento.



5.1.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso

Vedi RCP di Kineret[®] in allegato 2.

5.1.5 Confezionamento, etichettatura del farmaco

Lo studio è in aperto; verrà somministrato il prodotto medicinale Kineret[®]. Le confezioni utilizzate nel corso dello studio sono quelle destinate all'uso commerciale (vedi RCP allegato di Kineret).

Anakinra sarà fornito in siringhe pre-riempite (100 mg Anakinra in 0,67 ml) per auto iniezione. Il farmaco sarà somministrato per via sottocutanea nell'addome o nella coscia.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

5.1.6 Conservazione del farmaco

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce (vedi RCP Kineret[®] in allegato).

5.1.7 Distribuzione del farmaco ai pazienti

Trattandosi di uno studio per il miglioramento della normale pratica clinica, in conformità a quanto previsto dall'art. 2, comma 1 del Decreto Ministero della Salute 17 dicembre 2004 ("decreto no-profit") il farmaco resta a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Il farmaco verrà fornito al paziente secondo le modalità previste dai vari centri ospedalieri che partecipano allo studio. Lo Sperimentatore ha l'obbligo di tenere la contabilità di tutto il farmaco somministrato ai pazienti per tutta la durata dello studio, utilizzando la modulistica predisposta.

5.1.8 Drug Accountability e restituzione dei materiali

Lo sperimentatore inviterà i soggetti partecipanti allo studio a compilare un apposito diario in cui verrà registrata l'assunzione del farmaco. Il diario verrà utilizzato per la drug accountability.

Non è prevista la restituzione, da parte dei pazienti, delle confezioni vuote e non utilizzate dei medicinali.

5.2 Compliance

Lo sperimentatore dovrà istruire i pazienti a riportare a ciascuna visita di controllo il diario attestante l'assunzione del farmaco in studio.



La valutazione della compliance del paziente sarà effettuata mediante la valutazione dei dati riportati nel diario. Tale conteggio dovrà essere riportato nella apposita sezione della CRF.

La percentuale di compliance verrà calcolata mediante la formula:

$$\% \text{ Compliance} = \frac{\text{Numero di unità galeniche assunte}}{\text{Numero di unità galeniche che avrebbero dovuto essere assunte}} \times 100$$

Il paziente sarà considerato aderente al protocollo terapeutico se avrà assunto almeno l'80% del farmaco previsto.

5.3 Durata del trattamento

Il protocollo di studio prevede un periodo di trattamento di 24 mesi.

5.4 Sospensione/Interruzione del trattamento

Il paziente deve interrompere il trattamento, e seguire le procedure standard previste dal par. 4.3 del protocollo, se dopo 6 mesi di trattamento si verifica i seguenti casi:

- I pazienti non raggiungono la remissione clinica della AR o almeno un moderato miglioramento clinico (secondo la valutazione dello sperimentatore), che consenta un soddisfacente equilibrio nella qualità della vita;
- I pazienti presentano un peggioramento del compenso glicemico (secondo la valutazione dello sperimentatore).

È prevista l'interruzione dello studio in caso di variazione del dosaggio dei farmaci antiinfiammatori steroidei.

6. PROCEDURE DELLO STUDIO

6.1 Valutazione endpoint primario

L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla variazione del livello di emoglobina glicata, rispetto alle condizioni basali, dopo 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi.

I risultati dell'HbA_{1c} dovranno essere riportati utilizzando le unità di misura IFCC (mmol/mol) e le unità derivate NGSP (%), utilizzando l'equazione generale IFCC-NGSP per effettuare la conversione. La relazione tra i due modi di espressione del risultato è la seguente (8):



$$HbA1c \text{ "allineata DCCT" } (\%) = 0,0915 \times HbA1c \text{ "allineata IFCC" } (mmol/mol) + 2,15$$

6.2 Valutazione degli endpoint secondari

6.2.1 DAS 28

Valutazione della percentuale dei pazienti in remissione e dei pazienti migliorati utilizzando la scala di valutazione DAS28 (9).

Il DAS28 è un indice di valutazione dell'artrite reumatoide. È calcolato usando la formula che include il numero di articolazioni tumefatte e il numero di articolazioni dolenti (28 articolazioni):

$$DAS28 = 0.56 \cdot \sqrt{(t28)} + 0.28 \cdot \sqrt{(sw28)} + 0.70 \cdot \ln(ESR) + 0.014 \cdot GH$$

dove:

t28 = numero di articolazioni dolenti su 28

sw28 = numero di articolazioni tumefatte su 28

Ln (ESR) = Logaritmo naturale della VES (mm/ora)

GH = Stato di salute complessivo (scala visuo-analogica)

Il DAS è applicabile alla valutazione della attività di malattia in un determinato momento e alla valutazione della modifica nel tempo della attività della malattia.

I criteri di valutazione DAS28 sono i seguenti:

- paziente migliorato: riduzione del punteggio di attività di malattia da $> 5,1$ (elevata attività di malattia) a $< 3,2$ (bassa attività di malattia) oppure da $< 3,2$ (bassa attività di malattia) a $< 2,6$ (remissione).
- paziente in remissione: punteggio $< 2,6$

6.2.2 SDAI

Valutazione della percentuale dei pazienti in remissione e dei pazienti migliorati utilizzando la scala di valutazione SDAI (9).

Lo SDAI è una misura semplificata di calcolo dell'attività della malattia. Si ottiene dalla somma aritmetica di cinque parametri: numero di articolazioni dolenti (0-28), numero di articolazioni tumefatte (0-28), valutazione globale della attività della malattia da parte del paziente mediante VAS (0-10 cm), valutazione globale della attività della malattia da parte del medico mediante VAS (0-10 cm), concentrazione sierica della proteina C reattiva.

I criteri di valutazione SDAI sono i seguenti:



Paziente migliorato riduzione del punteggio da > 26 (alta attività di malattia) a ≤ 11 (bassa attività di malattia)

Paziente in remissione $< 3,3$

6.2.3 Conta delle Articolazioni tumefatte

Saranno valutate 66 articolazioni; verrà riportato il numero di articolazioni tumefatte che saranno classificate come "presenti" o "assenti" sul modulo di valutazione. Solo 28 articolazioni specifiche saranno considerate come calcolo per DAS28 e SDAI. Le articolazioni trattate farmacologicamente mediante iniezione intra-articolare non saranno valutate per un periodo di 3 mesi dopo il trattamento.

6.2.4 Conta delle Articolazioni dolenti

Saranno valutate 68 articolazioni dolenti alla mobilitazione passiva o alla pressione sulla interlinea articolare esprimendo il dolore alle articolazioni come "presente" o "assente" nel modulo di valutazione. Solo 28 articolazioni specifiche saranno considerate nel calcolo DAS28. Le articolazioni trattate farmacologicamente mediante iniezione intra-articolare non saranno valutate per un periodo di 3 mesi dopo il trattamento.

6.2.5 VAS paziente

Valutazione dell'attività della malattia da parte del paziente con scala analogica visiva del dolore (VAS).

Al paziente verrà consegnato un foglio con una linea orizzontale (non graduata, lunga 10 cm, con scritto all'estremità sinistra "assente" e all'estremità destra "massima attività") e gli verrà chiesto di segnare su questa linea l'intensità del proprio dolore.

6.2.6 VAS Medico

Valutazione dell'attività della malattia da parte del medico mediante VAS.

Sarà valutato il giudizio del medico sul grado complessivo di attività della malattia espresso mediante scala analogica visiva riferendosi per confronto alla precedente rilevazione clinica.

Al medico sarà consegnato un foglio con una linea orizzontale (non graduata, lunga 10 cm, con scritto all'estremità sinistra "assenza di attività della malattia" e all'estremità destra "massima attività della malattia"); il medico dovrà segnare su questa linea il grado complessivo di attività della malattia.



6.2.7 VAS Dolore

Valutazione del dolore con scala analogica visiva del dolore (VAS).

Al paziente verrà consegnato un foglio con una linea orizzontale (non graduata, lunga 10 cm, con scritto all'estremità sinistra "assente" e all'estremità destra "Massimo Dolore") e gli verrà chiesto di segnare su questa linea l'intensità del proprio dolore

6.2.8 Questionario per la valutazione della salute (HAQ)

Lo Stanford Health Assessment Questionnaire HAQ (10) è uno dei componenti dei criteri ACR ed assegna un punteggio alla capacità di svolgere le attività quotidiane da 0 (bassa disabilità) a 3 (disabilità molto grave).

6.2.9 Parametri di laboratorio per la valutazione dell'AR:

I seguenti parametri verranno misurati utilizzando le metodiche normalmente in uso nei laboratori dei centri sperimentali:

- proteina C reattiva (CRP);
- velocità di eritrosedimentazione degli eritrociti (ESR);
- fattore reumatoide;
- anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) valutati mediante test di seconda generazione, CCP2/ELISA oppure un test di terza generazione, CCP3/ELISA;
- anticorpi anti-nucleo (ANAs) valutati mediante test ELISA;
- anticorpi anti-DNA a doppia elica (anti-dsDNAs) valutati mediante test radioimmunologico di Farr o l'immunofluorescenza su *Crithidia luciliae*, oppure ELISA.

6.2.10 Parametri di laboratorio per la valutazione del DM:

I seguenti parametri verranno misurati utilizzando le metodiche normalmente in uso nei laboratori dei centri sperimentali:

- glicemia a digiuno, trigliceridemia, colesterolo totale, colesterolo HDL e colesterolo LDL.
- microalbuminuria valutata mediante il rapporto albumina/creatinina (ACR) su un campione di urina raccolto al mattino.



6.2.11 Parametri strumentali ecocardiografici:

- Variazioni funzionali del ventricolo sinistro valutate mediante TDI (Tissue Doppler Imaging):
 - radial peak myocardial systolic velocity Sm: cm/sec;
 - early diastolic velocity Em: cm/sec;
 - strain and strain rate both in radial and longitudinal contractility: Cm/sec
- Variazioni del flusso coronarico valutate mediante misurazione del flusso aortico (Pulse Wave Velocity technique): L/min;
- Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro valutati mediante Relative Wall Thickness (RWT): mm.

6.2.12 Valutazione della retinopatia diabetica

La retinopatia verrà valutata mediante esame del fondo oculare, in accordo con quanto previsto dalle linee guida AMD 2002.

6.2.13 Indice di massa corporea (BMI)

L'indice di massa corporea verrà valutato usando la seguente formula:

$$\text{BMI} = \text{peso (kg)} / \text{altezza}^2 (\text{m}^2)$$

6.2.14 Endpoint di Safety

- Valutazione dei segni vitali e dell'esame obiettivo;
- Valutazione dei parametri di laboratorio e strumentali;
- Valutazione del tipo, frequenza e intensità degli eventi avversi (AE) secondo le procedure definite dal protocollo di studio (vedi capitolo 7);
- Valutazione degli episodi di ipoglicemia, classificati come:
 - *Grave*: episodio che mette in pericolo la vita del paziente e richiede un intervento medico immediato;
 - *Moderato*: livelli plasmatici di glucosio < 56 mg/dl e/o presenza di sintomatologia che non richiede un intervento medico immediato;
 - *Lieve*: livelli plasmatici di glucosio \geq 56 mg/dl o presenza di sintomatologia che non ha richiesto la misurazione della glicemia;



- Andr  inoltre indicato se l'episodio glicemico   intercorso durante la notte tra le 23:00 e le 5:59 incluse.

6.3 Esami di laboratorio generali

Oltre agli esami gi  elencati nel paragrafo 6.2 saranno effettuati i seguenti esami di laboratorio.

6.3.1 Ematologia

Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica.

6.3.2 Chimica clinica

Azotemia (BUN), creatininemia, bilirubina, transaminasi (ALAT/ASAT), fosfatasi alcalina, sodio, potassio, calcio, acido urico, proteine totali, albumina.

6.3.3 Analisi delle urine:

Esame completo delle urine.

Tutti i suddetti esame verranno effettuati utilizzando le metodiche normalmente in uso nei laboratori dei centri sperimentali.

Il prelievo di sangue deve essere eseguito dopo la valutazione del dolore, la somministrazione dei questionari e la valutazione dei segni vitali.

6.4 Calendario delle visite

Ciascun paziente sar  sottoposto a 6 visite:

Visita 0 (Visita di screening);

Visita 1 – mese 0 (Visita di inizio studio; entro 10 giorni dalla Visita 0);

Visita 2 – mese 3 (dopo 3 mesi dalla Visita 1);

Visita 3 – mese 6 (dopo 6 mesi dalla Visita 1);

Visita 4 – mese 12 (dopo 12 mesi dalla Visita 1);

Visita 5 – mese 24 (Visita finale; dopo 24 mesi dalla Visita 1).

Per ogni paziente la durata dello studio sar  di 24 mesi complessivi.



Visita 0 (Visita di screening)

Nel corso della Visita 0, avverrà la selezione dei pazienti. Lo Sperimentatore, dopo aver esaurientemente informato il paziente e dopo avergli lasciato tutto il tempo necessario per i chiarimenti del caso, lo inviterà a firmare il Consenso Informato.

Dopo la firma del Consenso Informato, il paziente sarà sottoposto a visita medica, prelievo ematico e urinario, e test strumentali specifici per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione.

In particolare, saranno effettuate le seguenti valutazioni:

- Firma del consenso informato;
- Dati demografici (iniziali, data di nascita, sesso, altezza, peso);
- Anamnesi;
- Valutazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea);
- Esame obiettivo;
- BMI;
- Valutazione clinica dell'AR mediante:
 - punteggi diagnostici specifici DAS-28;
 - punteggi diagnostici specifici SDAI;
 - conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni);
 - conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni);
 - somministrazione dell'HAQ.
- Valutazione biochimica dell'AR mediante: CRP, ESR, anti-CCP, anti-dsDNAs, ANAs, fattore reumatoide;
- Valutazione HbA_{1c};
- Glicemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL;
- Test specifico per la diagnosi di tubercolosi (PPD e/o QFT);
- Esame radiografico del torace (non necessario se già effettuato nei 3 mesi precedenti la visita);
- Elettrocardiogramma a 12 derivazioni;
- Valutazione di segni e sintomi di cardiopatia ischemica;
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica;
- Esami di chimica clinica;



- Esame completo delle urine e microalbuminuria;
- Test di gravidanza;
- Registrazioni patologie concomitanti;
- Registrazione dei trattamenti farmacologici concomitanti e/o di quelli intrapresi dal paziente nei 3 mesi precedenti la visita di arruolamento.

Alcuni delle suddette valutazioni potranno non essere effettuate se il paziente è già in possesso dei risultati delle stesse. L'utilizzabilità dei risultati già in possesso del paziente ai fini dello studio saranno lasciati alla discrezione dello sperimentatore, ad eccezione dell'esame radiografico del torace (che deve essere stato effettuato nei 3 mesi precedenti la visita).

Al termine delle visite, il paziente sarà invitato a presentarsi per la visita successiva (Visita 1 – Visita di inizio studio), che dovrà essere effettuata dopo che lo Sperimentatore e/o il paziente saranno entrati in possesso di tutti i risultati delle valutazioni effettuate nella Visita 0, e comunque non oltre 10 giorni dalla data della Visita 0.

Visita 1 (Visita di inizio studio - mese 0)

Questa visita dovrà essere effettuata entro e non oltre 10 giorni dalla Visita 0.

Nel corso della Visita 1, saranno verificati i risultati degli esami di laboratorio e degli esami strumentali effettuati nel corso della Visita 0. Successivamente lo Sperimentatore, dopo aver verificato che siano rispettati tutti i criteri di inclusione e nessun criterio di esclusione, procederà all'arruolamento dei pazienti giudicati idonei e alla loro randomizzazione in uno dei due gruppi di trattamento.

Dopo la randomizzazione, i pazienti verranno sottoposti ad una serie di procedure e, successivamente, sarà consegnato loro il Diario del Paziente per prendere nota dell'assunzione dei farmaci il paziente sarà istruito dallo sperimentatore sulla compilazione del Diario. Verrà quindi somministrata la prima dose del farmaco in sperimentazione e del farmaco di controllo; il paziente verrà istruito dallo Sperimentatore sulle modalità di auto-somministrazione dei farmaci. La somministrazione della prima dose dei farmaci dovrà essere registrata nella CRF e nel Diario del paziente. Il farmaco in sperimentazione e il farmaco di controllo verranno consegnati al paziente, tramite la farmacia dell'ospedale o secondo le modalità previste dalle procedure in vigore presso i vari centri sperimentali.



Lo sperimentatore inviterà il paziente a ripresentarsi dopo 3 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 1 portando con sé il diario del paziente; egli inoltre istruirà il paziente a mettersi tempestivamente in contatto con lui nell'eventualità di insorgenza di disturbi di qualsiasi natura.

In particolare, nel corso della Visita 1 i pazienti saranno sottoposti alle seguenti procedure:

- Valutazione dei criteri di inclusione/esclusione;
- Randomizzazione;
- Valutazione dei parametri ecocardiografici:
 - Variazioni funzionali del ventricolo sinistro valutate mediante TDI;
 - Variazioni del flusso coronarico valutate mediante Pulse Wave Velocity;
 - Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro valutati RWT;
- Valutazione della retinopatia diabetica mediante esame del fondo oculare;
- Somministrazione della prima dose del farmaco sperimentale o di quello di controllo;
- Consegna del Diario del paziente;
- Profilassi anti-tubercolare specifica per pazienti senza malattia in atto, ma risultati positivi all'esame radiografico del torace e/o al test specifico per la diagnosi di tubercolosi (PPD e/o QFT).

Visita 2 (mese 3)

La Visita 2 verrà effettuata dopo 3 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 1.

Nel corso della Visita 2, dopo la verifica dei criteri di inclusione/esclusione, la rilevazione degli eventi avversi e la valutazione della compliance al trattamento (effettuata mediante l'esame del Diario del paziente) il paziente verrà sottoposto alle valutazioni previste. Al termine della visita, al paziente verrà consegnato il Diario del paziente. Il farmaco in sperimentazione e il farmaco di controllo verranno consegnati al paziente, tramite la farmacia dell'ospedale o secondo le modalità previste dalle procedure in vigore presso i vari centri sperimentali.

Lo sperimentatore inviterà il paziente a ripresentarsi dopo 3 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 2 portando con sé il Diario del paziente egli inoltre istruirà il paziente a mettersi tempestivamente in contatto con lui nell'eventualità di insorgenza di disturbi di qualsiasi natura.

In particolare, nel corso della Visita 2 i pazienti saranno effettuate le seguenti procedure:

- Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione applicabili;
- Rilevazione degli eventi avversi;



- Verifica della compliance mediante valutazione del Diario del paziente;
- Registrazioni patologie concomitanti;
- Registrazione dei trattamenti concomitanti;
- Valutazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea);
- Esame obiettivo;
- BMI;
- Valutazione clinica dell'AR mediante:
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici DAS-28;
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici SDAI;
 - conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni);
 - conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni);
 - somministrazione dell'HAQ.
- Valutazione biochimica dell'AR mediante: CRP, ESR;
- Valutazione HbA_{1c};
- Glicemia a digiuno, trigliceridemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL;
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica;
- Esami di chimica clinica;
- Esame completo delle urine e microalbuminuria;
- Ritiro del Diario del paziente compilato e consegna del Diario successivo.

Visita 3 (mese 6)

La Visita 3 verrà effettuata dopo 3 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 2.

Nel corso della Visita 3, dopo la verifica dei criteri di inclusione/esclusione, la rilevazione degli eventi avversi e la valutazione della compliance al trattamento, effettuata mediante l'esame del Diario del paziente il paziente verrà sottoposto alle valutazioni previste. Al termine della visita, al paziente verrà consegnato il Diario del paziente. Il farmaco in sperimentazione e il farmaco di controllo verranno consegnati al paziente, tramite la farmacia dell'ospedale o secondo le modalità previste dalle procedure in vigore presso i vari centri sperimentali.

Lo sperimentatore inviterà il paziente a ripresentarsi dopo 6 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 3 portando con sé il Diario del paziente; egli inoltre istruirà il paziente a mettersi tempestivamente in contatto con lui nell'eventualità di insorgenza di disturbi di qualsiasi natura.

In particolare, nel corso della Visita 3 i pazienti saranno effettuate le seguenti procedure:



- Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione applicabili;
- Rilevazione degli eventi avversi;
- Verifica della compliance mediante valutazione del Diario del paziente;
- Registrazione patologie concomitanti;
- Registrazione dei trattamenti concomitanti;
- Valutazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea);
- Esame obiettivo;
- BMI;
- Valutazione clinica dell'AR mediante:
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici DAS-28;
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici SDAI;
 - conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni);
 - conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni);
 - somministrazione dell'HAQ;
- Valutazione biochimica dell'AR mediante: CRP, ESR, anti-dsDNAs, ANAs;
- Valutazione HbA_{1c};
- Glicemia a digiuno; trigliceridemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL;
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica;
- Esami di Chimica clinica;
- Esame completo delle urine e microalbuminuria;
- Valutazione dei parametri ecocardiografici:
 - Variazioni funzionali del ventricolo sinistro valutate mediante TDI;
 - Variazioni del flusso coronarico valutate mediante Pulse Wave Velocity;
 - Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro valutati mediante RWT;
- Valutazione della retinopatia diabetica mediante esame del fondo oculare;
- Ritiro del Diario compilato del paziente compilato e consegna del Diario successivo;
- Esame radiografico del torace per i pazienti che hanno ricevuto la profilassi anti-tubercolare.



Visita 4 (mese 12)

La Visita 4 verrà effettuata dopo 6 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 3.

Nel corso della Visita 4, dopo la verifica dei criteri di inclusione/esclusione, la rilevazione degli eventi avversi e la valutazione della compliance al trattamento, effettuata mediante l'esame del Diario del paziente, il paziente verrà sottoposto alle valutazioni previste. Al termine della visita, al paziente verrà consegnato il Diario del paziente. Il farmaco in sperimentazione e il farmaco di controllo verranno consegnati al paziente, tramite la farmacia dell'ospedale o secondo le modalità previste dalle procedure in vigore presso i vari centri sperimentali.

Lo sperimentatore inviterà il paziente a ripresentarsi dopo 12 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 4 portando con sé il Diario del paziente; egli inoltre istruirà il paziente a mettersi tempestivamente in contatto con lui nell'eventualità di insorgenza di disturbi di qualsiasi natura.

In particolare, nel corso della Visita 4 i pazienti saranno effettuate le seguenti procedure:

- Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione applicabili;
- Rilevazione degli eventi avversi;
- Verifica della compliance mediante valutazione del Diario del paziente e Registrazioni patologie concomitanti;
- Registrazione dei trattamenti concomitanti;
- Valutazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea);
- Esame obiettivo;
- BMI;
- Valutazione clinica dell'AR mediante:
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici DAS28;
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici SDAI;
 - conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni);
 - conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni);
 - somministrazione dell' HAQ.
- Valutazione biochimica dell'AR mediante: CRP, ESR, anti-CCP, anti-dsDNAs, ANAs, fattore reumatoide;
- Valutazione HbA_{1c};
- Glicemia a digiuno; trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL;
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica;



- Esami di chimica clinica;
- Esame completo delle urine e microalbuminuria;
- Valutazione dei parametri ecocardiografici:
 - Variazioni funzionali del ventricolo sinistro valutate mediante TDI;
 - Variazioni del flusso coronarico valutate mediante Pulse Wave Velocity;
 - Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro valutati mediante RWT;
- Valutazione della retinopatia diabetica mediante esame del fondo oculare;
- Ritiro del Diario del paziente compilato e consegna del Diario successivo.

Visita 5 (Visita finale - mese 24)

La Visita 5 verrà effettuata dopo 12 mesi (± 7 giorni) dalla data della Visita 4.

Nel corso della Visita 5, dopo la verifica dei criteri d'inclusione ed esclusione, la rilevazione degli eventi avversi e la valutazione della compliance al trattamento, effettuata mediante l'esame del Diario del paziente, il paziente verrà sottoposto alle valutazioni previste. Al termine della visita si procederà alle valutazioni finali.

In particolare, nel corso della Visita 5 i pazienti saranno effettuate le seguenti procedure:

- Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione applicabili;
- Rilevazione degli eventi avversi;
- Verifica della compliance mediante valutazione del Diario del paziente
- Registrazione patologie concomitanti;
- Registrazione dei trattamenti concomitanti;
- Valutazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea);
- Esame obiettivo;
- BMI;
- Valutazione clinica dell'AR mediante:
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici DAS28;
 - utilizzo di punteggi diagnostici specifici SDAI;
 - conta delle articolazioni dolenti (66 articolazioni);
 - conta delle articolazioni tumefatte (68 articolazioni);
 - somministrazione dell'HAQ;
- Valutazione biochimica dell'AR mediante: CRP, ESR;



- Valutazione HbA_{1c};
- Glicemia a digiuno; trigliceridi, colesterolo Totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL;
- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria e conta piastrinica;
- Esami di chimica clinica;
- Esame completo delle urine e microalbuminuria;
- Valutazione dei parametri ecocardiografici:
 - Variazioni funzionali del ventricolo sinistro valutate mediante TDI
 - Variazioni del flusso coronarico valutate mediante Pulse Wave Velocity;
 - Cambiamenti morfologici del ventricolo sinistro valutati mediante RWT.
- Valutazione della retinopatia diabetica mediante esame del fondo oculare;
- Ritiro del Diario del paziente compilato;
- Procedure di chiusura dello studio.

7. VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA E TOLLERABILITA'

Nel corso di tutto lo studio gli sperimentatori monitoreranno sistematicamente ciascun soggetto per la presenza di segni clinici e risultati di laboratorio indicativi di eventi avversi.

Lo sperimentatore valuterà e registrerà gli eventi avversi in modo dettagliato utilizzando l'apposita sezione della CRF, e inserendo la data e l'ora d'insorgenza, la descrizione, la gravità, la durata e l'esito, la relazione con il farmaco in studio, la diagnosi finale, se conosciuta, ed ogni azione intrapresa. Sulla CRF verranno registrati sia gli eventi avversi dovuti ad una specifica segnalazione riportata dal personale sanitario, sia quelli riferiti spontaneamente dal soggetto. Tutti gli eventi avversi saranno monitorati fino ad una loro adeguata risoluzione.

7.1 Definizioni

7.1.1 Evento avverso (AE)

Un evento avverso è definito come un evento medico sfavorevole in un paziente, o in un soggetto sottoposto a sperimentazione clinica, al quale è stato somministrato un prodotto farmaceutico; tale evento non presenta necessariamente una relazione causale con il trattamento somministrato. Un evento avverso può quindi essere qualsiasi segno negativo e non voluto (inclusi valori di laboratorio anormali), sintomo o malattia che presenti una associazione temporale con la somministrazione di un farmaco in sperimentazione, sia che venga considerato correlato o meno con il trattamento stesso.



Tale evento può derivare sia dall'uso del farmaco come previsto dal protocollo o dagli stampati, che da una overdose, accidentale o intenzionale, che dal suo abuso o sospensione. Ogni peggioramento di una condizione o malattia pre-esistente è considerato un evento avverso. Le anomalie di laboratorio o i cambiamenti nei segni vitali sono considerati eventi avversi solo se comportato l'interruzione dello studio, necessitano di intervento medico e/o se il ricercatore li considera eventi avversi.

Un evento avverso "trattamento-emergente" è definito come un qualsiasi evento avverso con insorgenza o peggioramento segnalato dal soggetto dal momento in cui viene somministrata la prima dose di farmaco in studio fino a che siano trascorse cinque emivite dopo l'interruzione della somministrazione.

Uno specifico intervento chirurgico/procedura medica programmata che si svolge nel corso dello studio non sarà considerato un evento avverso se effettuato per una condizione preesistente e se programmato prima dell'ingresso nello studio (prima della firma del consenso informato). Tuttavia, se la condizione preesistente peggiora inaspettatamente durante lo studio (ad esempio se l'intervento viene eseguito prima del previsto), in questo caso il peggioramento della condizione clinica che ha determinato l'intervento chirurgico/procedura sarà considerato un evento avverso.

7.1.2 Evento avverso serio (SAE)

Gli eventi avversi seri (SAE) sono definiti come segue:

- a) Morte del paziente: un evento che provoca la morte del paziente.
- b) Pericolo di vita: un evento che, a giudizio dello sperimentatore, sarebbe risultato immediatamente fatale se non fosse stato effettuato un intervento medico. Questa definizione non comprende un evento che sarebbe stato fatale se fosse avvenuto in una forma più grave.
- c) Ricovero in ospedale: un evento che determina un ricovero in ospedale per un periodo di tempo di qualsiasi durata. Questa definizione non comprende una visita in pronto soccorso o presso una struttura ambulatoriale.
- d) Prolungamento dell'ospedalizzazione: un evento che si verifica mentre il soggetto in studio è ricoverato in ospedale e che prolunga la durata del ricovero.
- e) Anomalia congenita: una anomalia rilevata in corrispondenza o dopo la nascita, o qualsiasi anomalia che si traduce in perdita del feto.



- f) Persistente o significativa invalidità/incapacità: un evento che si traduce in una condizione che interferisce in modo sostanziale con le attività della vita quotidiana di un soggetto partecipante ad una sperimentazione clinica. La definizione di invalidità non è destinata ad includere gli eventi medici minori, come, ad esempio, mal di testa, nausea, vomito, diarrea, influenza e trauma accidentale (ad esempio, una distorsione alla caviglia).
- g) Evento medico importante che richiede l'intervento medico o chirurgico per prevenire esiti gravi: un evento medico importante che possa non mettere in immediato pericolo di vita o provocare la morte o l'ospedalizzazione, ma che, secondo il giudizio del medico, possa compromettere l'integrità del soggetto o possa richiedere l'intervento medico o chirurgico per prevenire uno degli esiti di cui sopra (cioè, morte del soggetto, pericolo di vita, ospedalizzazione, prolungamento dell'ospedalizzazione, anomalia congenita, persistente o significativa invalidità/incapacità). Esempi di tali eventi sono: broncospasmo allergico che richiede un trattamento intensivo in pronto soccorso o a casa; discrasia ematica; convulsioni che non comportano il ricovero del paziente; sviluppo di dipendenza dal farmaco o abuso dello stesso.
- h) Trasmissione di agenti infettivi da parte del farmaco in studio.
- i) Aborto spontaneo: aborto spontaneo da parte del soggetto che partecipa allo studio.
- j) Aborto elettivo: aborto elettivo al quale viene sottoposto il soggetto che partecipa allo studio.

Se un evento avverso soddisfa uno dei suddetti criteri, esso deve essere segnalato al responsabile per la sicurezza dell'unità di sicurezza dell'organizzazione di ricerca clinica (CRO) come SAE secondo le modalità di cui al paragrafo 7.5 (entro 24 ore dal verificarsi dell'evento o dalla notifica da parte del centro sperimentale).

7.1.3 Reazione avversa da farmaco (ADR)

Per quanto riguarda i prodotti medicinali già in commercio, come quelli utilizzati nel presente studio, per reazione avversa da farmaco (ADR) si intende una risposta al farmaco che sia nociva e non voluta.

7.1.4 Reazione avversa da farmaco inattesa (SUSAR)

Per reazione avversa da farmaci inattesa (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; SUSAR) si intende una ADR il cui tipo o intensità non corrisponde alle informazioni esistenti sul prodotto. Nel presente studio i farmaci vengono somministrati secondo l'indicazione e il dosaggio



previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; pertanto il documento di riferimento relativo alle informazioni esistenti sul prodotto è rappresentato dal RCP stesso, che sostituisce l'Investigator's Brochure.

7.2 Intensità degli eventi avversi

Lo sperimentatore utilizzerà le seguenti definizioni per determinare il grado di severità degli eventi avversi:

Lieve: l'evento avverso è transitorio e ben tollerato dal soggetto e non influenza con le normali attività quotidiane del soggetto.

Moderato: l'evento avverso causa malessere al soggetto e determina l'interruzione delle normali attività

Severo: l'evento avverso causa una considerevole interferenza con la normale attività del soggetto e può determinarne l'incapacità a svolgere le normali attività o metterne in pericolo la vita.

7.3 Relazione con il farmaco in studio

Lo sperimentatore userà le categorie di causalità definite dalla WHO per valutare la relazione tra evento avverso e somministrazione del farmaco in studio; le categorie sono le seguenti:

Termine di causalità	Criteri di valutazione
Certo	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o alterazione di un parametro di laboratorio con una plausibile relazione temporale con l'assunzione del farmaco. • Non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato o dall'assunzione di farmaci concomitanti. • Risposta plausibile (farmacologicamente o clinicamente) alla sospensione del farmaco. ("de-challenge") • Evento farmacologicamente o clinicamente ben definito (ad es. un patologia oggettiva e specifica, o un fenomeno farmacologicamente riconosciuto) • Risposta soddisfacente alla eventuale ri-somministrazione del farmaco ("re challenge").
Probabile	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o alterazione di un parametro di laboratorio con una ragionevole relazione temporale con l'assunzione del farmaco. • E' improbabile che sia attribuibile alla malattia per il quale il farmaco è impiegato o all'assunzione di farmaci concomitanti. • Risposta clinica ragionevole alla sospensione del farmaco. ("dechallenge") • Non è richiesta la ri-somministrazione del farmaco ("re-challenge")



Possibile	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o alterazione di un parametro di laboratorio con una ragionevole relazione temporale con l'assunzione del farmaco. • Potrebbe essere spiegato anche dalla malattia o dall'assunzione di farmaci concomitanti. • Le informazioni relative alla sospensione del farmaco possono essere insufficienti o non chiare.
Improbabile	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o alterazione di un parametro di laboratorio con una relazione temporale con l'assunzione del farmaco che rende la relazione improbabile (ma non impossibile) • La malattia o i farmaci concomitanti forniscono una spiegazione plausibile
Non Correlata	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o alterazione di un parametro di laboratorio per il quale la relazione temporale con la somministrazione del farmaco esclude la relazione causale. • L'evento clinico è ragionevolmente determinato da altri farmaci, sostanze chimiche o patologie concomitanti

7.4 Registrazione degli eventi avversi

I SAE devono essere registrati dal momento in cui il paziente firma il consenso informato fino a quando sono trascorse 5 emivite dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco, sia che tali eventi siano stati raccolti durante contatto telefonico e/o visite programmate, sia che essi siano stati riportati spontaneamente dal paziente. Le modalità di segnalazione sono descritte nel paragrafo 7.5.

Trattandosi di studio per il miglioramento della normale pratica clinica, lo sperimentatore provvede comunque alla registrazione degli eventi avversi nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), secondo le modalità ed i tempi previsti dalla normativa in tema di farmacovigilanza attualmente in vigore.

Gli episodi di glicemia verranno registrati in uno specifico campo della CRF.

In caso di eventi avversi correlati alla somministrazione del farmaco dovrebbe essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio di metotrexato.

7.5 Segnalazione degli eventi avversi

Le modalità di segnalazione degli eventi avversi sono le seguenti:

7.5.1 SUSAR con esito letale/pericolo di vita

Lo sperimentatore comunica immediatamente, o comunque entro 24 ore dal momento in cui ne viene a conoscenza, allo sponsor e al responsabile per la sicurezza dell'unità di sicurezza della CRO Pharmaceutical Development and Services srl le SUSAR, , sia correlate che non correlate ai farmaci



in studio, che abbiano avuto esito letale o che mettano in pericolo di vita dei soggetti; i recapiti da utilizzare per la comunicazione sono i seguenti:

Sponsor – Università degli studi dell'Aquila

Prof. Roberto Giacomelli

roberto.giacomelli@cc.univaq.it

Tel: 0862433395

PharmaD&S

Dott.ssa Irene Barneschi

ibarneschi@pharmades.it

Tel: 055 7224179

Cell: 3451061808

Fax: 055 7227014

Lo sperimentatore provvede alla registrazione dei suddetti eventi nella Rete Nazione di Farmacovigilanza (RNF) secondo le modalità ed i tempi previsti dalla normativa in tema di farmacovigilanza attualmente in vigore.

7.5.2 Evento Avverso Serio (SAE)

Ad esclusione dei SUSAR di cui al paragrafo precedente, ogni SAE, sia correlato che non correlato ai farmaci in studio, dovrà essere comunicato, da parte dello sperimentatore, allo sponsor e al responsabile per la sicurezza dell'unità di sicurezza della CRO Pharmaceutical Development and Services srl entro 3 giorni dal momento in cui il SAE si è verificato o comunque dal momento in cui lo sperimentatore ne è venuto a conoscenza; i recapiti da utilizzare per la comunicazione sono i seguenti:

Sponsor – Università degli studi dell'Aquila

Prof. Roberto Giacomelli MD-PhD

roberto.giacomelli@cc.univaq.it

Tel: 0862433395



PharmaD&S

Dott.ssa Irene Barneschi

ibarneschi@pharmades.it

Tel: 055-7224179

Cell: 3451061808

Fax: 055 7227014

Lo sperimentatore provvede alla registrazione dei SAE nella RNF, secondo le modalità ed i tempi previsti dalla normativa in tema di farmacovigilanza attualmente in vigore.

7.6 Gravidanza

Alle pazienti che rimangono gravide nel corso dello studio sarà interrotta la somministrazione del farmaco.

L'aborto spontaneo o indotto è considerato un SAE e deve essere comunicato entro 24 ore dal momento in cui lo sperimentatore ne è venuto a conoscenza.

8. ANALISI STATISTICA

8.1 Calcolo della dimensione del campione

Questo studio clinico è stato progettato per dimostrare la superiorità di anakinra rispetto al trattamento con un farmaco anti TNF- α in termini di efficacia nel migliorare il controllo glicemico oltre che nel ridurre i segni e i sintomi dell'artrite reumatoide in pazienti affetti da artrite reumatoide e diabete di tipo 2 come comorbidità. La dimostrazione della superiorità di anakinra è basata sulla determinazione di una differenza media di 0.25 punti percentuali di emoglobina glicata tra i due gruppi di trattamento (6).

È stato stimato che assumendo :

- Errore di tipo 1: $\alpha = 0.05$
- Potenza: $1 - \beta = 0.90$
- Differenza al numeratore di: 0.0625 (differenza di emoglobina glicata attesa tra i trattamenti)
- Deviazione standard: 0.5

$$2N = \frac{4(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{\delta^2 / \sigma^2} = 168$$



per calcolare la superiorità del farmaco sperimentale rispetto al farmaco controllo sarà valutato un campione di 168 pazienti, 84 per gruppo di trattamento.

Considerando un withdrawal rate del 10%, nonché un fattore di inflazione pari a 1.01 derivante dall'utilizzo delle soglie di arresto di O'Brian-Fleming (vedi 8.6), il campione totale dovrà essere almeno di 200, cioè 100 soggetti per gruppo di trattamento.

8.2 Modello statistico

8.2.1 *Analisi statistica*

L'analisi statistica effettuerà un confronto tra gli effetti del trattamento nei due gruppi, aggiustando la covarianza come sesso e età, per mezzo di modelli lineari misti:

$$y_{ij} = \beta^T x_{ij} + u_{0i} + u_{1i} t_{ij} + \epsilon_{ij}$$

che affronterà il carattere longitudinale del disegno dello studio.

8.3 Procedure di randomizzazione

I pazienti sono assegnati a ciascun gruppo di trattamento utilizzando il metodo della randomizzazione a blocchi permutati per evitare possibili squilibri.

Quando il paziente entra nello studio viene assegnato ad uno dei due gruppi di trattamento definiti come A e B. All'interno di ogni blocco, l'ordine del trattamento è randomizzato e la dimensione del gruppo rimane sconosciuta al medico, per evitare qualsiasi distorsione nell'assegnazione. Per esempio, assumiamo un blocco di dimensione 4, con due A e due B.

Per ogni gruppo di 4 ci sono $\binom{4}{2} = 6$ combinazioni possibili per assegnare il trattamento, i.e:

$$\{(A A B B); (A B A B); (A B B A); (B A A B); (B A B A); (B B A A)\}.$$

Lo schema di randomizzazione sceglie una di queste sei possibilità con uguale probabilità (cioè 1/6) e procede come segue. I primi quattro pazienti che entrano nello studio clinico sono assegnati al trattamento A e B secondo la permutazione prescelta. Per il prossimo blocco di 4, un'altra combinazione di trattamento viene scelta in maniera random tra le sei permutazioni di cui sopra e i prossimi quattro pazienti sono assegnati ai trattamenti A o B secondo il modello. Questo processo continua fino alla fine dello studio.

Il vantaggio, utilizzando questo schema, è che la differenza nel numero di pazienti che ricevono A contro B non può superare 2, indipendentemente da quando termina lo studio.



8.4 Livello di significatività

Per l'errore di I tipo, si assume un livello di significatività pari a 0.05.

8.5 Gestione dei dati mancanti

La non compliance al trattamento assegnato per randomizzazione verrà trattata mediante un modello analitico *intent-to-treat*: il confronto tra trattamenti si basa sulla differenza tra le risposte medie tra gruppi randomizzati, ignorando il fatto che alcuni pazienti sono non compliant.

8.6. Interim analysis

Al fine di confermare l'eventuale sussistenza di una dimostrata superiorità del trattamento sperimentale a partire da dati intermedi o al contrario la dimostrata insussistenza di un trend di interesse, viene programmata una interim analysis a 12 mesi dall'inizio del reclutamento mediante metodi group-sequential utilizzando le soglie di arresto di O'Brien-Fleming. La dimensione campionaria del trial tiene conto del fattore di inflazione derivante dall'uso delle soglie.

9. ACCESSO DIRETTO AI DOCUMENTI ORIGINALI

Lo Sperimentatore deve permettere alle Autorità Regolatorie ed al personale designato dal Comitato Etico o dallo Sperimentatore/Sponsor l'accesso diretto a tutta la documentazione originale dello studio, inclusi i moduli di Consenso Informato firmati dai soggetti inseriti nello studio e le cartelle ospedaliere e/o registri ambulatoriali. Coloro che hanno accesso diretto a tale documentazione devono prendere ogni ragionevole precauzione per mantenere riservata l'identità dei soggetti e le informazioni confidenziali di proprietà dello Sperimentatore/Sponsor, nel rispetto delle disposizioni normative applicabili.

10. GESTIONE DEI DATI CLINICI

Solo lo Sperimentatore/Sponsor è proprietario di tutti i dati e dei risultati dello studio.

La gestione dei dati e la loro registrazione sarà affidata alla CRO Pharmaceutical Development and Services srl.



11. PROCEDURE DI CONTROLLO E DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITA'

11.1 Scheda Raccolta Dati (CRF)

I dati saranno raccolti mediante scheda raccolta dati elettronica (eCRF). Verrà utilizzato per la raccolta e la gestione dei dati il programma PheedIt. Il software Pheedit è compliance alla normativa vigente (Eudralex Vol.4 GMP_Annex 11).

11.2 Monitoraggio

La CRO, tramite personale da essa incaricato, prima dell'inizio dello studio illustrerà allo Sperimentatore, e ad eventuali altre persone dello staff coinvolte, il protocollo, la CRF, e tutti gli aspetti operativi inerenti lo studio.

Lo studio sarà monitorato dalla CRO Pharma D&S. Il monitor revisionerà i documenti originali pertinenti in accordo con le Standard Operating Procedures (SOP) e con le norme di Buona Pratica Clinica (GCP), come applicabili agli studi "no-profit". Tra i documenti originali sono compresi i referti degli esami strumentali e di laboratorio richiesti dallo studio, ed ogni altra documentazione medica necessaria per confermare le informazioni contenute nelle schede raccolta dati.

Lo Sperimentatore dovrà essere disponibile per le visite di monitoraggio ogni qualvolta lo Sponsor lo riterrà necessario. Lo Sperimentatore e il suo staff dovranno cooperare con il Monitor durante le procedure di monitoraggio e fornire tutte le informazioni necessarie.

Tutte le attività di monitoraggio saranno riportate su appositi moduli, che saranno archiviati nel Trial Master File.

11.3 Audit e Ispezioni

Gli sperimentatori e lo Sperimentatore/Sponsor devono permettere alle Istituzioni competenti e alle Autorità Regolatorie di effettuare gli audit e le ispezioni, come parte integrante del sistema di assicurazione della qualità.

In ogni caso sarà mantenuta la riservatezza dei dati. Tutti gli audit e le ispezioni saranno poi documentati e tenuti nel file dello studio.



12. ASPETTI ETICI

12.1 Autorizzazioni Etiche

Lo studio verrà iniziato solo dopo il parere etico rilasciato dal Comitato Etico e l'autorizzazione rilasciata dall'Autorità Competente.

Prima di poter iniziare lo studio, lo sperimentatore dovrà aver ricevuto una copia del documento di approvazione e autorizzazione.

Per ogni emendamento sostanziale protocollo sarà richiesta l'approvazione del Comitato Etico.

12.2 Consenso Informato

Prima dell'inizio dello studio, le "Informazioni scritte per il Paziente" da fornire ai soggetti ed il modulo/i di Consenso Informato devono essere sottoposti all'esame e approvazione da parte del Comitato Etico locale, contestualmente al protocollo.

Il Consenso Informato deve essere richiesto, ottenuto e documentato dallo Sperimentatore in ottemperanza alle disposizioni normative applicabili, alla GCP ed ai principi etici che si originano dalla Dichiarazione di Helsinki.

Le garanzie relative alla protezione e la tutela dei dati personali ai sensi del Decreto legislativo 30.6.03 n. 196 ("codice sulla privacy") saranno fornite nelle "Informazioni scritte per il Paziente" oppure in accordo a quanto previsto dalle procedure e dalla modulistica in vigore presso i singoli centri sperimentali.

Lo Sperimentatore è responsabile dell'ottenimento del consenso informato da parte dei pazienti o dei propri rappresentanti legali prima dell'arruolamento nello studio; pertanto, prima delle procedure di screening, egli informerà, con un linguaggio comprensibile, i pazienti e/o i propri rappresentanti legali circa il tipo di studio, lo scopo, i rischi e i benefici da esso derivanti e risponderà a tutte le domande riguardanti lo studio. Ottenute le informazioni necessarie, il modulo del consenso informato sarà firmato e datato dal paziente e/o rappresentante legale e dallo Sperimentatore. Di questi una copia sarà consegnata al soggetto o rappresentante legale, mentre gli originali saranno inseriti nella documentazione dello studio e saranno conservati dallo Sperimentatore per tempi prescritti.



12.3 Good Clinical Practice

Tutte le parti coinvolte nello studio concordano e verificano che questa sperimentazione sia condotta in conformità ai principi etici, che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki (Appendice I), ai principi della Buona Pratica Clinica (DM n. 162 del 15/07/97, come applicabile agli studi “no-profit”) e alle disposizioni normative applicabili.

Lo studio verrà condotto tenendo conto dei requisiti regolatori e degli adempimenti di legge.

13. PROCEDURE AMMINISTRATIVE

13.1 Archiviazione

Lo Sperimentatore/Sponsor deve provvedere alla conservazione dei documenti essenziali dello studio come specificato dai principi delle GCP e in accordo alle disposizioni normative applicabili. Lo Sperimentatore/Sponsor deve adottare le misure necessarie per impedire la distruzione accidentale o prematura.

Lo Sperimentatore/Istituzione deve conservare i documenti essenziali per almeno 7 anni dal termine dello studio in conformità al D.Lvo 200/2007, art. 18, comma 1. Tuttavia, questi documenti devono essere conservati per periodi più lunghi se richiesto dalle disposizioni normative applicabili.

13.2 Confidenzialità delle informazioni

I dati raccolti nel corso dello studio saranno trattati nel rispetto della legge relativa alla Tutela dei dati personali (Decreto legislativo 30.6.03 n. 196; “codice sulla privacy”) e successive modifiche ed integrazioni.

I dati indicati saranno raccolti dal medico dello studio, in forma anonima, esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio e della partecipazione ad esso. Nella Scheda Raccolta Dati (CRF) deve comparire solamente il numero del paziente e le sue iniziali e se il nome del paziente comparisse su alcun documento (ad es. esami di laboratorio o altri referti) il nome deve essere cancellato prima che la copia del documento venga consegnata allo Sperimentatore/Sponsor.

Lo sperimentatore deve conservare una lista dei pazienti in modo che sia possibile la loro identificazione.

13.3 Copertura assicurativa

Lo studio è coperto da specifica polizza assicurativa n.3900158803914005, della compagnia assicurativa HDI-Gerling.



14. RESPONSABILITA' DELLO SPERIMENTATORE

Lo Sperimentatore è tenuto a condurre lo studio in conformità al protocollo di studio, in accordo con i principi della Buona Pratica Clinica (DM n. 162 del 15/07/97 e successive integrazioni), con i principi della Dichiarazione di Helsinki (Appendice I) e in conformità alla normativa applicabile.

Lo Sperimentatore deve assicurare che tutto il personale coinvolto nello studio sia adeguatamente informato sul protocollo, sul trattamento in studio e sui controlli da eseguirsi. Lo Sperimentatore manterrà una lista del personale qualificato ai quali sono stati demandati alcune mansioni correlate allo studio.

Lo Sperimentatore è consapevole di essere responsabile di tutte le azioni da lui delegate agli altri membri del Suo staff designati alla conduzione dello studio.

15. PUBBLICAZIONE DEI DATI

Lo studio è stato inserito nella banca dati EudraCT, come richiesto dalla normativa vigente.

I risultati dello studio saranno pubblicati su riviste internazionali provviste di impact factor.

Il nome e l'ordine degli autori saranno concordati tra lo Sponsor e gli Sperimentatori.



16. BIBLIOGRAFIA

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524-9.
3. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):512-21.
4. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martín J, Llorca J. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jan-Feb;24(1):83-6.
5. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000 Feb;148(2):209-14.
6. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1517-26.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
8. A. Mosca et al, Recommendations for the implementation of the International standardization of glycated hemoglobin measurement in Italy *G It Diabetol Metab* 2009;29:184-188.
9. Felson. criteri EULAR, *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-413.
10. Ranza et al *Clin exp Rheumatol* 1993. The italian version of the functional disability index of the health assessment questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis.



FLOW CHART E TABELLA DEI TEMPI

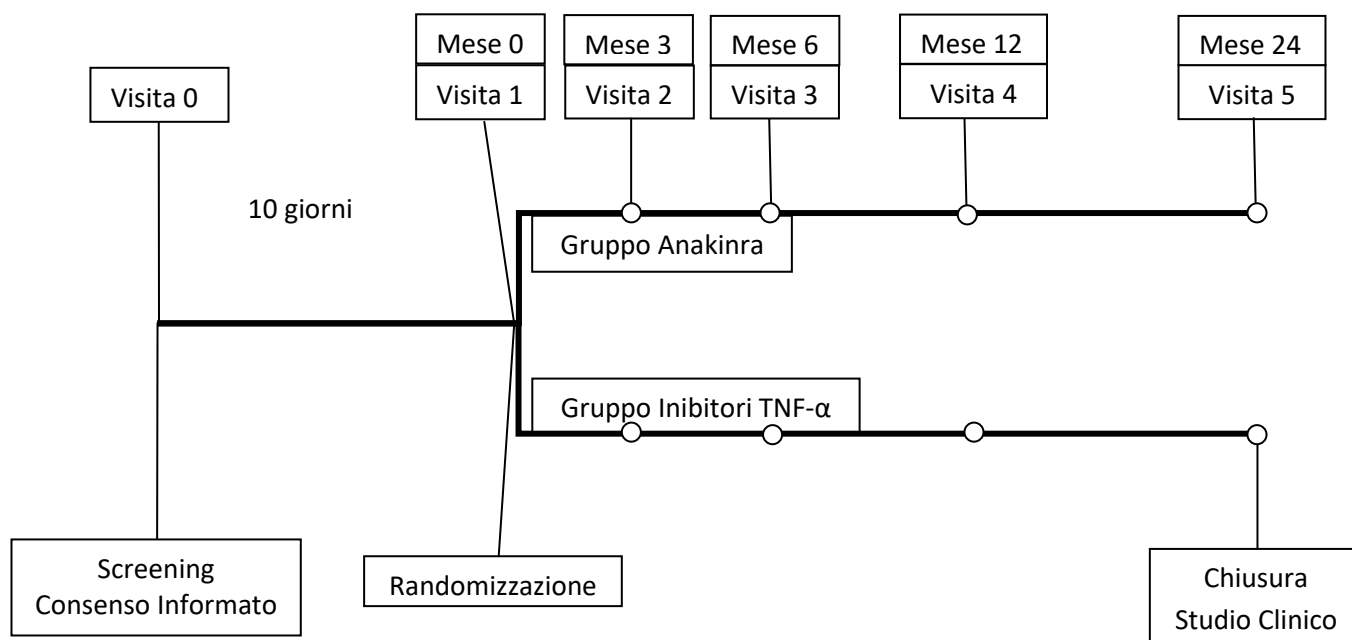
	Screening	Trattamento				
Visita	0	1	2	3	4	5
Mese	selezione	0	3	6	12	24
Finestra		7 gg	±7 gg	± 7 gg	± 7 gg	± 7 gg
Consenso Informato	x					
Dati Demografici	x					
Anamnesi	x					
Segni Vitali	x		x	x	x	x
Esame obiettivo	x		x	x	x	x
BMI	x		x	x	x	x
Valutazione clinica AR	x		x	x	x	x
Valutazione Biochimica AR	x		x	x	x	x
Valutazione HbA _{1c}	x		x	x	x	x
Glicemia –Trigliceridi - Colesterolo Tot - HDL - LDL	x		x	x	x	x
Raggi X del Torace	x			x *		
Profilassi tubercolare **		x				
PPD e/o QFT	x					
ECG a 12 derivazioni	x					
Segni e Sintomi Cardiopatia Ischemica	x					
Esame emocromocitometrico	x		x	x	x	x
Esami chimica clinica	x		x	x	x	x
Esame urine e microalbuminuria	x		x	x	x	x
Test di gravidanza	x					
Registrazione farmaci concomitanti	x		x	x	x	x
Registrazione patologie concomitanti	x		x	x	x	x
Criteri inclusione/esclusione		x	x	x	x	x
Randomizzazione		x				
Parametri ecocardiografici		x		x	x	x
Retinopatia diabetica		x		x	x	x
Consegna Diario paziente		x	x	x	x	
Ritiro del Diario paziente			x	x	x	x
Eventi Avversi			x	x	x	x
Compliance			x	x	x	x
Procedure di chiusura						x

* L'esame si ripete alla visita a sei mesi nel caso di pazienti che hanno ricevuto la profilassi TB a causa di test positivi a precedente infezione tubercolotica

** Solo per pazienti senza malattia in atto ma risultati positivi all'esame radiografico del torace e/o al PPD e/o QFT



I pazienti verranno trattati secondo il seguente schema:





ALLEGATO 1 – DICHIARAZIONE DI HELSINKI.

ALLEGATO 2 – RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DI KINERET®.



ALLEGATO 1 - DICHIARAZIONE DI HELSINKI.

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008

A. INTRODUCTION

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.

2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.

3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.

4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."

5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.

6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.



7. *The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.*

8. *In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.*

9. *Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.*

10. *Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.*

B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

11. *It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.*

12. *Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.*

13. *Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.*

14. *The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.*



15. *The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.*

16. *Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.*

17. *Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.*

18. *Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.*

19. *Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.*

20. *Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.*

21. *Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.*



22. *Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.*
23. *Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.*
24. *In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.*
25. *For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.*
26. *When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.*
27. *For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.*



28. *When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.*

29. *Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.*

30. *Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.*

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

31. *The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.*

32. *The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances: The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no*



treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.

34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.

35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.