



Versione 1.0 del 08/02/2021

“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”

Protocollo 2399 _OPBG_20218

SINOSI

TITOLO DELLO STUDIO	“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”
CODICE DEL PROTOCOLLO (Assegnato dal Promotore)	Protocollo 2399 _OPBG_20218
PROMOTORE	OPBG
FINANZIATORE/SUPPLIER:	SOBI
CENTRO COORDINATORE	Unità Operativa Complessa di Reumatologia dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
ELENCO CENTRI COINVOLTI (se multicentrico)	<ul style="list-style-type: none">- Unità Operativa di Reumatologia, Università degli studi di Genova ed Istituto Giannini Gaslini, Genova, Italia: DR A. Ravelli- Unità di Reumatologia, Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Ospedale Pediatrico Meyer, Università di Firenze, Italia: Dr G. Simonini- Istituto per la Salute materno infantile, IRCCS “Ospedale Burlo Garofalo”, Trieste, Italia: Dr A. Taddio- Clinica Pediatrica, ASST “Spedali Civili di Brescia”, Brescia, Italia: Dr M. Cattalini- Unità Operativa di Nefrologia e Reumatologia Pediatrica con Dialisi, A.O.U. Policlinico “G Martino”, Messina, Italia: Dr G. Conti- Dipartimento Universitario “Pro S.A.M.I.”, Ospedale dei Bambini, Palermo, Italia: Dott.ssa M. C. Maggio- Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, Tornio, Italia: Dr F. Licciardi- Clinica Pediatrica II De Marchi, Fondazione IRCCS Ca' Grande-Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia: Dr G. Filocamo- Divisione di Reumatologia Pediatrica, Unità di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Vito Fazzi, Lecce, Italia- Università Federico II, Napoli, Italia: Dr. M Alessio- UOC Reumatologia Clinica Pediatricas, Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO Institute, Milano, Italia: Dr R. Cimaz- Clinica Pediatrica, Ospedale SS Annunziata, Chieti, Italia: Dott.ssa L. Breda
BACKGROUND e RAZIONALE	L’Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica è una patologia autoinfiammatoria poligenica che si manifesta, in pazienti di età <17 anni, con sintomi articolari ed extrarticolari (artrite, febbre, anemia, rash, incremento degli indici di infiammazione). Il trattamento standard di questa patologia prevede l’utilizzo di



Versione 1.0 del 08/02/2021

“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”

Protocollo 2399 _OPBG_20218

	<p>glucocorticoidi ad alte dosi che causano importanti effetti collaterali quali una riduzione della velocità di crescita ed osteoporosi. Grazie agli studi sui meccanismi eziopatogenetici di questa malattia è stato dimostrato il ruolo cruciale dell’immunità innata attraverso l’aumentata produzione di citochine infiammatorie, quali l’interleuchina-1 (IL-1) e l’interleuchina-6 (IL-6). E’ stato possibile quindi sviluppare terapie a target che hanno permesso di modificare in modo sostanziale la storia naturale di questa malattia (1). L’anakinra, l’antagonista umano del recettore dell’interleuchina-1, è stato dimostrato, in diversi studi clinici, essere efficace nel trattamento dei pazienti affetti da AIGs. Molti dati presenti in letteratura concordano ormai sull’opportunità di iniziare il trattamento con anakinra precocemente rispetto all’esordio della malattia per migliorare l’outcome. In uno studio retrospettivo multicentrico in cui sono stati arruolati 46 pazienti affetti da AIGs trattati con anakinra come terapia di prima linea, la percentuale di risposta alla terapia è stata del 60% (2). In un altro studio monocentrico nel quale 20 pazienti sono stati trattati con anakinra dopo il fallimento del trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), e prima dell’utilizzo dei glucocorticoidi, la risposta al trattamento è stata dell’85% (3). Nella casistica dell’Ospedale Bambino Gesù pubblicata nel 2015 (4) dei 25 pazienti affetti da AIGs inseriti nello studio, trattati con anakinra, l’unica variabile strettamente legata alla risposta al trattamento dopo 6 mesi di terapia era l’inizio precoce del trattamento stesso. Nella casistica aggiornata pubblicata più recentemente abbiamo inoltre dimostrato che i pazienti che iniziano il trattamento con anakinra dopo i primi 3 mesi dall’esordio di malattia hanno un rischio di non rispondere alla terapia 8 volte più elevato rispetto ai pazienti che hanno iniziato il trattamento entro i primi 3 mesi dall’esordio (5). Tutte queste osservazioni supportano l’ipotesi, formulata dal Dr Nigrovic, secondo la quale esisterebbe in questa malattia una “finestra di opportunità”, una finestra di trattamento, in fase precoce di malattia, sfruttando la quale si garantirebbe una significativamente più alta probabilità di risposta nei pazienti trattati (6). Più recentemente, in una piccola casistica Nord-Americana di pazienti affetti da AIGs, è stato inoltre ipotizzato che essere omozigoti per gli alleli “high-expression” del gene IL1RN si associa ad una più bassa probabilità di risposta alla terapia con anakinra (7). Sulla base dei dati emersi da questo lavoro, nello studio prima citato sulla casistica monocentrica dell’OPBG (6), abbiamo anche noi confermato la teoria di Arthur secondo la quale la presenza di almeno 1 “high expression” SNP in omozigosi del gene IL1RN è associata ad un rischio 6 volte maggiore di non rispondere al trattamento con anakinra.</p>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	L’obiettivo primario di questo studio è quello di raccogliere la casistica nazionale, in real-life, dei pazienti affetti da AIGs e trattati con anakinra al fine di valutare se l’inizio precoce, rispetto all’esordio della malattia, della terapia con anakinra si associ ad una maggiore efficacia in termini di risposta al trattamento



Versione 1.0 del 08/02/2021

“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”

Protocollo 2399 _OPBG_20218

	<p>stesso. Quest’ultima sarà valutata in termini di raggiungimento di clinical inactive disease (CID) a 6 mesi, secondo i criteri di Wallace (Wallace 2004), senza concomitante terapia glucocorticoidea.</p> <p>L’obiettivo secondario è quello di individuare eventuali variabili cliniche e laboratoristiche che possano influenzare la risposta al trattamento, tra le quali anche le varianti genetiche del gene IL1RN, come riportato in precedenza in letteratura. Ci proponiamo inoltre di descrivere la sicurezza del farmaco in termini di reazioni locali, reazioni anafilattiche o infezioni secondarie all’assunzione dell’anakinra.</p>
ENDPOINT DELLO STUDIO	<p>-Endpoint primario: valutare se l’inizio precoce, rispetto all’esordio della malattia, della terapia con anakinra si associ ad una maggiore efficacia in termini di risposta al trattamento stesso, in termini di raggiungimento di CID a 6 mesi, secondo i criteri di Wallace (Wallace 2004), senza concomitante terapia glucocorticoidea.</p> <p>-Endpoint secondari:</p> <ul style="list-style-type: none">• Individuare eventuali variabili cliniche e laboratoristiche presenti al baseline (febbre, rash, numero di articolazioni con artrite attiva, VES, PCR, ferritina, globuli bianchi, neutrofili, emoglobina, piastrine) che possano influenzare la risposta al trattamento• Valutare l’eventuale relazione tra la risposta al trattamento con anakinra e le varianti del gene IL1RN. Saranno analizzate le seguenti varianti: rs55663133/-; rs62158854/T; rs62158853/C; rs55709272/T; rs7580634/G; rs4251961/T; rs555447483/-• Descrivere la frequenza di reazioni avverse provocate dall’assunzione di anakinra, quali reazioni locali, reazioni anafilattiche o infezioni.
TIPOLOGIA DI STUDIO CLINICO	Studio multicentrico osservazionale di coorte, no-profit, con una parte retrospettiva ed una parte prospettica, su pazienti già seguiti dai centri partecipanti allo studio
DISEGNO DELLO STUDIO	<p>Si tratta di uno studio multicentrico osservazionale di coorte, no-profit, con una parte retrospettiva ed una parte prospettica, su pazienti già seguiti dai centri partecipanti allo studio.</p> <p>Al fine di valutare se l’inizio precoce, rispetto all’esordio della malattia, della terapia con anakinra abbia una maggiore efficacia in termini di risposta al trattamento stesso, in pazienti verranno divisi in 2 coorti in base all’inizio del trattamento (< o ≥ 3 mesi rispetto all’esordio di malattia).</p> <p>Lo studio durerà circa 1 anno. La data presunta di inizio raccolta dati sarà l’01/04/2021.</p>
POPOLAZIONE IN STUDIO	<p>Saranno inseriti nello studio pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica (AIGs).</p> <p>Si prevede di raccogliere dati di circa 120 pazienti in totale, di cui circa 65 già seguiti presso l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. I restanti pazienti sono</p>



Versione 1.0 del 08/02/2021

“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”

Protocollo 2399 _OPBG_20218

	seguiti negli altri centri partecipanti allo studio.
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none">- Età al momento dell’arruolamento ≥ 2 e \leq a 17 anni- Diagnosi di AIGs secondo i criteri PRINTO <p>Febbre di origine sconosciuta che sia quotidiana per almeno 3 giorni consecutivi e che ricorra per un periodo di almeno 2 settimane e sia associata a 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 criteri minori tra i seguenti:</p> <p>Criteri maggiori</p> <ol style="list-style-type: none">1. Rash eritematoso evanescente (non-fisso)2. Artrite <p>Criteri minori</p> <ol style="list-style-type: none">1. Linfoadenomegalia e/o epatomegalia e/o splenomegalia2. Sierosite3. Artralgie che siano presenti da almeno 2 settimane (in assenza di artrite)4. Leucocitosi ($\geq 15,000/\text{mm}^3$) con neutrofilia <ul style="list-style-type: none">- Trattamento con anakinra in atto o pregresso (effettuato per almeno 1 anno) ad una dose ≥ 1 mg/kg/die
CRITERI DI ESCLUSIONE	Trattamento con anakinra ad una dose < 1 mg/Kg/di
FARMACO, DISPOSITIVO MEDICO, NUTRACEUTICO, CAMPIONI BIOLOGICI UMANI, ALTRO IN STUDIO	Anakinra (Kineret)
TEMPISTICHE DELLO STUDIO	Lo studio durerà in totale 1 anno e terminerà nel momento in cui verranno raccolti i dati ad 1 anno dall’inizio della terapia con anakinra dell’ultimo paziente.
PIANO TERAPEUTICO	NA
PROCEDURE DELLO STUDIO	<p>Per ogni paziente verranno raccolti ed inseriti in un apposito database su REDCap informazioni demografiche, tipo o gravità di malattia, comorbidità, trattamenti precedenti o concomitanti, risultati delle indagini ematochimiche ed i dati clinici.</p> <p>Lo studio riguardante le varianti del gene <i>IL1RN</i> sarà effettuato mediante estrazione del DNA da sangue intero prelevato dopo la firma del consenso informato (2 provette da emocromo e 1 provetta da RNA, pax gene tube o tempus tube).</p> <p>Saranno analizzate le seguenti varianti: rs55663133/-; rs62158854/T; rs62158853/C; rs55709272/T; rs7580634/G; rs4251961/T; rs555447483/-.</p> <p>Verranno anche raccolti dati su eventuali reazioni avverse generalizzate e/o locali, infezioni, o altro, che si verifichino in corso di trattamento con anakinra. I dati verranno rilevati all’esordio di malattia, prima di iniziare la terapia con anakinra ed a distanza di 6 e 12 mesi dall’inizio dell’assunzione del farmaco ed alla data dell’ultimo follow up.</p>



Versione 1.0 del 08/02/2021

“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”

Protocollo 2399 _OPBG_20218

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEI RISULTATI, INCLUSI EVENTUALI QUESTIONARI SULLA QUALITÀ DELLA VITA	Verranno raccolti i seguenti dati: <ul style="list-style-type: none">- Dati demografici: codice identificativo del paziente, razza, genere, data di nascita, data inizio sintomatologia, data della diagnosi- Notizie sulla storia di malattia: pregressi episodi di sindrome d’attivazione macrofagica (MAS), precedente terapia con glucocorticoidi, presenza di terapia con glucocorticoidi a 6 mesi dall’esordio di malattia, precedente terapia con altri DMARDs o farmaci biologici.- Dati al baseline (prima di iniziare la terapia con anakinra) dopo 6 e 12 mesi dall’inizio della terapia ed alla data dell’ultimo follow-up: peso corporeo, data inizio anakinra e data della visita, presenza di febbre, rash cutaneo, numero di articolazioni attive, terapia in atto con glucocorticoidi e dose, terapia in atto con farmaco biologici o DMARDs. Eventuali episodi di MAS, valore di PCR, VES, ferritina, globuli bianchi, neutrofili, piastrine, emoglobina.- Dati relativi ad eventuali polimorfismi del gene <i>IL1RN</i>- Dati per valutare la sicurezza del farmaco: reazioni anafilattiche, infezioni, infezioni.
CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA DEL TRATTAMENTO	E’ prevista la raccolta di dati per valutare la sicurezza del farmaco: reazioni anafilattiche, infezioni, altro.
CRITERI PER IL RITIRO DEI SOGGETTI	NA
PROSPETTO DEGLI ESAMI STRUMENTALI E DI LABORATORIO (IN AGGIUNTA A QUELLI NORMALMENTE ESEGUITI PER LA PATOLOGIA IN QUESTIONE)	Si raccoglieranno in modo retrospettivo i dati degli esami di laboratorio effettuati durante le visite di follow-up previste nella gestione clinica routinaria del paziente. La parte prospettica dello studio prevede la raccolta di campioni ematici per l’analisi dei polimorfismi del gene <i>IL1RN</i> .
SPECIFICARE I PROGRAMMI PER IL TRATTAMENTO O L’ASSISTENZA PER I SOGGETTI AL TERMINE DELLA LORO PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO	NA
DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE E METODI STATISTICI DI ANALISI DEI DATI	Data la rarità della patologia verranno inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi di AIG sistemica già trattati con anakinra e in cura nei centri coinvolti nello studio, durante l’intervallo temporale considerato. Si prevede l’arruolamento di un numero totale di pazienti pari a 120, circa 65 presso l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Sulla base dell’esperienza clinica si ipotizza che tra i pazienti che hanno iniziato il trattamento precocemente il tasso di risposta sia pari al 90% mentre tra coloro che lo iniziano più tardi il tasso è pari a 35%. Un campione di 120 pazienti sarà pertanto sufficiente per condurre un studio con potenza maggiore del 90% e con un livello di significatività pari all’1%.
FATTIBILITÀ DELLO STUDIO	Presso l’Ospedale Bambino Gesù si prevede di arruolare circa 65 pazienti.

Versione 1.0 del 08/02/2021

“Uso in real life dell’anakinra in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica e valutazione di eventuali fattori predittivi di risposta al trattamento”

Protocollo 2399 _OPBG_20218

Referenze:

- 1)Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: new insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:505-516.
- 2)Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63:545–55.
- 3)Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034-43.
- 4)Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol* 2015;42:1523-7.
- 5)Pardeo M, Rossi MN, Pires Marafon D, Sacco E, Bracaglia C, Passarelli C, et al. Early treatment and IL1RN snps affect response to anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* accepted
- 6)Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1405-13.
- 7)Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, et al. IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1319-30
- 8)Wallace CA, Ruperto N and Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4