



Dipartimento Donna-Bambino-Neonato

UOC Pediatria Media intensità di Cura

- Direttore: Prof Carlo Agostoni

Tel. 02 55032452

mail: pediatriamediaintensita@policlinico.mi.it | pec:

SINOSI DELLO STUDIO

Versione n. **1** del **31/07/2021**

Titolo dello studio	<i>Studio clinico randomizzato, a due bracci, in singolo cieco, in parallelo, con controllo attivo e di non inferiorità per comparare efficacia e sicurezza delle molecole anti TNF-alfa biosimilari rispetto agli originators nei bambini con Artrite Idiopatica Giovanile attiva.</i>
Acronimo / codice identificativo dello studio	<i>CEST-JIA</i>
EudraCT (se applicabile)	<i>2021-004031-86</i>
Promotore -	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Sforza 28, 20122 Milano, Italia
Centro coordinatore	<i>PEDIATRIA MEDIA INTENSITA' DI CURA</i>
Sperimentatore Principale	<i>GIOVANNI FILOCAMO</i>
Versione del protocollo	<i>V1</i>
Data del protocollo	<i>31/07/2021</i>
Tipo di studio	<i>Studio no-profit, multicentrico nazionale, interventistico</i>
Fase dello studio	<i>Fase 4</i>



Background e razionale	<p><i>L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è la più comune malattia reumatica in età pediatrica e causa di disabilità a lungo termine. Negli ultimi due decenni, si sono avuti importanti progressi nella gestione dell'AIG grazie alla disponibilità di farmaci antireumatici modificanti la malattia biologici (bDMARD), che hanno aumentato la possibilità di raggiungere la remissione clinica o, quantomeno di raggiungere un livello minimo di attività.</i></p> <p><i>Adalimumab ed etanercept, due inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), sono i bDMARD più utilizzati per il trattamento dei bambini con AIG non sistemica per via della loro efficacia, ciò ha determinato un significativo aumento dei costi correlato al trattamento della malattia. La recente scadenza dei brevetti per queste molecole, ha portato all'introduzione nel mercato dei DMARD biologici biosimilari (bs). Con questi nuovi agenti, la riduzione dei costi del trattamento in Europa tra il 2017 e il 2020 è stata stimata intorno a 33 miliardi di euro.</i></p> <p><i>Da quando i bsDMARD sono stati introdotti sul mercato, sono state sollevate molte preoccupazioni sul fatto che il passaggio dei pazienti dai bDMARD di riferimento ai biosimilari potesse portare ad un aumento dell'immunogenicità e a conseguenti problemi di sicurezza, o addirittura ad una perdita di efficacia. Sebbene i biosimilari siano usati routinariamente negli adulti con malattie muscolo-scheletriche, i dati sull'uso dei biosimilari nei bambini con AIG e, in particolare, i dati sull'effetto dello switch da farmaco originator a biosimilare nella popolazione pediatrica sono ad oggi limitati.</i></p>
Obiettivo/i	<p><i>Lo studio ha lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia del passaggio dalle molecole originator di adalimumab ed etanercept rispetto ai loro competitor biosimilari e viceversa in bambini con JIA in remissione clinica su farmaci anti-TNF.</i></p>
Endpoints	<p><i>Endpoint primario: Remissione clinica.</i></p> <p><i>L'efficacia delle strategie terapeutiche sarà confrontata valutando la frequenza di remissione clinica (CR) a 18 mesi (6 mesi dopo la randomizzazione per l'ingresso in Fase B). La CR è definita come la persistenza dello stato JADAS di malattia inattiva (ID) per almeno 6 mesi. La valutazione dell'efficacia dello switch sarà determinata confrontando la proporzione di pazienti in remissione clinica a 18 mesi nella coorte dei pazienti sottoposti allo switch rispetto alla coorte non sottoposta allo switch.</i></p> <p><i>Gli endpoints secondari includeranno: Il tasso di pazienti che raggiungono lo stato di ID; il tempo per ottenere ID e CR; il tempo trascorso in ID; la frequenza di raggiungimento dei criteri 30-50-70-90-100 dell'American College of Rheumatology (ACR) JIA; frequenza degli effetti collaterali dei farmaci</i></p>



Disegno dello studio

Lo studio è progettato per riprodurre l'attuale pratica clinica (cioè non nell'ambito di una sperimentazione clinica ma in condizioni di pratica di routine nella vita reale) secondo lo standard di cura locale e secondo le raccomandazioni internazionali

Modello dello studio:

- *multicentrico (previsti 15 Centri partecipanti + Centro coordinatore)*
- *Nazionale*
- *Interventistico; prospettico; randomizzato; con controllo attivo; singolo cieco; di non inferiorità*





**Criteria d'inclusione /
esclusione**

Criteria di inclusione: pazienti con AIG con categorie ILAR non sistemica, di età superiore a 2 anni, che richiedono l'introduzione di inibitori del TNF secondo le indicazioni cliniche correnti e nel rispetto delle indicazioni dei farmaci prescritti.

Criteria di esclusione:

- 1. Bambini con JIA sistemica secondo i criteri ILAR*
- 2. Trattamento in corso nella fase di screening con qualsiasi altro agente di seconda linea (eccetto il metotrexato) o immunoglobuline per via endovenosa*
- 3. Anomalie nei valori di laboratorio: conta leucocitaria < 3.000/mm³, conta piastrinica < 50.000/mm³, livelli di transaminasi glutammico ossalacetico/asparagina aminotransferasi (SGOT/AST) o transaminasi glutammico piruvico/alanina aminotransferasi (SGPT/ALT) superiori il limite superiore del normale, livelli di creatinina al di sopra del limite superiore del normale, proteinuria cronica o ematuria (2-4_/4 su strisce reattive su 2 test consecutivi)*
- 4. Reperti sierologici positivi di epatite B o C*
- 5. TBC attiva o anamnesi di TBC trattata in modo incompleto. Pazienti ad alto rischio di contrarre la tubercolosi, come il contatto ravvicinato con individui con tubercolosi attiva o latente*
- 6. Qualsiasi vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti la visita di riferimento, come vaccini contro varicella-zoster, poliomielite orale, morbillo, parotite o rosolia e durante lo studio. Il vaccino ucciso o inattivo può essere consentito in base al giudizio dello sperimentatore*
- 7. Anamnesi pregressa o attuale di tumori maligni, entro 5 anni prima della visita di riferimento*
- 8. Storia precedente o attuale di altre malattie concomitanti significative che, secondo il giudizio dello Sperimentatore, influenzerebbero negativamente la partecipazione del paziente allo studio.*
- 9. Storia di malattia infiammatoria intestinale, diverticolite grave o precedente perforazione gastrointestinale. Diabete mellito non controllato*
- 10. Infezione da COVID-19 in atto documentata dalla positività della Real Time Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) per SARS-Cov2*
- 11. Per i pazienti candidati a ricevere etanercept: pazienti con un range di peso differente rispetto a quanto riportato nelle indicazioni d'uso nel "Sommaro delle caratteristiche del prodotto" delle formulazioni dei farmaci biosimilari.*





<p>Procedure dello studio</p>	<p><i>In una prima fase dello studio (A) i pazienti saranno randomizzati in due bracci, molecole originator di adalimumab o etanercept (braccio originator) e molecole biosimilari di adalimumab o etanercept (braccio biosimilari).</i></p> <p><i>Nella fase A i pazienti saranno valutati a 6, 12, e 18 mesi dopo l'arruolamento. Lo score di attività di malattia dell'artrite giovanile (juvenile arthritis disease activity score, JADAS) insieme a misure standard e validate di attività di malattia, saranno valutati ad ogni time-point. I pazienti che raggiungeranno la remissione clinica (CR), ovvero malattia inattiva (ID) secondo il cut-off JADAS per almeno 6 mesi, saranno arruolati in una seconda fase (B) dello studio e saranno assegnati in modo randomizzato a continuare con lo stesso farmaco o a passare alla molecola di confronto (es. i pazienti nella molecola originator di adalimumab alla molecola biosimilare di adalimumab e viceversa).</i></p> <p><i>Al fine di aumentare il campione della fase B (fase di switching), i pazienti affetti da AIG non sistemica di età superiore a 2 anni trattati con etanercept o adalimumab o biosimilari correlati con uno stato di CR documentato, verranno arruolati nello studio direttamente nella fase B e saranno randomizzati a continuare con lo stesso farmaco, o a passare alla molecola di confronto.</i></p>
<p>Oggetto dello studio</p>	<p><i>Pazienti con AIG con categorie ILAR non sistemica, di età superiore a 2 anni, che richiedono l'introduzione di inibitori del TNF secondo le indicazioni cliniche correnti.</i></p> <p><i>Il gruppo di studio sarà sottoposto, dopo il raggiungimento dello stato di remissione clinica (ID per 6 mesi) a switch non terapeutico verso la corrispondente molecola di biosimilare o bio-originator.</i></p>
<p>Controllo (se applicabile)</p>	<p><i>Il gruppo di controllo sarà costituito da pazienti che proseguiranno il trattamento con la stessa molecola e non verrà sottoposto a switch non terapeutico</i></p>
<p>Numero dei pazienti stimati</p>	<p><i>Numero dei pazienti previsti per lo studio: 290</i></p> <p><i>Numero dei pazienti previsti per braccio: 145</i></p> <p><i>Numero dei pazienti previsti per singolo centro: 20</i></p>
<p>Analisi statistica</p>	<p><i>Il calcolo della dimensione del campione è basato sulla frequenza della remissione clinica attesa a 12 mesi.</i></p> <p><i>La remissione clinica è definita come la persistenza dello stato di malattia inattiva secondo il cut-off cJADAS10 per almeno 6 mesi.</i></p> <p><i>Abbiamo stimato che entrambi i gruppi avranno un tasso di risposta pari al 35%.</i></p> <p><i>Dato un livello alfa two-sides di 0,05 e 80% di potenza, il margine di equivalenza a 2 code del 15% prevede 252 pazienti per-protocol set (PPS). Stimando una perdita del 15% di pazienti dal PPS, abbiamo previsto per lo studio un minimo di 290 pazienti randomizzati, 145 per etanercept e 145 per adalimumab.</i></p>





Durata dello studio	<i>Mese ed anno di inizio dello studio: ottobre 2021</i> <i>Mese ed anno di chiusura arruolamento: gennaio 2023</i> <i>Mese ed anno di fine studio: giugno 2024</i>
Contatti dello Sperimentatore Principale	<i>Giovanni Filocamo</i> <i>UOC Pediatria Media Intensità di Cura</i> <i>Telefono: 02.5503.2473 - 328.1882017</i> <i>Email: giovanni.filocamo@policlinico.mi.it</i>
Finanziamento	<i>Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) Ricerca Indipendente - Call 2018 – Progetto N TRS-2019-00002013</i>
Dichiarazione GCP	Questo studio sarà condotto conformemente al protocollo, alle regole dell'ICH / GCP (International Conference of Harmonization/Good Clinical Practice) e tutte le leggi applicabili, inclusa la Dichiarazione di Helsinki del giugno 1964, modificata dall'ultima World Medical Association General Assembly a Seoul, 2008.