

PROGETTO FIRMA

ITALIAN SURVEY ON ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY POSITIVE INDIVIDUALS (APL REGISTER). INSPIRE

Registro computerizzato per la raccolta dei dati di soggetti positivi agli anticorpi antifosfolipidi

1. Scopo Generale e Obiettivi

Su iniziativa del Prof Pengo è redatto un progetto con lo scopo di contribuire alla comprensione del significato di risultati positivi e della loro conferma nella ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (APL). Il progetto si propone di migliorare la gestione dei pazienti con positività per anticorpi antifosfolipidi mediante un registro prospettico dei dati osservati a lungo termine e raccolti da laboratori centrali di strutture ospedaliere e da centri clinici coinvolti.

Il progetto nasce sotto l'egida del gruppo FIRMA ma è aperto anche a Partecipanti non membri FIRMA.

1.1 Obiettivi

- a) Raccogliere prospetticamente mediante rete informatica informazioni sulla storia naturale di soggetti o pazienti con anticorpi antifosfolipidi, per dare ai medici strumenti idonei a valutare l'efficacia e la sicurezza di diverse opzioni di trattamento e aumentare l'efficacia di questi trattamenti diminuendo le complicanze.
- b) Aumentare le nostre conoscenze sulle modalità di determinazione di tali anticorpi e sulla loro positività nel tempo.

1.2 Obiettivi materiali ed endpoint del Registro

L'obiettivo materiale del Registro è quello di raccogliere i dati di individui risultati positivi agli anticorpi antifosfolipidi, i reagenti e le metodiche utilizzate in laboratorio, i valori normali per il laboratorio e le modalità con cui sono stati calcolati. Inoltre sarà raccolta la storia dei soggetti inclusi, comprendente: i dati anagrafici e clinici personali pregressi, quelli che si verificano durante il follow up e durante l'eventuale trattamento (vedi Allegato 1). È richiesto un follow-up di almeno 1 anno per tutti i soggetti inclusi, tuttavia è fortemente raccomandato un follow-up più lungo.

Gli endpoint del registro riguardano: gli eventi clinici correlati alla presenza di APL e l'efficacia protettiva e gli effetti collaterali dei trattamenti instaurati (vedi Allegato n. 2).

Il Registro ha scopo esclusivamente osservazionale al fine di costituire la base materiale per studi clinici collaborativi, facilitandone la programmazione e l'esecuzione; esso non ha lo scopo di influenzare il trattamento dei singoli pazienti inclusi.

2. Direzione del Registro:

- 2.1 **Comitato Esecutivo (CE):** Dirige e coordina l'operatività del Registro; è

composto da (in ordine alfabetico):

- **Prof. Pierluigi Meroni**, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Istituto Auxologico Italiano; pierluigi.meroni@unimi.it.
- **Prof. Vittorio Pengo**, Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Università di Padova; vittorio.pengo@unipd.it.
- **Prof. Amelia Ruffatti**, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; amelia.ruffatti@unipd.it.
- **Prof. Angela Tincani**, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; angela.tincani@unibs.it.

2.2 Partecipanti Attivi (PA):

Costituito da un rappresentante di chi partecipa ufficialmente al Registro ed è in regola con le condizioni poste nel regolamento del Registro.

2.3 Creazione e Gestione informatica del Database Centrale.

La creazione e gestione in tutti i suoi aspetti funzionali (costruzione, aggiornamento, e conservazione) del database informatico centrale del Registro è affidata al **Dr Franco Noventa (medico ed informatico di Padova)**.

2.4 Esperti coinvolti nell'attività del Registro.

Esperti in epidemiologia, statistica o altra materia possono essere invitati a partecipare alle attività del Registro in forma volontaria, o mediante specifico contratto, qualora il CE ritenga che il loro contributo sia utile o necessario.

2.5 Supporter del Registro.

Sono Supporter del Registro quanti, Istituzioni pubbliche o private, Fondazioni, Associazioni o singoli cittadini e ditte commerciali, contribuiscono finanziariamente o in altra modalità alla creazione e attività del Registro.

3. Reperimento e impiego delle risorse per l'attività del Registro

Il registro è un'iniziativa del tutto indipendente e autonoma. Per il reperimento delle necessarie risorse, Istituzioni pubbliche o private, Fondazioni, Associazioni, singoli cittadini o ditte commerciali, comunque interessate all'argomento (produttrici di kit per la determinazione degli anticorpi, farmaci o di altri beni o servizi), sono invitate dal CE a contribuire alla creazione e attività del Registro mediante specifici programmi di finanziamento esplicitamente finalizzate al sostegno dell'attività del Registro.

Le risorse disponibili saranno inizialmente impiegate per la costruzione del database centrale, il suo collegamento con i database periferici dei Partecipanti, la sua manutenzione, la raccolta dei dati inviati dai Partecipanti, la loro sorveglianza e analisi.

La partecipazione al registro non prevede alcuna forma di compenso o remunerazione.

3.1 "Supporter del Registro":

Sono supporter per l'anno in corso (2017), chiunque, Società, Fondazioni, Associazioni, Privati, Ditte Commerciali, offra un contributo per la costruzione e attività del registro. I Supporter non influenzano l'attività del Registro. Essi possono segnalare e suggerire al CE l'opportunità di specifiche analisi sui dati globali o parziali contenuti nel Registro; qualora il CE concordi sul loro valore e significato, tali analisi saranno

effettuate e i risultati, potenzialmente oggetto di specifiche pubblicazioni, saranno divulgati a tutti i Partecipanti Attivi e resi pubblici.

4. Sito (RedCap) per la raccolta dati del registro

Viene creato un sito al quale hanno accesso i Partecipanti Attivi e i Supporter che lo richiedano (previo parere positivo del CE) tramite password specifica.

5. Uso del Registro

L'uso del Registro è diretto prevalentemente alla produzione di analisi scientifiche. I dati raccolti nel Registro possono essere esaminati dai Partecipanti. Ciascun Partecipante, usando la propria password, può esaminare tutte le informazioni archiviate nel database centrale relativo ai propri dati. I Partecipanti Attivi possono sottoporre al CE del Registro un progetto di studio clinico che possa prevedere l'impiego dei dati di tutti pazienti inclusi nel Registro, idonei allo scopo dello studio proposto. I Supporter possono proporre al CE analisi specifiche dei dati del Registro.

E' possibile che il CE proponga ai Partecipanti Attivi disegni di studi clinici prospettici invitandoli a parteciparvi su base volontaria.

6. Regolamento e Modalità Operative del Registro

- 6.1 Il Centro Coordinatore chiede al Comitato Etico dell'Istituzione di riferimento l'autorizzazione per la realizzazione del Registro.
- 6.2 Il Registro si propone una durata di 3 anni.
- 6.3 Ogni 6 mesi il CE rende pubblico e invia a tutti i componenti attivi del Registro (Partecipanti Attivi, Supporter) un Report Periodico contenente un'analisi descrittiva del contenuto del Registro al momento.
- 6.4 Il Registro è aperto alla partecipazione attiva di tutti coloro che si impegnano a seguirne le regole, indipendentemente dalla loro Specialità, Società Scientifica o Istituzione Sanitaria di riferimento.
- 6.5 I laboratori ospedalieri o specialistici ed i centri clinici, consapevoli delle finalità e della struttura organizzativa/operativa del Registro, che fanno richiesta di partecipazione e vengono accettati dal CE seguono i requisiti del Registro e sono Partecipanti Attivi.
- 6.6 I Partecipanti Attivi devono fare richiesta e aver autorizzazione del rispettivo Comitato Etico per la partecipazione al Registro.
- 6.7 I Partecipanti per essere "Attivi" devono:
 - a) inserire nel Registro soggetti individuati come positivi agli anticorpi antifosfolipidi per la prima volta (inception cohort);
 - b) indicare i valori di riferimento per il loro laboratorio, i reagenti e la strumentazione usata usati per la determinazione;
 - c) verificare se tali individui vengono confermati o meno positivi in successivi prelievi dopo almeno 12 settimane;
 - d) inserire un minimo di 30 individui per anno ed impegnarsi a inserire in modo

consecutivo i nuovi pazienti al fine di evitare un bias di selezione;

e) raccogliere prospetticamente la loro storia clinica e tutti i dati relativi per almeno 1 anno. Alcuni dati sono obbligatori pena l'esclusione dell'individuo inserito (vedi All. n. 1 & n. 2);

f) Chi inserisce meno di 30 individui consecutivi in un anno, o non fornisce i periodici aggiornamenti al database centrale viene posto automaticamente in una posizione di "stand-by", perdendo per quel periodo i diritti di Partecipante Attivo del Registro.

g) Ciascun Centro deve indicare il Laboratorista ed il Clinico di riferimento.

6.8 I Partecipanti Attivi devono includere individui che soddisfano i seguenti predefiniti criteri di inclusione:

- Possono essere inclusi soggetti di qualsiasi età che risultano per la prima volta (inception cohort) positivi (carriers o pazienti con sindrome) ad uno o più dei test classici per la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi: [Lupus Anticoagulante (LA), anticardiolipina (aCL) IgG e IgM, anticorpi anti β 2-glicoproteina I (a β 2GPI) IgG e IgM a qualsiasi titolo (basso, medio, alto).

6.9

- Non devono essere inclusi pazienti che non siano disponibili ad un monitoraggio di laboratorio. Al contrario, si richiede ai partecipanti di seguire con i test di laboratorio il paziente inizialmente positivo. Non vanno inseriti soggetti che partecipano a studi clinici di fase II o III. Pazienti che partecipano a studi osservazionali o di fase IV possono essere inclusi nel registro.

- Tutti i pazienti devono dare il loro consenso informato, seguendo le modalità richieste dai locali Comitati Etici, per la raccolta e conservazione nel database centrale del Registro e per l'uso in forma anonima a scopo di studi clinici dei dati raccolti relativi alla loro storia clinica personale e alla conduzione del trattamento anticoagulante.

- Tutti i pazienti inseriti devono essere seguiti per almeno 1 anno. Se non è stato possibile seguirli almeno 1 anno, i Partecipanti Attivi devono comunque continuare a raccogliere (anche telefonicamente) le informazioni relative alla possibile comparsa di complicanze (trombotiche, emorragiche, patologia gravidica o eventi clinici di altra natura) fino al compimento di 1 anno di follow-up.

6.10 Criteri a tutela della difesa delle informazioni dei Partecipanti Attivi e della privacy dei pazienti.

- Ad ogni centro clinico o singolo professionista che chiede di partecipare attivamente al Registro viene attribuito un codice identificativo noto solo al Partecipante stesso e al CE.

- Il CE si impegna a non rivelare la corrispondenza del codice identificativo del Partecipante, salvo dopo sua autorizzazione scritta.

- Ogni soggetto inserito nel Registro è identificato da un "Patient log" che comprende il codice identificativo del Partecipante Attivo arruolante e il codice identificativo di ogni singolo paziente, impiegando a questo scopo quello attribuito di routine dal programma informatico database usato dal Partecipante.

- Il Partecipante arruolante si impegna a conservare per tutta la durata di attività del Registro la corrispondenza tra codice identificativo del paziente ed i suoi dati anagrafici personali completi.

- Al momento dell'inserimento di ogni soggetto nel database centrale sono registrate

le seguenti informazioni:

- codice identificativo del Partecipante arruolante,
- codice identificativo del paziente comunicato dal Partecipante stesso,
- le prime due lettere del cognome e del nome,
- la data di nascita completa e il sesso.

Altri eventuali dati anagrafici che possano far risalire alla identità del paziente sono automaticamente cancellati al momento dell'immissione nel database centrale.

6.11 Il database centrale del Registro è affidato ad un Informatico indipendente che:

- programma, realizza e conserva il database seguendo le indicazioni del CE, garantendo la sua adeguata funzionalità e la connessione con i partecipanti;
- attribuisce il codice identificativo a chi fa richiesta di partecipare attivamente al Registro;
- esegue il periodico aggiornamento per via informatica con i PA;
- garantisce la manutenzione e il backup del database.

6.12 Il CE o Chi da esso delegato ~~E o Personale da esso delegato:~~

- controlla la completezza delle informazioni iniziali necessarie per l'inserimento di un nuovo paziente da parte di un Partecipante;
- controlla la qualità e completezza del periodico aggiornamento dei dati da parte dei Partecipanti e li sollecita quando necessario;
- segnala ai Partecipanti eventuali incongruenze nell'immissione dati.

6.13 L'accesso alla globalità del database centrale è possibile per i membri del CE. I Partecipanti Attivi possono accedere al database centrale mediante password personale e non trasferibile; in questo modo possono accedere ai dati da loro inseriti. L'accesso all'insieme dei dati del Registro è consentito e reso possibile ai Partecipanti Attivi dopo presentazione di domanda (accettata da parte del CE) per la realizzazione di uno specifico progetto di studio.

6.14 La presentazione (al CE) di un progetto di studio che coinvolga in tutto o in parte il contenuto del Registro è possibile per tutti i Partecipanti Attivi del Registro. I PA potranno quindi elaborare articoli scientifici per pubblicazione in giornali nazionali o internazionali, impiegando tutti i dati dei pazienti inclusi nel Registro utili ai fini del progetto di studio previo consenso del CE.

6.15 Il testo degli articoli preparati deve essere presentato al CE prima della sottomissione a giornali scientifici per eventuali suggerimenti e approvazione. L'authorship degli articoli scientifici deve corrispondere a quanto raccomandato dalle indicazioni dei giornali più accreditati (vedi Appendice). Il riferimento al Registro ("on behalf of...") è obbligatorio e da mettere alla fine dell'elenco degli autori dell'articolo.

6.16 La lista di tutti i Partecipanti Attivi che con i soggetti da loro inclusi hanno contribuito al contenuto dell'articolo deve essere citata con completezza e in un ordine progressivo pre-specificato alla fine dell'articolo. I PA possono indicare il/i nominativi da includere nella lista.

Per essere Autori di un articolo occorre aver dato un contributo sostanziale a: a) concezione e disegno dello studio o analisi e interpretazione dei dati; b) scrittura dell'articolo o sua revisione critica per importanti aspetti intellettuali; c) approvazione finale della versione da pubblicare. (da N Engl J Med)

MODALITA' PRATICHE DI ESECUZIONE DELLO STUDIO

I laboratori Centrali degli Ospedali o i laboratori specialistici che si occupano di anticorpi antifosfolipidi (aPL) identificano il soggetto positivo per la prima volta ad uno o più tra i test che esplorano la presenza di aPL (LA, aCL IgG e IgM, aβ2GPI IgG e IgM). L'identificazione di un nuovo soggetto positivo prevede che non ci siano altri test positivi precedenti nel repository del laboratorio che ha riscontrato la positività e che nel consenso informato, consegnato al soggetto dal medico di laboratorio il paziente stesso attesti di non essere mai risultato positivo agli aPL in passato. Nello stesso consenso informato il soggetto si dichiara disponibile ad eseguire un test di conferma della presenza di aPL dopo almeno 12 settimane. Il consenso informato va consegnato dal medico di laboratorio al paziente che viene poi invitato a prendere contatto con il clinico che lo seguirà in follow-up. Lo stesso medico, dopo aver informato il soggetto sullo studio acui sta partecipando, raccoglie la firma sul consenso informato del soggetto.

In corso di conferma della positività dopo almeno 12 settimane dal prelievo iniziale, il medico di laboratorio deve stoccare a -70C° una quantità di plasma (minimo 1ml) in due o più provette da 0.5ml ciascuna. Tale plasma serve per confermare il dato in un laboratorio di riferimento.

Il Medico che seguirà il paziente in follow up dovrà compilare un database elettronico nel quale saranno inseriti dei campi obbligatori (vedi Allegato n. 1 & n. 2). In mancanza dei dati obbligatori, il soggetto non potrà essere inserito nel database.

Allegato n. 1.

Schema per raccolta dati:

Codice paziente:

Caratteristiche cliniche

- Età*
- Peso
- Altezza
- Sesso
- Etnia
- Ipertensione arteriosa* SI - NO
- Diabete mellito* SI - NO
- Dislipidemia SI - NO
- BMI*
- Terapia con estrogeni/progestinici* SI - NO
- Altri fattori di rischio trombofilico* SI - NO
- Fumo di sigaretta* SI - NO

Diagnosi:* PAPS - SAPS - aPL asypt carrier

- Patologie associate*
- Terapia in atto*
- Trombosi arteriose* SI - NO
- Trombosi venose* SI - NO
- Aborti < 10 WG* SI - NO (numero)
- > 1 aborto > 10 WG* SI - NO
- Pre-eclampsia* SI - NO
- Parto pre-termine per insuff.placentare* SI - NO
- Piastrinopenia ($<100 \times 10^9 L^{-1}$) SI - NO
- Anemia emolitica SI - NO
- Valvulopatia cardiaca SI - NO
- Livedo reticularis SI - NO
- Nefropatia APS associata SI - NO

- aCL IgG*
- aCL IgM*
- anti-beta2GPI IgG*
- anti-beta2GPI IgM*
- LA* POS - NEG

Consenso informato* SI - NO

* indica i dati necessari la cui assenza determina esclusione del caso dal registro.

Allegato n. 2.

- Eventi clinici correlati alla presenza di APL:

- Trombosi arteriose* SI - NO
- Trombosi venose* SI - NO
- Aborti < 10 WG* SI - NO (numero)
- > 1 aborto > 10 WG* SI - NO
- Pre-eclampsia* SI - NO
- Parto pre-termine per insuff.placentare* SI - NO
- Piastrinopenia ($<100 \times 10^9 L^{-1}$) SI - NO
- Anemia emolitica SI - NO
- Valvulopatia cardiaca SI - NO
- Livedo reticularis SI - NO
- Nefropatia APS associata SI - NO

- Recidive:

- Trombosi arteriose* SI - NO
- Trombosi venose* SI - NO
- Aborti < 10 WG* SI - NO (numero)
- > 1 aborto > 10 WG* SI - NO
- Pre-eclampsia* SI - NO
- Parto pre-termine per insuff.placentare* SI - NO
- Piastrinopenia ($<100 \times 10^9 L^{-1}$) SI - NO
- Anemia emolitica SI - NO
- Valvulopatia cardiaca SI - NO
- Livedo reticularis SI - NO
- Nefropatia APS associata SI - NO

- Terapia in atto:*

- Effetti collaterali della terapia:

Consenso informato* SI - NO

* indica i dati necessari la cui assenza determina esclusione del caso dal registro.