



## Relazione finale

### **Studio IRIS: Italian validation of the revised MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale – The IRIS study**

Lo studio IRIS, promosso e coordinato dalla Fondazione Neureca onlus, sostenuto da Boehringer Ingelheim e attuato con l'endorsement della Società scientifica LIMPE e DISMOV SIN, è uno studio metodologico che ha l'obiettivo di tradurre e rendere disponibile – confermandone la validità nella sua versione in lingua italiana - la Unified Parkinson's Disease Rating Scale nella versione modificata ed approvata dalla Movement Disorder Society (MDS-UPDRS).

#### **PREMESSE TEORICHE DELLO STUDIO**

Nel 2001 la Movement Disorder Society (MDS) ha messo costituito una Task Force per effettuare una valutazione critica delle scale di valutazione per il morbo di Parkinson, concentrandosi sulla versione allora in uso della UPDRS (versione 3.0 pubblicata nel 1987). Nonostante i numerosi punti di forza e la portata delle analisi clinimetriche, che ne supportavano la validità, furono identificati alcuni punti di debolezza di tale scala, in particolare: 1) la mancanza di punti di riferimento uniformi e definizioni operative utili per assegnare un punteggio ai termini "minimal", "mild", "moderate", e "severe" Parkinson Disease, 2) utilità limitata nelle fasi precoci di malattia, 3) copertura insufficiente degli items non-motori, 4) mancanza di specifiche istruzioni per l'acquisizione dei dati per ciascun item.

La MDS-UPDRS è stata quindi sviluppata mantenendo le caratteristiche principali della UPDRS ma affrontando le carenze identificate.

La nuova scala fu quindi sottoposta ad un programma di test clinimetrici e ad un successivo confronto su larga scala con la UPDRS originale in 877 pazienti di madrelingua inglese, affetti da morbo di Parkinson.

L'analisi clinimetrica ha supportato l'affidabilità e la validità della versione MDS-UPDRS, così come l'elevata consistenza interna della scala nell'insieme e in ogni sua singola parte, con una buona resa rispetto alla scala originale.

La MDS-UPDRS è uno strumento ora largamente impiegato nella pratica clinica in tutti i paesi di lingua inglese.

La MDS – società scientifica attiva in molti paesi - nel 2009 ha promosso un progetto di traduzione della versione ufficiale in lingue diverse dall'inglese, incoraggiando i ricercatori delle varie nazioni a validare la scala nella propria lingua al fine di garantirne uniformità di contenuti e il raggiungimento di standard comuni.

I neurologi italiani hanno espresso un elevato interesse nei confronti di un processo di validazione della scala in lingua italiana.

Lo studio IRIS si inserisce pertanto in questo ambizioso progetto internazionale con l'obiettivo di tradurre e validare la versione italiana della scala MDS-UPDRS.

Lo studio si e' articolato in tre fasi:

- ✓ **Fase I:** traduzione e back-traduzione della MDS-UPDRS dall'inglese all'italiano (e viceversa)
- ✓ **Fase II: test** sull'appropriatezza della traduzione italiana della UPDRS e sulla comprensibilità di termini usati nella valutazione del paziente e potenzialmente dipendenti dal suo livello culturale. Ulteriore obiettivo di questa fase pilota (n° 10 pazienti) era il perfezionamento della versione italiana, se necessario, prima della fase di validazione allargata
- ✓ **Fase III:** conferma della validità della struttura fattoriale della versione italiana rispetto alla struttura fattoriale della versione inglese. La fase allargata (n° 400 pazienti) ha considerato ciascuna delle quattro sezioni della scala UPDRS

## **ASPETTI OPERATIVI E TEMPISTICHE**

In data **14/12/2009** la Fondazione Neureca onlus ha identificato nella società Mediolanum Cardio Research S.r.l, la CRO cui delegare le attività relative alle pratiche etico-amministrative, al monitoraggio, alla raccolta e gestione dei dati.

Sperimentatori coordinatori dello studio IRIS sono il Prof. Paolo Barone (Università Federico II di Napoli), il Prof. Angelo Antonini (Ospedale S.Camillo di Venezia) ed il Prof. Giovanni Abbruzzese (Università degli Studi di Genova).

La fase I di traduzione e back-traduzione della scala MDS-UPDRS, effettuata da neurologi italiani e rivista ed approvata da C. G.Goetz, si è conclusa in data **19/11/2009**.

La versione finale del protocollo (versione V1 datata 16/12/2009), insieme alla restante documentazione etico-amministrativa (Consenso Informato per il paziente, bozza di convenzione, etc.) sono stati inviati al Comitato Etico del centro coordinatore (Prof. Barone, Università Federico II di Napoli) in data **17/12/2009** ed il Parere Unico favorevole e' stato rilasciato dal Comitato Etico dell'Università Federico II di Napoli in data **13/01/2010**.

Successivamente sono state effettuate tutte le sottomissioni ai restanti Comitati Etici dei 19 centri selezionati a partecipare allo studio (vedi allegato 2\_Lista centri approvazioni CE) nel periodo dal **22/01/2010** al **23/03/2010**.

La fase II dello studio, volta a testare l'appropriatezza della traduzione in lingua italiana e la sua comprensibilità da parte dei pazienti, e' stata condotta dal Prof. Angelo Antonini su 10 pazienti nel periodo dal **09/02/2010** al **24/02/2010**.

Tutti i Comitati Etici locali dei centri coinvolti - pur con tempi diversi - hanno espresso parere favorevole allo studio. Una volta ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico e' stata avviata la negoziazione del contratto economico con le amministrazioni del centro (lo studio prevedeva un massimo di 30 pazienti arruolabili in ciascun centro).

Solo dopo la firma del contratto (dal Promotore e dal Direttore Generale del centro) e della delibera autorizzativa del Direttore Generale, si procedeva con l'invio al centro del materiale necessario all'arruolamento dei primi pazienti (Investigator's Study File + CRF per la raccolta dati).

Per agevolare lo start up dello studio, si è organizzato un **Investigator's Meeting** a Verona in data **25/03/2010** a cui ha partecipato almeno uno sperimentatore per ogni singolo centro (nella maggior parte dei casi erano presenti sia lo Sperimentatore Principale che un co-sperimentatore del centro).

A tutti i partecipanti è stato consegnato un Attestato di Partecipazione.

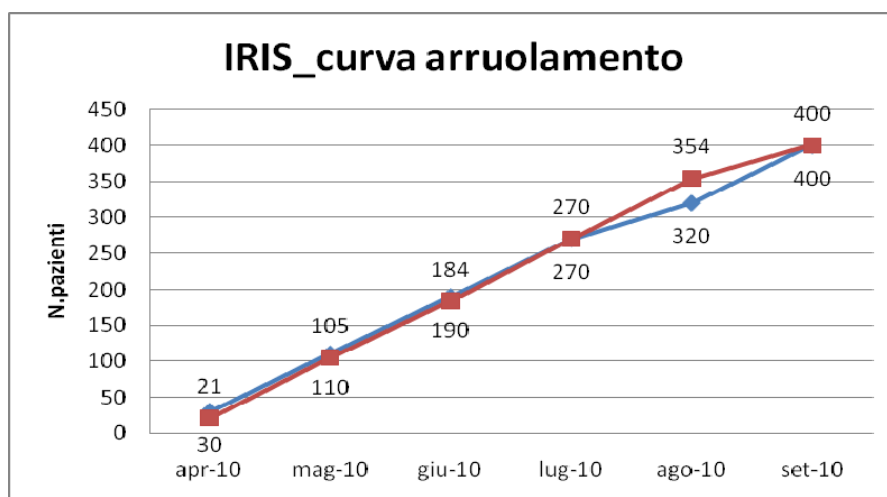
Tutti i centri sono stati attivati nel periodo dal **19/04/2010** al **09/08/2010**, in base ai tempi di ottenimento delle autorizzazioni necessarie.

Uno solo tra i centri che hanno aderito allo studio (il centro di Pisa - Prof. U. Bonuccelli) non si è mai attivato a causa del ritardo nel rilascio della Delibera autorizzativa da parte dell'Amministrazione locale, ritardo di cui sia il prof. Bonuccelli che il Prof. Ceravolo, sono stati costantemente informati e che ha precluso l'attivazione del centro in tempo utile per poter partecipare allo studio.

L'arruolamento ha avuto inizio in data **28/04/2010** con i primi due pazienti arruolati nei centri di Napoli (Prof. Barone) e Pavia (Dr. Pacchetti). L'arruolamento ha avuto la durata di 4 mesi e mezzo, come atteso, mantenendo sempre un andamento in linea con la curva di previsione teorica.

La chiusura dell'arruolamento per raggiungimento del target finale previsto (400 pazienti) e' stata comunicata ai centri in data **16/09/2010** (**lo studio prevedeva un arruolamento competitivo**)

8 centri sui 18 coinvolti nell'arruolamento hanno raggiunto il tetto di 30 pazienti arruolati entro tale data.



Alla conclusione dell'arruolamento, tutti i centri sono stati visitati da un clinical monitor. Durante la visita di monitoraggio, tutta la documentazione originale dei pazienti veniva visionata per verificare la veridicità e la congruenza delle informazioni riportate in CRF. Ogni eventuale correzione e chiarimento si concordava direttamente con lo sperimentatore del centro e le CRF cartacee venivano ritirate per l'inserimento dei dati nel data base. Successivamente alla visita veniva fornito ad ogni centro un CD-ROM contenente tutte le CRF dei pazienti in formato elettronico.

Alla fine della visita un report veniva prodotto dal CRA a documentare le attività svolte al centro. Una lettera di Follow-Up veniva inoltre inviata ai centri per riassumere e ricordare agli Sperimentatori eventuali criticità riscontrate al centro/attività rimaste in sospeso/ soluzioni da adottare in ottemperanza alle Regole di Buona Pratica Clinica (GCP) con particolare riferimento a problematiche relative al processo di ottenimento del Consenso Informato.

Qui di seguito una tabella riassuntiva delle visite di monitoraggio ai centri e relative date:

CENTRO	DATA VISITA EFFETTIVA
Prof. G.Pezzoli	22/06/10
Prof. P.Barone	15/07/10
Prof. G.Abruzzese	06/09/10
Dr. C.Pacchetti	10/09/2010
Prof. M.Tinazzi	22/07/2010
Prof.M.Zappia	29/09/2010
Prof. A.Antonini	03/09/2010
Prof. L.Morgante	23/09/2010
Prof. A.Albanese	29/09/2010
Dr. M.Zibetti	04/10/2010
Dr.ssa S.Ramat	29/09/2010
Dr. G.Nordera	04/10/2010
Prof. R.Quatrate	29/09/2010
Prof. P.Martinelli	22/09/2010
Dr. G.Cossu	06/10/2010
Prof. A.Quattrone	05/08/2010
Prof. A.Rossi	08/10/2010
Prof. G.Fabbrini	07/10/2010

A seguito della raccolta delle CRF di tutti i 400 pazienti arruolati nello studio, tutti i dati relativi alla scala UPDRS sono stati inseriti all'interno del database centrale della MDS.

Parallelamente si è anche creato un database locale in cui inserire gli stessi dati.

Il completamento dei due database è avvenuto in data 14/10/2010 e ciò ha consentito di elaborare i primi dati grezzi relativi alla demografia, storia medica e terapia per il Parkinson.

Lo step successivo sarà quello di effettuare l'analisi statistica dei dati MDS per la scala principale.

Per la validazione della scala non è prevista la pubblicazione dello studio.

***Allegato 1 - Lista centri e pazienti arruolati***

Centri	Data attivazione	Pazienti arruolati	Sottostudio
BARONE (Napoli)	19/04/2010	30	30
ABBRUZZESE (Genova)	23/04/2010	30	30
PACCHETTI (Pavia)	23/04/2010	30	27
TINAZZI (Verona)	26/04/2010	30	24
ANTONINI (Venezia)	26/04/2010	30	23
ZAPPIA (Catania)	03/05/2010	24	20
QUATTRONE (Catanzaro)	07/05/2010	30	30
PEZZOLI (Milano)	17/05/2010	30	30
FABBRINI (Roma)	25/05/2010	22	20
ALBANESE (Besta)	08/06/2010	10	9
NORDERA (Arcugnano)	23/06/2010	15	15
MARTINELLI (Bologna)	30/06/2010	20	11
COSSU (Cagliari)	13/07/2010	21	18
MORGANTE (Messina)	14/07/2010	30	29
RAMAT (Firenze)	26/07/2010	15	15
QUATRALE (Ferrara)	27/07/2010	25	23
ZIBETTI (Torino)	27/07/2010	20	20
ROSSI (Perugia)	09/08/2010	20	0
<b>Totale</b>		<b>432</b>	<b>374</b>

**Allegato 2 - Lista centri approvazioni CE**

Sperimatore	N° del centro	N° paz. arruol.	Sottomissione Comitato Etico	Approvazione del Comitato Etico	Ultima data firma conven. economica
Paolo Barone (Napoli)	01	30	17/12/2009	<b>13/01/2010</b>	25/03/2010
Alberto Albanese (Milano)	02	10	08/02/2010	<b>03/03/2010</b>	25/05/2010
Maurizio Zibetti (Torino)	03	20	10/02/2010	<b>04/05/10</b>	<b>01/07/10</b> (A.O) 12/07/10 (Dipart.)
Angelo Antonini (Venezia)	04	30	08/02/2010	<b>25/02/2010</b>	26/04/2010
Gianni Pezzoli (ICP-Milano)	05	30	25/01/2010	<b>09/03/2010</b>	13/05/2010
Michele Tinazzi (Verona)	06	30	10/02/2010	<b>10/03/10</b>	14/04/2010
Giovanni Abbruzzese (Genova)	07	30	28/01/2010	<b>19/03/2010</b>	24/02/2010
Giovanni Fabbrini (Roma)	09	22	08/02/10 (al Dipart.) 25/03/10 (al CE)	<b>29/04/2010</b>	17/05/2010
Letterio Morgante (Messina)	10	30	04/02/2010	<b>04/05/2010</b>	08/07/2010
Mario Zappia (Catania)	11	24	29/01/2010	<b>26/02/2010</b>	27/04/2010
Claudio Pacchetti (Pavia)	12	30	04/02/2010	<b>23/02/2010</b>	09/04/2010
Aldo Quattrone (Catanzaro)	13	30	16/02/2010	<b>31/03/2010</b>	05/05/2010
Giovanni Cossu (Cagliari)	14	21	16/02/2010	<b>31/05/2010</b>	09/07/2010
Aroldo Rossi (Perugia)	15	20	15/02/2010	<b>15/04/10</b>	09/08/2010
Quatratele (Ferrara)	16	25	23/03/2010	<b>27/05/2010</b>	26/07/2010
Nordera (Arcugnano-VC)	17	15	22/03/2010	<b>10/05/2010</b>	22/06/2010
Ramat (Firenze)	18	15	22/03/2010	<b>10/05/2010</b>	26/07/2010
Martinelli (Bologna)	19	20	22/03/2010	<b>24/06/2010</b>	30/06/2010

Dall'analisi dei dati raccolti nel corso dello studio IRIS, emerge l'opportunità di proseguire l'osservazione attraverso:

- un sottostudio con lo scopo di approfondire la valutazione degli aspetti cognitivi della malattia di Parkinson e di testare la validità empirica del punto 1.1 (deficit cognitivo) della scala MDS-UPDRS. Tale sottostudio si avvarrebbe della Parkinson Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS), una scala sviluppata da J. Pagonabarraga nel 2008.
- la valutazione dei disturbi del sonno (Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) e REM Sleep Behaviour Disorders (RBD)

La Fondazione Neureca ha inoltre già ricevuto dalla MDS la lettera ufficiale che conferma la chiusura dello studio IRIS..