

SINOSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO DELLO STUDIO

CRESO (CRyoglobulinemia Eradication Study Observational)

Studio osservazionale sul trattamento delle crioglobulinemie HCV-correlate con DAA.

CENTRI DI STUDIO

Studio multicentrico. Lo studio verrà effettuato presso la III Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive dell'Ospedale L. Sacco di Milano.

DURATA DELLO STUDIO

La durata prevista dello studio è di 5 anni dall'arruolamento dell'ultimo paziente. Lo studio si intenderà concluso al raggiungimento della numerosità campionaria prevista dal protocollo.

RAZIONALE

HCV rappresenta la causa più frequente di vasculite crioglobulinemica (cryoglobulinemic vasculitis - CV), che a sua volta è la più frequente tra le manifestazioni extraepatiche dell'infezione da HCV e quella per la quale l'associazione con il virus e i possibili meccanismi patogenetici sono meglio definiti. In Italia circa il 95% delle CV risulta essere HCV-correlato. La prevalenza delle CV HCV-correlate sul totale delle CV è comunque più elevata in Europa meridionale che in Nord Europa e in Nord America, in relazione alla prevalenza della infezione da HCV nelle diverse aree geografiche. La prevalenza di HCV condiziona anche il numero assoluto di CV osservate nelle diverse aree. Considerata una malattia rara (e quindi per definizione con una prevalenza inferiore ai 5 casi per 10000 abitanti) la CV, nell'unico studio di popolazione disponibile, attuato in Italia Settentrionale, è risultata interessare non meno di 8 adulti su 10000.

Incidenza e prevalenza di CV nei pazienti con infezione cronica da HCV restano un argomento ancora per certi aspetti controverso. Alcuni fattori confondenti, tuttavia, ed in primo luogo la mancata distinzione tra semplice riscontro di crioglobuline circolanti in assenza di segni e sintomi riferibili a CV e franche CV sintomatiche, rappresentano una rilevante limitazione in molti studi e possono dar conto delle discrepanze riscontrabili confrontando i dati pubblicati.

I dati disponibili, ottenuti prevalentemente in studi trasversali, la cui attendibilità è condizionata dalla eterogeneità del denominatore convergono ad affermare che una franca CV viene ad interessare meno del 5% dei pazienti con infezione cronica da HCV. Le caratteristiche di questi pazienti ne fanno tuttavia una popolazione peculiare nell'ambito delle infezioni da HCV e non solo per la rilevanza e la gravità della sindrome di cui soffrono. Si tratta infatti prevalentemente di donne oltre la quinta decade di vita e di pazienti il cui grado di compromissione epatica è spesso del tutto indipendente dalla gravità della CV.

L'elevato rischio di sviluppare linfoma, unitamente alla gravità delle patologie d'organo, in particolare a carico del rene, ha contribuito alla individuazione dei pazienti con sindrome crioglobulinemica tra i candidabili al trattamento con DAA anti HCV, indipendentemente dal grado di compromissione epatica.

I dati disponibili in merito alla riduzione dell'incidenza dei linfomi nei pazienti con infezione cronica da HCV in cui il virus è stato eradicato sono inoltre ancora insufficienti.

OBIETTIVI PRINCIPALI

1. Determinare la risposta al trattamento in relazione allo stato clinico e ai dati strumentali e di laboratorio sia per quanto attiene alla malattia epatica, sia per quanto riguarda la malattia crioglobulinemica e la produzione di crioglobuline.
2. Individuare limitazioni specifiche ed eventuali intolleranze in grado di interferire sul successo terapeutico
3. Determinare l'entità del fenomeno di persistenza, ad eradicazione virale ottenuta, delle crioglobuline circolanti, sintomatiche o meno, anche al fine di prefigurare percorsi assistenziali e terapeutici da destinare a questi pazienti.

CRITERI D'INCLUSIONE

- Età > 18 anni, e capacità di dare e firmare un consenso informato;
- disponibilità ad effettuare un esame attestante il riscontro di crioglobuline circolanti precedente alla somministrazione dei DAA, ed essere entrati o in procinto di entrare in trattamento con DAA, indipendentemente dall'essere stati sottoposti a trattamenti antivirali precedenti.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio di coorte osservazionale retrospettivo e prospettico, multicentrico.

RACCOLTA DATI

Lo studio prevede la raccolta dei dati clinici e di laboratorio all'ingresso in trattamento con DAA (baseline), alla dodicesima e alla quarantottesima settimana e successivamente ogni dodici mesi per cinque anni mediante apposite (CRF week 12, 48, 96, 144).

Nel caso venisse intrapreso un nuovo trattamento con DAA a seguito di fallimento/interruzione di un trattamento precedente, sia nei pazienti crioglobulinemici, sia nei non crioglobulinemici, è richiesta la compilazione di una nuova scheda di reclutamento e delle successive schede ai tempi richiesti per il primo reclutamento.

Nella visita di reclutamento verranno raccolti i dati anagrafici (età, sesso, luogo di nascita) sulle caratteristiche della malattia epatica, sulla sintomatologia imputabile alla crioglobulinemia, sulle comorbidità e gli esami di laboratorio secondo quanto previsto nell'allegata CRF Baseline.

I dati verranno raccolti alla week 12, 48, 96 e 144 secondo quanto previsto nelle allegate CRF.

DIMENSIONE DEL CAMPIONE E ANALISI STATISTICA

L'analisi includerà tutti i pazienti arruolati nella coorte. Il calcolo della numerosità del campione è basato sull'endpoint primario di negativizzazione di HCV-RNA < 12 copie/ml alla settimana 48. Con un valore atteso della risposta del 90%, un totale di 295 pazienti per gruppo è richiesto per una potenza dello studio dell'80%, un livello di significatività del 5% e una differenza \geq all'8% tra i gruppi.

L'endpoint primario sarà valutato usando alcuni test statistici per evidenziare le eventuali correlazioni tra variabili parametriche e non parametriche, tra cui Kolmogorov Smirnov (per verificare la forma delle distribuzioni), t-Test (per verificare la presenza o meno di differenze statisticamente significative tra due medie), Chi squared (per verificare differenze tra due percentuali di una stessa popolazione).

Le variazioni dei parametri di laboratorio saranno calcolate all'interno di ogni gruppo e confrontate con il test non parametrico di Mann-Whitney. In relazione al disegno longitudinale, sarà considerata l'ANOVA per misure ripetute al fine di valutare le variazioni nel tempo dei parametri di laboratorio previsti dallo studio.

Lo studio sarà condotto in conformità alle linee guida di Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP), Heads of Medicines Agencies (HMA), Good Pharmacovigilance Practices (GVP), e European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), inclusa l'archiviazione di documenti essenziali.