

PROTOCOLLO STUDIO OSSERVAZIONALE START2–Registry

Titolo dello Studio: START2–Registry: SURVEY ON ANTICOAGULATED PATIENTS – REGISTRY

Studio osservazionale prospettico per la raccolta ed analisi dei risultati clinici registrati in pazienti trattati con anticoagulanti o antitrombotici

Codice del Protocollo: START2–Registry

Versione del Protocollo: versione finale 1

Data: 31.10.2016

Promotore: Fondazione Arianna Anticoagulazione

Via Paolo Fabbri 1/3

40138 Bologna (BO)

segreteria@anticoagulazione.it

BACKGROUND E RAZIONALE

Sebbene manchino numeri certi, i cittadini italiani che seguono un trattamento cronico con anticoagulanti orali di vecchia generazione (antivitamina K) sono stimati intorno ad 1 milione. A questi devono essere aggiunti quanti sono in terapia con uno dei nuovi anticoagulanti orali diretti non-antivitamina K, e quanti ricevono un trattamento prolungato con anticoagulanti parenterali (eparine a basso peso molecolare, non frazionata o fondaparinux). Infine del tutto ignoto, ma sicuramente superiore al numero di quanti in terapia anticoagulante, è il numero di quelli in terapia antitrombotica cronica con farmaci antiaggreganti piastrinici. Queste terapie sono molto efficaci dal punto di vista clinico, ma anche associate ad un rilevante rischio emorragico e/o di fallimento della terapia stessa. L'argomento riguarda quindi aspetti di grande importanza sia per i singoli pazienti, al fine di garantire loro la necessaria efficacia e sicurezza della terapia, ma anche per il sistema sanitario al fine di proporre la scelta più idonea circa il tipo di trattamento, la sua durata, come evitare le complicanze, come selezionare i pazienti, e così via. Questi argomenti hanno un rilevante impatto scientifico, con un potenziale, considerevole risvolto pratico per i pazienti ed anche, spesso, per i loro famigliari.

SCOPO GENERALE E OBIETTIVI

Lo "START2-Registry" è uno studio osservazionale prospettico, basato sulla osservazione e registrazione dei dati relativi a pazienti trattati con farmaci anticoagulanti e/o antitrombotici e dei risultati clinici ed eventuali complicanze osservate nel corso e dopo il trattamento adottato.

Lo scopo generale è quello di contribuire al miglioramento dei trattamenti anticoagulanti e antitrombotici mediante l'analisi della registrazione prospettica dei dati di pazienti trattati raccolti da centri clinici o singoli professionisti coinvolti nella gestione di pazienti.

Lo studio 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.

Obiettivi

- a) Raccogliere prospetticamente, mediante rete informatica e in modo anonimo, informazioni sulla storia di pazienti trattati con farmaci anticoagulanti o antitrombotici, per dare ai medici strumenti idonei a valutare l'efficacia e la sicurezza di diverse opzioni di trattamento ed aumentare l'efficacia di questi trattamenti diminuendo le complicanze emorragiche.
- b) Aumentare le nostre conoscenze sul rapporto rischi/benefici dei diversi farmaci anticoagulanti e/o antitrombotici e delle diverse opzioni circa il tipo e la durata del trattamento.
- c) Raccogliere informazioni circa l'attitudine dei medici italiani relativamente alla decisione sull'indicazione al trattamento anticoagulante, sua durata e scelta del farmaco, ecc

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico, di coorte, multicentrico, nazionale, senza alcuna finalità commerciale (no profit).

La durata prevista dello studio è di 6 anni (rinnovabili), con presunta data d'inizio nel febbraio 2017. È previsto un periodo di arruolamento della durata 4 anni e almeno 2 anni di follow-up per ciascun paziente.

Sono eleggibili per lo studio i pazienti che ricevono o che sono in procinto di ricevere o riprendere un trattamento con farmaci anticoagulanti o antitrombotici e che soddisfano i criteri di inclusione. Lo sperimentatore, dopo aver raccolto il consenso informato del paziente, provvede a immettere in una scheda raccolta dati su un database informatico le informazioni richieste (data di nascita, sesso, dati clinici e dati relativi al trattamento).

Le informazioni inserite saranno conservate nel database, sito presso un server dell'Azienda Ospedaliero Universitaria del S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Ad ogni paziente verrà assegnato un codice unico identificativo, per garantirne l'anonimato.

Lo sperimentatore del centro deve mantenere e custodire la corrispondenza tra le generalità del singolo pazienti inserito e il suo codice identificativo.

Verranno registrati tutti gli eventi verificatisi durante il follow-up.

Una Commissione Aggiudicatrice valuterà le emorragie maggiori e gli eventi tromboembolici maggiori.

DURATA PREVISTA DELLO STUDIO

Data prevista per l'inizio dello studio (arruolamento del primo soggetto): 1 Febbraio 2017

Data ultima di arruolamento prevista dal protocollo 1 Febbraio 2021

Data prevista per la fine dello studio (ultima visita dell'ultimo soggetto): 1 Febbraio 2023

Luoghi di conduzione dello studio

Lo studio ha l'obiettivo di analizzare quanto accade nella vita reale, pertanto i centri partecipanti possono essere rappresentati da centri clinici, o singoli professionisti coinvolti nel trattamento di pazienti anticoagulati o in terapia con antitrombotici, attivi nel territorio nazionale.

Popolazione in studio

Criteri di inclusione:

Soggetti:

- con almeno 18 anni
- che siano in trattamento (o in procinto di iniziare o riprendere trattamento) con farmaci anticoagulanti o antitrombotici, indipendentemente dal sesso, età, indicazione clinica al trattamento, farmaco impiegato, patologia associata, altri farmaci concomitanti, eventi clinici pregressi
- che siano disponibili ad un follow-up prolungato
- che siano idonei a dare e che abbiano dato il consenso informato scritto

Criteri di esclusione:

Soggetti:

- con età < 18
- che partecipano a studi clinici di fase II o III
- non idonei a dare o non danno consenso informato
- non disponibilità ad un monitoraggio costante presso i centri arruolanti

La fonte dei dati consiste nei programmi informatici attivi nei centri partecipanti che servono per gestire pazienti anticoagulati e dai quali dati anonimi vengo accumulati nel database centrale. In assenza di un locale programma informatico, il partecipante potrà collegarsi via web e con un proprio account al programma informatico Simple-START idoneo alla raccolta di dati in modalità anonima.

Esiti dello Studio

Endpoint principali dello studio:

- efficacia protettiva dei trattamenti (durante il trattamento o successivamente alla sua sospensione), registrando gli eventi tromboembolici venosi o arteriosi (incluso ictus, infarto miocardico, embolie arteriose periferiche) occorsi durante il trattamento e dopo la sua sospensione.
- sicurezza dei trattamenti, relativamente al verificarsi di complicanze emorragiche o di altra natura: emorragie maggiori, emorragie non-maggiori ma clinicamente rilevanti, emorragie minori; eventuale comparsa di altre manifestazioni morbose.

Endpoint secondari

- analisi delle caratteristiche dei diversi possibili trattamenti (test per il monitoraggio, dosaggi, frequenza dei controlli, ecc.)
- valutazione dell'aderenza e persistenza nel trattamento prescritto.

Variabili

Tutte le caratteristiche personali dei pazienti arruolati ed i fattori legati al trattamento sono registrati e saranno analizzati per valutare il loro ruolo sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti.

Bias

Per evitare bias di selezione dei pazienti da inserire, i partecipanti allo studio sono chiamati ad includere consecutivamente i pazienti osservati o, in caso ciò non sia fattibile, dichiarare preliminarmente il criterio adottato per l'arruolamento (es. un giorno la settimana, una settimana il mese, ecc.).

Le definizioni di emorragia maggiore o non-maggiore ma clinicamente rilevante sono riportate in Appendice 1 nel protocollo dello studio.

Conservazione e manutenzione del Database Centrale:

Il database dello studio è centralizzato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi (Bologna), alla quale è affidata la conservazione, manutenzione e backup del database, mediante specifico contratto tra il Promotore e l'Azienda suddetta.

Esperti coinvolti nell'attività dello studio:

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

Dimensione del campione

Data l'importanza e la diffusione degli studi di "real life" nel campo dei trattamenti anticoagulanti e antitrombotici, il numero di pazienti inclusi negli studi sta crescendo considerevolmente. Il precedente studio "START-Register", appena concluso, ha raggiunto i 10.000 pazienti, tuttavia anche con questa dimensione non è stato possibile effettuare qualche comparazione tra i diversi possibili trattamenti. La dimensione del campione è fissata a 50.000 pazienti. Ai partecipanti è richiesto per rimanere attivi di includere almeno 10 pazienti ogni anno.

Procedura di arruolamento

I partecipanti attivi, proporranno la partecipazione allo studio ai soggetti trattati con anticoagulanti o antitrombotici, che soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione

Procedura di follow-up

- I pazienti in terapia con anticoagulanti tradizionali (AVK) saranno seguiti secondo le usuali procedure.
- I pazienti trattati con nuovi anticoagulanti orali (NAO) saranno di norma rivisti o ricontattati dopo 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia e successivamente dopo 6-12 mesi (a seconda delle istruzioni prescrittive delle Regioni di appartenenza).
- I soggetti che hanno concluso il periodo di trattamento o che non si recano ai periodici controlli prestabiliti, saranno contattati telefonicamente dallo sperimentatore (o da suo delegato) per verificarne le condizioni di salute.

In generale i dati raccolti nel follow-up riguarderanno le caratteristiche della conduzione della terapia, l'assunzione regolare del farmaco, la comparsa di qualsiasi problema, e in particolare di emorragie, eventi trombotici o ricoveri ospedalieri per qualsiasi ragione e gli eventuali trattamenti intercorrenti.

Definizione di conclusione dello studio

Lo studio sarà concluso un anno dopo il raggiungimento dei 2 anni di follow-up dell'ultimo paziente arruolato. Tale periodo si ritiene necessario per l'analisi dei dati raccolti.

Raccolta dei dati

Vengono raccolti i dati anagrafici (in forma anonima) dei pazienti, data di nascita, sesso, peso, altezza e funzione renale, la storia medica pregressa, i fattori di rischio per tendenza trombotica e/o per tendenza emorragica, le abitudini di vita, il tipo di trattamento e gli eventi clinici verificatisi durante il follow-up.

Il monitor dello studio controllerà la completezza e l'appropriatezza dei dati inseriti nella scheda raccolta dati.

Procedure messe in atto per garantire la confidenzialità dei dati

I dati verranno inseriti, dallo sperimentatore, in maniera anonima sul database informatizzato, tramite attribuzione di un codice identificativo del paziente.

Il database usato è MySQL e verrà realizzato dalla ditta Softime90 Snc.

Tutti i dati anonimamente inseriti vengono registrati e conservati nel Server dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola Malpighi di Bologna

L'accesso al database è gestito tramite login e password personali.

Il sistema di sicurezza prevede che al primo accesso la password possa essere modificata; obbliga ad una lunghezza di questa di almeno 8 caratteri e prevede per essa una scadenza periodica di 3 mesi.

Ovviamente è possibile disattivare il login se ritenuto necessario dall'amministratore del sistema.

Ad ogni partecipante è data la possibilità di visualizzare solo i dati inseriti relativi ai propri pazienti.

Ogni notte viene effettuata in maniera automatica il backup dei dati.

Piano statistico

- Analisi descrittiva della popolazione inclusa e dei sottogruppi di interesse (sesso, età, indicazioni al trattamento, farmaco impiegato).
- Si analizzeranno le complicanze avvenute durante il follow-up e secondo i gruppi come sopra accennato.
- I potenziali fattori di rischio per complicanze saranno esaminati mediante analisi uni- e multivariata
- Mediante statistica di "Propensity score" sarà possibile analizzare i risultati di pazienti sufficientemente omogenei per comparare l'efficacia e rischi di trattamenti diversi.

Gestione Reazioni Avverse

Le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing).

Aspetti amministrativi

Finanziamenti dello studio

La partecipazione allo studio START2- Registry è solo su base volontaria e non è prevista alcuna forma di compenso o rimborso per gli sperimentatori. Il finanziamento dello START2- Registry è effettuato dal Promotore dello studio, per supportare la preparazione, funzionamento e mantenimento di tutte le necessarie attività informatiche, attività di monitoraggio dello studio e necessità segretariali, analisi statistica dei risultati, preparazione dei report e pubblicazione dei lavori scientifici.

Considerazioni etiche

Lo studio è condotto secondo le Linee Guida di Buona Pratica Clinica ed i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Lo studio è osservazionale e qualsiasi prescrizione di farmaci o di accertamenti è del tutto indipendente dallo studio. La scelta del farmaco prescritto operata dal Medico è sulla base del suo giudizio clinico nel contesto della pratica clinica quotidiana ed è indipendente dalla decisione di inserire il paziente nello studio.

I Partecipanti devono rivolgersi al locale Comitato Etico per ottenere l'autorizzazione a partecipare allo studio e i pazienti devono essere inseriti previo ottenimento del consenso informato.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

Tutti i pazienti saranno invitati a partecipare volontariamente allo studio. Ad essi saranno spiegati lo scopo e le procedure dello studio. Al paziente sarà, inoltre, data la possibilità di porre domande chiarificatrici e di ricevere risposte soddisfacenti e chiare. Presa visione dell'Informativa dello studio, al paziente sarà dato tutto il tempo necessario per decidere se firmare o no il consenso informato. Nessun paziente sarà inserito nel database se non è esplicitamente dichiarato che è stato ottenuto il consenso informato.

Responsabilità e politiche di pubblicazione

Ruolo del promotore e degli sperimentatori

Il Promotore e gli sperimentatori possono proporre specifiche analisi, che coinvolgono in toto o in parte i dati presenti nel database centrale. L'authorship dell'articolo deve prevedere chi ha proposto l'analisi, chi ha eseguito l'analisi dei dati, chi ha contribuito alla sua scrittura.

Proprietà dei dati

La proprietà dei dati è del Promotore dello studio START2-Registry.

Politiche di pubblicazione

Un rapporto finale e la pubblicazione dei risultati a termine risultati dello studio saranno pubblicati entro 12 mesi dalla sua conclusione.

Report semestrali dello studio sono pubblicati e visibili nel sito web di START. I risultati sono anche presentati in occasione di convegni scientifici che coinvolgono il tema dei trattamenti anticoagulanti e antitrombotici.

Obiettivo dello studio è quello di favorire l'elaborazione e pubblicazione di studi clinici.

.

Bibliografia

- 1) Antonucci E, Poli D, Tosetto A, Pengo V, Tripodi A, Magrini N, Marongiu F, Palareti G; START-Register. The Italian START-Register on Anticoagulation with Focus on Atrial Fibrillation. PLoS One. 2015
- 2) Palareti G, Antonucci E, Lip GY, Testa S, Guazzaloca G, Falanga A, Pengo V, Poli D; START-Register Participants . The SAME-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. Thromb Haemost. 2016
- 3) Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Paniccia R, Paoletti O, Poli D, Palareti G; START-Laboratory Register. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. Thromb Res. 2016

- 4) Testa S, Legnani C, Tripodi A, Paoletti O, Pengo V, Abbate R, Bassi L, Carraro P, Cini M, Paniccia R, Poli D, Palareti G. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients on direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost.* 2016

Appendice 1 Criteri delle definizioni di emorragie maggiori

Emorragie Maggiori:

- Fatali;
- Sintomatiche in aree o organi critici quali: intracraniche, intraspinali, intraoculari, retroperitoneali, intrarticolari, pericardiche, o intramuscolari associate a sindrome compartimentale;
e/o
- che causano una caduta acuta del livello di emoglobina di 20 g/l o
- che portano alla trasfusione di due o più unità di sangue o globuli rossi concentrati.

Non-maggiore ma clinicamente rilevanti (NMCR)

Le emorragie che non soddisfano i criteri delle emorragie maggiori ma che:

- Richiedono un intervento medico da parte di un professionista sanitaria
- Portano a ospedalizzazione o ad un aumentato livello di cura o a una visita medica
- Portano ad un cambiamento della dose abituale del farmaco anticoagulante o antitrombotico