

## SINOSI

### Rischio tromboembolico e mortalità in pazienti affetti da malattia da agglutinine fredde (CAD) in Paesi europei: un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche

**NUMERO DELLO STUDIO: GER-CAD-19-11180**

**NOME DELLO STUDIO: EU CAD chart review**

---

Lo studio viene condotto da Cerner Enviza

**Numero identificativo dell'ente regolatore: N/A**

Numero versione: **V6V7.**

Data: **31-27 gennaio** **Data dell'approvazione** **31-28 gennaio** Numero totale di pagine: **56**  
**luglio 2023** **luglio 2023**


Tutte le informazioni presentate in questo documento devono essere trattate in modo riservato e rimarranno di proprietà esclusiva di Sanofi (o di qualsiasi azienda ad essa affiliata). L'utilizzo di tali informazioni riservate deve essere limitato ai destinatari per la finalità concordata e non devono essere condivise, pubblicate o altrimenti comunicate ad alcuna persona non autorizzata, per alcuna ragione e in alcuna forma senza il previo consenso scritto da parte di Sanofi (o dell'azienda ad essa affiliata interessata). Per "azienda affiliata" si intende qualsiasi società, impresa collettiva o altra entità che alla data della comunicazione o successivamente (i) controlla direttamente o indirettamente Sanofi, (ii) è direttamente o indirettamente controllata da Sanofi; per "controllo" si intende la proprietà diretta o indiretta di più del 50% del capitale sociale o dei diritti di voto di tale società, impresa collettiva o altra entità.

Secondo il modello: QSD-003149 VERSION N°6.0 (03-NOV-2020)

raccolta dei dati primari  
 Numero dello studio: GER-CAD-19-11180

Numero versione: ~~V4~~V7.0

<b>STUDIO N.:</b>	<b>GER-CAD-19-11180</b>						
<b>TITOLO</b>	Rischio tromboembolico e mortalità in pazienti affetti da malattia da agglutinine fredde (CAD) in Paesi europei: un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche						
<b>TITOLO BREVE</b>	Analisi delle cartelle cliniche per CAD in UE						
<b>SEDE</b>	Paesi dell'UE: Germania, Italia, Austria						
<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO ED ESITI</b>	Comprendere meglio gli eventi trombotici e la mortalità nella CAD						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Obiettivi</th> <th>Esiti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <b>Primari</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stimare il tasso d'incidenza degli eventi trombotici nella CAD</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso grezzo d'incidenza di eventi trombotici (complessivo e per tipo)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td> <b>Secondari</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Caratterizzare gli eventi trombotici nella CAD e i fattori di rischio per lo sviluppo di eventi trombotici nella CAD</li> <li>Stimare i tassi di mortalità nella CAD; per tutte le cause e a seconda della causa di fondo</li> <li>Valutare l'utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) associato agli eventi trombotici nella CAD</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analisi delle complicanze tromboemboliche in pazienti con CAD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso d'incidenza degli eventi trombotici per tipo (arterioso, venoso) dopo la diagnosi di CAD</li> <li>Incidenza cumulativa di eventi trombotici dopo la diagnosi di CAD</li> <li>Correlazione tra il livello di gravità clinica della CAD e il verificarsi di eventi trombotici</li> </ul> </li> <li>OS (sopravvivenza globale) nella CAD / tasso di mortalità:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso di mortalità nella CAD, per tutte le cause e per cause specifiche</li> <li>Sopravvivenza globale</li> </ul> </li> <li>Utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) diretto associato agli eventi trombotici nella CAD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentuale di pazienti con ricoveri ospedalieri, visite in pronto soccorso, ricoveri in UTI e visite ambulatoriali legate a eventi trombotici</li> <li>Durata dei ricoveri legati a eventi trombotici</li> <li>Numero di procedure / interventi chirurgici associati alla diagnosi e alla gestione degli eventi trombotici</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Obiettivi	Esiti	<b>Primari</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stimare il tasso d'incidenza degli eventi trombotici nella CAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso grezzo d'incidenza di eventi trombotici (complessivo e per tipo)</li> </ul>	<b>Secondari</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Caratterizzare gli eventi trombotici nella CAD e i fattori di rischio per lo sviluppo di eventi trombotici nella CAD</li> <li>Stimare i tassi di mortalità nella CAD; per tutte le cause e a seconda della causa di fondo</li> <li>Valutare l'utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) associato agli eventi trombotici nella CAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analisi delle complicanze tromboemboliche in pazienti con CAD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso d'incidenza degli eventi trombotici per tipo (arterioso, venoso) dopo la diagnosi di CAD</li> <li>Incidenza cumulativa di eventi trombotici dopo la diagnosi di CAD</li> <li>Correlazione tra il livello di gravità clinica della CAD e il verificarsi di eventi trombotici</li> </ul> </li> <li>OS (sopravvivenza globale) nella CAD / tasso di mortalità:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso di mortalità nella CAD, per tutte le cause e per cause specifiche</li> <li>Sopravvivenza globale</li> </ul> </li> <li>Utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) diretto associato agli eventi trombotici nella CAD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentuale di pazienti con ricoveri ospedalieri, visite in pronto soccorso, ricoveri in UTI e visite ambulatoriali legate a eventi trombotici</li> <li>Durata dei ricoveri legati a eventi trombotici</li> <li>Numero di procedure / interventi chirurgici associati alla diagnosi e alla gestione degli eventi trombotici</li> </ul> </li> </ul>
	Obiettivi	Esiti					
<b>Primari</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stimare il tasso d'incidenza degli eventi trombotici nella CAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso grezzo d'incidenza di eventi trombotici (complessivo e per tipo)</li> </ul>						
<b>Secondari</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Caratterizzare gli eventi trombotici nella CAD e i fattori di rischio per lo sviluppo di eventi trombotici nella CAD</li> <li>Stimare i tassi di mortalità nella CAD; per tutte le cause e a seconda della causa di fondo</li> <li>Valutare l'utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) associato agli eventi trombotici nella CAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analisi delle complicanze tromboemboliche in pazienti con CAD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso d'incidenza degli eventi trombotici per tipo (arterioso, venoso) dopo la diagnosi di CAD</li> <li>Incidenza cumulativa di eventi trombotici dopo la diagnosi di CAD</li> <li>Correlazione tra il livello di gravità clinica della CAD e il verificarsi di eventi trombotici</li> </ul> </li> <li>OS (sopravvivenza globale) nella CAD / tasso di mortalità:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso di mortalità nella CAD, per tutte le cause e per cause specifiche</li> <li>Sopravvivenza globale</li> </ul> </li> <li>Utilizzo di risorse sanitarie (HCRU) diretto associato agli eventi trombotici nella CAD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentuale di pazienti con ricoveri ospedalieri, visite in pronto soccorso, ricoveri in UTI e visite ambulatoriali legate a eventi trombotici</li> <li>Durata dei ricoveri legati a eventi trombotici</li> <li>Numero di procedure / interventi chirurgici associati alla diagnosi e alla gestione degli eventi trombotici</li> </ul> </li> </ul>						
<b>DISEGNO DELLO STUDIO E DURATA</b>	Si tratta di uno studio multinazionale, multicentrico, non interventistico che comprende tutti i pazienti con diagnosi di CAD dal 1° gennaio 2009 al 1° gennaio 2019 visitati presso centri ematologici / oncologici in Paesi europei (Germania, Italia, Austria). I dati provenienti dalle cartelle cliniche di tutti i pazienti idonei verranno analizzati dalla						

Modello di protocollo per studi osservazionali di malattia				
			Ricerca e sviluppo	
QSD-003149	V. 6.0	Data della domanda (GG/MM/AAAA):	09/11/2020	EFFETTIVO

<GG/MM/AAAA HH:mm:ss> < 15-01-2021 21:03:22 > UTC

raccolta dei dati primari  
 Numero dello studio: GER-CAD-19-11180

Numero versione: ~~V4~~V7.0

	<p>prima visita rilevante (non prima di gennaio 2009) fino al termine del follow-up dello studio il 1° gennaio 2020, alla perdita dei pazienti al follow-up o al decesso dei pazienti. Questo arco temporale è basato sulla considerazione di un periodo di tempo minimo per ottenere l'arruolamento del numero target di pazienti, escludendo allo stesso tempo il periodo di follow-up più recente che ha probabilmente subito l'impatto della pandemia di COVID-19. Questo studio non richiede alcuna visita, esame o intervento.</p> <p>I dati demografici, clinici e di laboratorio verranno estratti dalle cartelle cliniche utilizzando schede per la raccolta dati precedentemente progettate. I dati dei pazienti verranno anonimizzati, ma verrà loro assegnato un numero paziente e una chiave identificativa verrà conservata in ciascun centro.</p> <p>Per i pazienti arruolati verrà richiesto un consenso informato per consentire l'uso delle loro cartelle cliniche per la ricerca (può essere ottenuto un esonero dal consenso informato, come da norme locali, per i pazienti deceduti, per i pazienti persi al follow-up e per i pazienti che non si sono recati presso il sito durante il periodo di raccolta della documentazione). La presentazione ai comitati etici / alle autorità normative sarà effettuata per ciascun Paese.</p> <p>In tutti i Paesi, verranno istituiti due diversi registri identificativi dei pazienti arruolati: un registro specifico per i pazienti che hanno firmato un consenso informato e un altro registro specifico per i pazienti deceduti, per i pazienti persi al follow-up e per i pazienti che non si sono recati presso il sito durante il periodo di raccolta dei dati. Al momento del blocco del database, nonché prima dell'analisi, il registro identificativo dei pazienti arruolati istituito specificamente per i pazienti deceduti, per i pazienti persi al follow-up e per i pazienti che non si sono recati presso il sito durante il periodo di raccolta dei dati (registro in cui è documentato il codice identificativo univoco) verrà distrutto. Pertanto, i dati raccolti non consentiranno di risalire all'identità di tali pazienti.</p>
<b>POPOLAZIONE DELLO STUDIO</b>	<p><b>Criteri di inclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età ≥ 18 anni</li> <li>• Diagnosi esplicita di AIHA fredda (CAD) nella cartella clinica del paziente tra il 1° gennaio 2009 e il 1° gennaio 2019, basata su:       <ul style="list-style-type: none"> <li>– Presenza di emolisi cronica</li> <li>E</li> <li>– Risultato positivo a test dell'antiglobulina diretto (TDC), con schema tipico per TDC di un test monospecifico positivo solo per C3d</li> <li>OPPURE</li> <li>– Risultato positivo a test dell'antiglobulina diretto (TDC), con schema tipico per TDC di un esito leggermente positivo per IgG oltre che per C3d</li> </ul> </li> <li>• Evidenza di un consenso informato firmato e datato che indica che il paziente (o un rappresentante legalmente riconosciuto) è stato informato di tutti gli aspetti pertinenti allo studio. Laddove pertinente, verrà richiesto un esonero dal consenso informato per i pazienti deceduti, persi al follow-up o in vita ma che non si sono recati presso il sito al momento della raccolta dei dati.</li> </ul> <p>Poiché questo studio verrà condotto in un contesto reale, con medici curanti che valutano CAD vs. CAS, i pazienti segnalati che hanno ricevuto diagnosi di CAD ma la</p>

raccolta dei dati primari

Numero dello studio: GER-CAD-19-11180


Numero versione: ~~V4~~V7.0

	<p>cui cartella clinica non contiene i dati necessari per definire la CAD utilizzando rigidi criteri diagnostici emato-immunologici [ovvero alto titolo di anticorpi reattivi al freddo (spesso definito come <math>\geq 64</math> a 4°C); anticorpi reattivi al freddo con ampiezza termica &lt;30°C] verranno inclusi nello studio e classificati come "presunta CAD".</p> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con qualsiasi altra forma di anemia emolitica, comprese CAS e AIHA mista</li> <li>• Presenza di documentazione di qualsiasi causa di CAS secondaria al momento della diagnosi [diagnosi concomitante di qualsiasi tipo di linfoma, mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, macroglobulinemia di Waldenström, altri tumori attivi o infezione recente da mycoplasma pneumoniae, virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, disturbi autoimmuni (LES)]</li> </ul> <p><b>Numero di pazienti previsto:</b> Circa 170</p>
<b>MODALITÀ DI RECLUTAMENTO</b>	<p><b>Selezione dei siti / degli sperimentatori</b></p> <p>Verrà condotto uno studio di fattibilità per selezionare i siti / gli sperimentatori in grado di raggiungere gli obiettivi di reclutamento e che dispongono delle infrastrutture o dei materiali necessari per completare lo studio di riesame delle cartelle cliniche. Per lo studio di fattibilità in Germania, verrà contattata una lista esauriente di ospedali ematologici e oncologici che potrebbero gestire pazienti affetti da CAD. In Italia e Austria verranno contattati centri di riferimento con specializzazione in CAD.</p> <p><b>Selezione dei pazienti</b></p> <p>Gli sperimentatori dello studio regolarmente coinvolti nella gestione dei pazienti affetti da CAD (o delegati presso i siti dello studio) selezioneranno le cartelle cliniche dei pazienti che hanno ricevuto diagnosi di CAD tra il 1° gennaio 2009 e il 1° gennaio 2019 in ordine retrospettivo consecutivo e includeranno tutti coloro che soddisfano i criteri di selezione predefiniti per lo studio.</p>

raccolta dei dati primari  
Numero dello studio: GER-CAD-19-11180

Numero versione: ~~V4~~V7.0

<b>PRINCIPALI DATI RACCOLTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dati demografici: Data di nascita (mese, anno); Genere</li> <li>• Anamnesi medica rilevante: Qualsiasi malattia cronica o grave oltre alla CAD e data della diagnosi; Fattori di rischio per eventi trombotici; Anamnesi di eventi trombotici</li> <li>• Caratteristiche della CAD: Età all'insorgenza dell'anemia o dei sintomi clinici; Età al momento della diagnosi; Presentazione clinica al momento o prima della diagnosi; Caratteristiche biologiche al momento della diagnosi; Anamnesi di trasfusioni; Stato della malattia durante i follow-up; Anamnesi di esacerbazioni / riacutizzazioni emolitiche</li> <li>• Eventi tromboembolici: Tipo di evento trombotico (arterioso, venoso) e altri eventi, quali sindrome protrombotica e ipertensione polmonare, e date</li> <li>• Terapia farmacologica associata alla CAD: Agente/i (comprese terapie contenenti corticosteroidi e rituximab); Dose giornaliera di corticosteroidi; Durata della terapia, linea terapeutica; Risposta al trattamento (risposta completa, parziale, assenza di risposta); Splenectomia; Tromboprofilassi</li> <li>• HCRU diretto associato a eventi trombotici: Ricovero ospedaliero per qualsiasi causa e durata del ricovero; Visite ambulatoriali; Ricoveri in UTI e durata del ricovero; Visite in pronto soccorso; Interventi chirurgici e altre procedure importanti</li> <li>• Stato vitale del paziente: Data del decesso; Causa del decesso</li> </ul>
<b>METODOLOGIA STATISTICA</b>	<p><b>Calcolo delle dimensioni del campione</b></p> <p>Lo studio mira a estrarre i dati per circa 170 pazienti affetti da CAD dall'analisi di cartelle cliniche di centri ematologici e oncologici che offrono cure specializzate per i pazienti affetti da CAD nei Paesi interessati.</p> <p>Data la rarità della CAD, ci si aspetta che il numero di pazienti inclusi in questo studio sia limitato. Per questa ragione, nessuna ipotesi è stata pre-specificata e i calcoli delle dimensioni del campione non sono pertinenti.</p> <p>Le dimensioni del campione si basano su un numero minimo richiesto di pazienti affetti da CAD in termini di precisione per quanto riguarda i tassi d'incidenza degli eventi trombotici secondo la letteratura.</p> <p>Supponendo un tasso d'incidenza degli eventi trombotici del 20-30% nei pazienti affetti da CAD e un campione totale di 170 pazienti affetti da CAD, il margine di errore nel sottogruppo con eventi trombotici sarà compreso nell'intervallo <math>\pm 6.0</math> e del 6,9% con rischio <math>\alpha</math> del 95%.</p> <p><b>Analisi</b></p> <p>Questo studio è principalmente di natura descrittiva e non include la verifica formale di ipotesi statistiche.</p> <p>Tutte le variabili verranno riassunte in modo descrittivo tramite la visualizzazione tabellare di media, mediana, intervalli e deviazioni standard (SD) di variabili continue e distribuzioni di frequenza di variabili categoriche. Verranno descritte le modifiche all'attività della malattia più vicine alla data di ciascun evento dello studio, laddove i dati sono disponibili. I tassi grezzi d'incidenza (con IC del 95%) saranno calcolati dal numero di eventi trombotici dopo la diagnosi di CAD e la somma di anni-persona individuali forniti dalla popolazione CAD durante il periodo</p>

Modello di protocollo per studi osservazionali di malattia				
			Ricerca e sviluppo	
QSD-003149	V. 6.0	Data della domanda (GG/MM/AAAA):	09/11/2020	EFFETTIVO

<GG/MM/AAAA HH:mm:ss> < 15-01-2021 21:03:22 > UTC

raccolta dei dati primari  
 Numero dello studio: GER-CAD-19-11180

Numero versione: ~~V4~~V7.0

	<p>dello studio. Il tasso di mortalità verrà stimato allo stesso modo. Per l'analisi degli eventi, i principali eventi valutati comprenderanno il tempo al primo evento trombotico e il tempo al decesso. L'incidenza cumulativa di eventi trombotici sarà stimata utilizzando l'analisi di sopravvivenza con il metodo Kaplan-Meier, considerando la mortalità come un evento rischioso concorrente, se le dimensioni del campione lo permettono.</p> <p>L'analisi descrittiva verrà utilizzata per identificare i fattori di rischio associati al verificarsi di eventi trombotici.</p> <p>L'HCRU per paziente per mese (PPPM) verrà calcolato durante il periodo variabile di follow-up di fino a 12 mesi dopo la diagnosi di evento trombotico.</p> <p>Sia i pazienti affetti da CAD "confermata" che "presunta" verranno inclusi nella prima analisi. Verranno eseguite analisi di sensitività per far fronte a eventuali classificazioni errate di diagnosi di CAD.</p> <p><u>Verrà condotta una interim analysis al completamento della documentazione di 2 delle 3 nazioni partecipanti, e quando sarà raggiunto il numero minimo di pazienti arruolati in 2 nazioni.</u></p> <p>Verranno stilati un resoconto globale <del>e un resoconto specifico per l'Italia.</del></p>
<p><b>DURATA STIMATA DELLO STUDIO</b></p>	<p>Durata stimata per l'arruolamento: <del>40-14</del> mesi</p> <p>Date stimate: <del>da fine agosto 2022 a inizio giugno</del> <u>ottobre</u> 2023</p> <p>Primo sito attivo: 29 agosto 2022</p> <p>Ultimo sito attivo: <del>fine aprile</del> <u>ottobre</u> 2023</p> <p>Ultimo registro dati: <del>fine giugno</del> <u>ottobre</u> 2023</p>