
STUDIO CLINICO

TITOLO DELLO STUDIO:

CRESO (CRYoglobulinemia Eradication Study Observational)

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

VERSIONE DELLO STUDIO:

1.0 del 28 Settembre 2015

PROPONENTE:

Prof. Massimo Galli

Direttore UO III Divisione di Malattie Infettive

Azienda Ospedaliera – Polo Universitario “L. Sacco”

Via G.B. Grassi, 74 – 20157 Milano

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. Va inoltre ricordato che la ricerca delle crioglobuline circolanti necessita il rigoroso rispetto di procedure di prelievo trasporto e trattamento del campione in laboratorio 'a caldo', la violazione delle quali comporta frequentemente false negatività. Tutti i dati disponibili convergono a evidenziare che la produzione di crioglobuline - cioè di immunocomplessi precipitanti a freddo formati da IgM con attività da fattore reumatoide (RF-like) e da immunoglobuline, prevalentemente IgG con idiotipo specificità differente- sia evento assai frequente nell'infezione cronica da HCV, con prevalenze superiori al 50% in relazione al grado di accuratezza delle procedure di determinazione. Nella grande maggioranza dei casi la presenza di crioglobuline non si associa all'insorgenza di segni e sintomi di CV, né a danno d'organo e la tipizzazione immunochimica delle stesse rivela la presenza di crioglobuline di tipo III, con IgM RF-like policlonali. Il semplice riscontro di crioglobuline di questo tipo non ha valore diagnostico, né sicuro significato predittivo per CV. Crioglobuline di tipo

Il (con componente IgM RF-like monoclonale) sono invece osservate nella maggioranza dei casi di franca CV e il loro significato e predittivo in assenza di sintomi e danno d'organo, per quanto non formalmente stabilito, è assai meno controverso.

I dati disponibili, ottenuti prevalentemente in studi trasversali, la cui attendibilità è condizionata dalla eterogeneità del denominatore (che può essere determinata da diverse composizioni per età, genere, durata di infezione e attività prevalente dei centri reclutanti, con forti differenze possibili tra centri a vocazione epatologica, reumatologica, o nefrologica, oltre che da fattori genetici, geografici o legati alla modalità di infezione) 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. Non è infatti infrequente il riscontro di CV gravi o addirittura devastanti in pazienti F0-F2. La segnalazione, in alcuni lavori, di una maggior frequenza di crioglobulinemia nei pazienti cirrotici deriva probabilmente ancora una volta dalla mancata distinzione tra semplice presenza di crioglobuline circolanti in assenza di chiari sintomi di CV e vere sindromi crioglobulinemiche. La recente formulazione dei criteri di ALCRI/GISC per la diagnosi di CV HCV-correlata e la loro successiva validazione consentono attualmente di evitare attribuzioni improprie.

La linfoproliferazione, che rappresenta il momento patogenetico fondamentale della CV, può assumere col tempo, in una percentuale considerevole di pazienti, una connotazione francamente neoplastica. Secondo alcuni studi l'8-10% dei pazienti con CV sviluppare un linfoma non Hodgkin. Il confine in questi pazienti tra la proliferazione di un clone non definibile come francamente neoplastico e il determinarsi di un franco linfoma è tuttora oggetto di dibattito.

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. Considerando anche i dati ottenuti con il trattamento con PegIFN +RBV, una risposta sostenuta al trattamento antivirale si associa nella maggioranza dei casi a una remissione completa o con un sostanziale miglioramento del quadro clinico della CV. In alcuni pazienti è tuttavia segnalata la presenza di crioglobuline in circolo anche successivamente all'eradicazione di HCV, talvolta associata al permanere di segni e sintomi di CV. 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.

La possibilità che, oltre a causare danno d'organo attraverso i noti meccanismi immunopatogenetici, il permanere delle crioglobuline dopo l'eradicazione di HCV testimoni un'attività di un clone linfocitario ancora in grado di evolvere verso l'espressione di un franco linfoma porta a ritenere che i pazienti con CV, anche ad eradicazione ottenuta, meritino un'attenta valutazione nel tempo.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio osservazionale, è raccogliere i dati dei pazienti HCV crioglobulinemici, sia con franca CV, sia senza evidenza di danno d'organo, che entrano in trattamento con DAA.

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.

COMITATO SCIENTIFICO DELLO STUDIO

Lo studio è proposto unitamente da SIMIT e da ALCRI/GISC, cui compete unitariamente l'utilizzo dei dati, l'analisi degli stessi e la pubblicazione dei risultati. Le due società designano i Componenti di un comitato scientifico di nove membri, di cui quattro iscritti a SIMIT, quattro ad ALCRI/GISC e uno di designazione comune delle due Società (Coordinatore). Le due Società ricercheranno inoltre l'adesione di Componenti di altre Società Scientifiche coinvolte nella cura delle crioglobulinemie, che verranno cooptati nel Comitato Scientifico in quota ALCRI/GISC. È facoltà delle due Società sostituire nel tempo i Componenti del Comitato Scientifico espressi da ciascuna di esse.

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.

DURATA DELLO STUDIO

L'arruolamento nello studio si protrarrà per tre anni a partire dalla data di reclutamento del primo paziente.

La durata complessiva dello studio è fissata in cinque anni a far data dal reclutamento dell'ultimo paziente, con la possibilità di un'ulteriore prosecuzione a giudizio delle Società Scientifiche proponenti (comitato scientifico).

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio CRESO è un'indagine osservazionale che si propone di raccogliere nel rispetto dell'anonimato, i dati dei pazienti HCV+ crioglobulinemici che sono entrati in trattamento con DAA

a partire dall' 1.1.15 e che abbiano dato il proprio informato consenso all'utilizzo degli stessi a fini esclusivamente scientifici.

Al fine di disporre di un gruppo di controllo per la valutazione della risposta ai farmaci è richiesto il reclutamento di un caso non crioglobulinemico di età, sesso, sottotipo di HCV, storia terapeutica pregressa e regime DAA utilizzati comparabili per ciascun paziente crioglobulinemico reclutato. Nell'eventualità in cui il centro reclutante non disponga di un controllo con le caratteristiche richieste, il controllo appropriato verrà individuato e reclutato in altro centro a cura del Comitato Scientifico dello studio.

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.

DATI RACCOLTI

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.

EVENTI AVVERSI

Le reazioni avverse dovranno essere segnalate secondo quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing), come da Linee Guida AIFA del 20 marzo 2008 per gli studi osservazionali sui farmaci.

CONFIDENZIALITÀ E SICUREZZA DEI DATI

La raccolta dei dati sarà centralizzata mediante un sistema web appositamente predisposto. Il sistema verrà criptato e l'accesso reso disponibile ai soli Centri partecipanti mediante username e password nominali assegnati a ciascun Centro, che potrà accedere ai propri dati attraverso la stessa piattaforma web in modalità di "sola lettura". Variazioni dei dati 'siglati' dai Responsabili dei Centri saranno autorizzati solo a seguito di specifica richiesta inoltrata ai data manager.

Durante le operazioni di elaborazione dei dati memorizzati nel database centralizzato, saranno adottate specifiche misure per incrementare il livello di sicurezza dei dati acquisiti

TRATTAMENTI PREVISTI

In quanto osservazionale, lo studio non prevede alcuna indicazione o limitazione di trattamento.

CENTRI PARTECIPANTI

L'adesione allo studio è aperta e dovrà essere formalizzata da ciascun Centro che ritenga di partecipare entro il 31.12.2015.

CONSENSO INFORMATO

Ogni paziente dovrà sottoscrivere un modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio. Lo studio verrà condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e con la normativa italiana vigente sulla ricerca biomedica. Il protocollo verrà sottoposto al Comitato Etico dei centri partecipanti.

TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

I dati personali, dati sensibili inclusi saranno protetti da un codice univoco personale dal quale non sarà possibile risalire all'identità del paziente. In conformità alla normativa sugli studi osservazionali il personale addetto al monitoraggio e alla verifica, i rappresentanti del Comitato Etico e delle Autorità sanitarie italiane potranno conoscere i dati contenuti anche nella documentazione clinica originale

GESTIONE DEI DATI E DIFFUSIONE DEI RISULTATI

La diffusione dei risultati preliminari o finali, in qualsiasi forma (abstract, comunicazioni informali, pubblicazioni) potrà avvenire solo dopo autorizzazione da parte del Comitato Scientifico attraverso procedure condivise.

I dati contribuiti dai singoli centri resteranno di loro proprietà e potranno essere utilizzati per studi indipendenti.

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.

COSTI A CARICO DEL SSN

Non sono previste indagini aggiuntive rispetto a quelle eseguite di routine. Per i costi di gestione e di coordinamento, lo studio potrà avvalersi di finanziamenti pubblici o privati, se disponibili, che non costituiscano motivo di possibile conflitto di interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Lospalluto J, Dorward B, Miller W Jr, Ziff M. *Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin*. **Am J Med**, 1962, **32**: 142-7.
2. Meltzer M, Franklin EC. *Cryoglobulinemia--a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability*. **Am J Med** 1966;**40**: 828-36.
3. Galli, M., Caredda, F., D'Arminio Monforte, A., Fiorenza, A. M., Messina, K. and Invernizzi, F. *Mixed cryoglobulinemias and liver diseases*. **Minerva Medica** 1982, **73**, 1159-60.
4. Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, Zanussi C. *Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up*. **Acta Haematol**, 1983; **70**: 73-82.
5. Galli, M., Invernizzi, F., Chemotti, M. et al. *Cryoglobulins and infectious diseases*. **La Ricerca in Clinica e Laboratorio** 1986, **16**, 301-13.
6. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA. (1990). *Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II*. **J Infect Dis** 1990;**162**: 569-70.
7. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. *Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia*. **Clin Exp Rheumatol**, 1991; **19**: 621-624.
8. Galli M, Monti G, Monteverde A, Invernizzi F, Pietrogrande M, Di Girolamo M, Mazzaro C, Migliaresi S, Mussini C, Ossi E, et al. *Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia*. **Lancet** 1992; **339**: 989.
9. Galli, M. *Cryoglobulinaemia and serological markers of hepatitis viruses*. **Lancet** 1991, **338**, 758-9.
10. Galli, M., Monti, G., Invernizzi, F. et al. *Hepatitis B virus-related markers in secondary and in essential mixed cryoglobulinemias, a multicentric study of 596 cases. The Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC)*. **Annali Italiani di Medicina Interna** 1992a, **7**, 209-14.
11. Galli, M., Monti, G., Monteverde, A. et al. *Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia*. **Lancet** 1992b, **339**, 989.
12. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. *Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage*. **Gastroenterology**. 1994;**106**:1291-1300.
13. Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagrarnoso B. *Classification of the cryoglobulinemic syndrome*. **Clin Exp Rheumatol** 1995;**13**(Suppl 13):S123-8.
14. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. *Cryoglobulinaemias: a multi-centre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias*. **QJM** 1995; **88**: 115-26.

15. Galli, M. *Viruses and cryoglobulinemia*. **Clinical and Experimental Rheumatology** 1995, **13** (Suppl. 13), **S63–70**.
16. Galli, M., Zehender, G., Monti, G. et al. *Hepatitis C virus RNA in the bone marrow of patients with mixed cryoglobulinemia and in subjects with non-cryoglobulinemic chronic hepatitis type C*. **Journal of Infectious Diseases** 1995, **171**, **672–5**.
17. Adinolfi LE, Utili R, Attanasio V, et al. *Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study*. **Ital J Gastroenterol**. 1996;**28**:1– 12.
18. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. *Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis*. **Hepatology**. 2002;**36**:978–985.
19. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. *Cryoglobulins*. **J Clin Pathol** 2002;**55**:4–13.
20. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. *Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients*. **Semin Arthritis Rheum** 2004;**33**:355–74.
21. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. *Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus*. **JAMA**. 2007;**297**:2010–2017.
22. Landau DA, Saadoun D, Calabrese LH, Cacoub P. *The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders*. **Autoimmunity Reviews**. 2007; **6**: 581-7.
23. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. *Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation*. **Rheumatology (Oxford)**. 2007;**46**:1234-42.
24. Della Rossa A, Marchi F, Catarsi E, Tavoni A, Bombardieri S. *Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature*. **Clin Exp Rheumatol**. 2008; **26**(Suppl 51): S105-8.
25. Ferri C. *Mixed cryoglobulinemia*. **Orphanet J Rare Dis**. 2008 **3**:25.
26. Charles ED, Dustin LB. *Hepatitis C Virus-Induced Cryoglobulinemia*. **Kidney Int**. 2009; **76**: 818-24.
27. De Vita S, Soldano F., Isola M, et al. *Preliminary classification criteria for the cryoglobulinemic syndrome*. **Ann Rheum Dis** 2011; **70**: 1183–1190.
28. Pietrogrande, M., De Vita, S., Zignego, A. L. et al. *Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients*. **Autoimmunity Reviews** 2011, **10**, **444-54**.
29. Scott L, Cornella, Jonathan G, Stine, Virginia Kelly, Stephen H, Caldwell & Neeral L. Shah. *Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A case series*. **Postgrad Med**, 2015; **127**(4): 413–417.

-
30. Meghan E. Sise, Allyson K. Bloom, Jessica Wisocky, Ming V. Lin, Jenna L. Gustafson, Andrew L. Lundquist, David Steele, Michael Thiim, Winfred W. Williams, Nikroo Hashemi, Arthur Y. Kim, Ravi Thadhani, Raymond T. Chung. *Treatment of Hepatitis C Virus-Associated Mixed Cryoglobulinemia with SofosbuvirBased Direct-Acting Antiviral Agents*. **Hepatology** 2015 (ACCEPTED).