

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Titolo dello studio: START-diab – *STudio osservazionale sull’AppropRiata Terapia antidiabetica orale nei pazienti diabetici tipo 2 con scompenso metabolico*

Promotore: Fondazione Associazione Medici Diabetologi (Fondazione A.M.D.)
Supporto finanziario: Takeda Italia Farmaceutici spa
CRO e servizi tecnici: QBGROUP spa
N° Medici: 51 Medici Diabetologi
Numero pazienti: 2550 pazienti
Utilizzo e proprietà dei dati: Fondazione AMD

1. Introduzione e Razionale

Il diabete rappresenta un problema sanitario di primaria importanza. Il continuo aumento della prevalenza e dell’incidenza sia della malattia sia delle complicanze è motivo di allerta e preoccupazione a tutti i livelli. Il diabete è una malattia cronica, ma evolutiva e sistemica, che assorbe dal 7 al 10% della spesa sanitaria complessiva.

Negli ultimi anni l’EBM ha trasmesso un forte messaggio per la cura del diabete. E’ emerso, infatti, che, per l’ottenimento di una prognosi più favorevole, ci deve essere una tempestiva adozione di un trattamento che porti a valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7% (Studi EDIC, UKPDS, Steno 2). Al contrario, i soggetti non trattati tempestivamente sono destinati per sempre a una prognosi peggiore, con un maggior rischio di complicanze, e quindi con costi elevati sia assistenziali sia in termini di salute e qualità della vita.

Allo stesso modo è fondamentale il periodico dosaggio dell’HbA1c allo scopo di valutare se è stato ottenuto un controllo glicemico adeguato e se è stato mantenuto l’obiettivo terapeutico.

Follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggeriscono che, un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7% subito dopo la diagnosi di diabete, è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari. Un valore di HbA1c pari o inferiore a 7% è generalmente consigliabile, in soggetti adulti con diabete, per prevenire l’incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

Il presente studio si inserisce nel contesto di un progetto quadriennale della diabetologia italiana più ampio (2009-2013), che ha come obiettivo principale il miglioramento del compenso metabolico alla diagnosi/esordio/presa in carico il più tempestivamente possibile, al fine di ridurre il peso delle complicanze nei successivi 5 anni.

2. Obiettivi dello studio

Lo studio si propone di osservare e descrivere l’atteggiamento terapeutico degli specialisti in diabetologia nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2 che presentano scompenso metabolico. In particolare *l’obiettivo principale* è verificare se, in pazienti diabetici che presentano HbA1c \geq 7%, viene

instaurata una modifica della terapia farmacologica già in atto, per correggere lo scompenso metabolico e se tale compenso viene ottenuto.

Obiettivi secondari:

Valutare nella coorte di pazienti esaminati:

- le modifiche rispetto al basale:
 - o del Profilo lipidico (Colesterolo Totale, Trigliceridi, C-HDL, C-LDL)
 - o della PA
 - o del BMI
 - o della creatinina
- l'incidenza di: infarto-angina-rivascolarizzazione, amputazioni diabetiche, TIA-Ictus
- l'incidenza di reazioni avverse che il medico curante ritiene possano essere riconducibili (direttamente o indirettamente) alla terapia antidiabetica orale assunta dal paziente
- il numero di consulenze diabetologiche e specialistiche rese necessarie.

3. Disegno dello studio

Lo studio è osservazionale, prospettico, multicentrico, nazionale.

Prevede il reclutamento da parte dei centri partecipanti di almeno 50 pazienti (consecutivamente reclutati) afferenti al centro, che presentano diabete di tipo 2, non insulinodipendenti, e scompensati dal punto di vista glicometabolico (HbA1c $\geq 7\%$). Tale reclutamento è previsto avvenga in un arco di tempo non superiore ai 3 mesi.

I pazienti reclutati verranno quindi nuovamente visti e rivalutati presso il centro a 3 e 6 mesi dal basale (salvo visite intermedie non programmate che si possano rendere necessarie nel periodo intermedio).

E' prevista la partecipazione allo studio di 51 centri di diabetologia distribuiti sul territorio nazionale italiani pertanto si stima che verranno reclutati 2.550 pazienti.

Al fine del raggiungimento degli obiettivi dello studio saranno di interesse particolare, i soggetti valutati al basale per i quali saranno disponibili anche entrambe le osservazioni di follow-up (3 e 6 mesi). Per tali pazienti sarà possibile valutare gli "effetti" della terapia intrapresa in un tempo sufficiente di osservazione.

4 Criteri di inclusione ed esclusione

4.1 Criteri di inclusione

Saranno reclutati tutti i soggetti ambosessi con diabete di tipo 2 afferenti ai centri aderenti allo studio che presentano le seguenti caratteristiche:

- a) età \geq di 18 anni
- b) presentano scompenso dal punto vista glicometabolico (HbA1c $\geq 7\%$)
- c) con almeno un trattamento antidiabetico orale in corso o pregresso
- d) non in trattamento con insulina al momento dell'arruolamento
- e) con almeno un 3 mesi di storia clinica registrata negli archivi del diabetologo
- f) che hanno dato il proprio consenso informato scritto a partecipare alla ricerca e al trattamento dei dati personali

Nota: La prescrizione di insulina al momento del reclutamento o durante lo studio, non è motivo di esclusione del paziente dallo studio.

4.2 Criteri di esclusione

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- g) Diabete tipo 1
- h) Diabete gestazionale
- i) Pazienti in sola terapia dietetica dalla diagnosi (ovvero mai trattati per il diabete con antidiabetici orali)
- j) Terapia con insulina in atto
- k) Pazienti con scompenso grave e con sintomi
- l) Presenza di gravi complicanze evolutive diabetiche in atto (dialisi, insufficienza renale cronica con creatinina > 2,5 mg/dl, cecità da retinopatia diabetica o retinopatia proliferante mono o bilaterale, insufficienza cardiaca (classe NYHA 1-4), ulcera attiva in piede diabetico e/o pregressa amputazione, necessità di allettamento permanente)
- m) Malattie concomitanti gravi che a giudizio del ricercatore limitano fortemente l' aspettativa di vita del paziente
- n) Condizioni cliniche e/o mentali e/o logistiche che a giudizio del diabetologo rendono difficile o impossibile la corretta gestione della malattia

Resta comunque di arbitrio del Medico sperimentatore il non includere soggetti che ritenga non complianti o che presentino patologie secondarie gravi che possano interferire con il corretto svolgimento dello studio.

5. Raccolta dei dati

I dati saranno raccolti mediante una CRF elettronica (eCRF), posta su sito web dedicato, appositamente implementata per lo studio da parte di QBGROUP. Ogni centro avrà accesso al sito web ed alla eCRF con username e password nominativa, attraverso una connessione protetta con protocollo criptato SSL (Secure Socket Layer).

Ciascun paziente, all'ingresso nello studio, riceverà un numero identificativo che gli sarà assegnato al momento dell'inserimento nella lista dei pazienti inclusi. I pazienti arruolati saranno pertanto individuati in maniera univoca dal solo numero identificativo. Nelle schede dovranno essere riportati tutti i dati relativi al paziente osservato necessari per lo studio.

La scheda raccolta dati sarà di tipo modulare (per tempo di osservazione), per rendere più agevole la registrazione e il salvataggio dei dati.

Ogni medico ricercatore potrà accedere esclusivamente ai dati dei pazienti arruolati presso il suo centro. I dati raccolti in tempo reale saranno archiviati nel database di progetto ospitato presso i server di QBGROUP spa a Padova, nel rispetto delle più avanzate procedure di sicurezza e privacy dei dati (accesso protetto, firewall, backup e recovery policies, ect.)

6. Analisi statistiche

6.1 Pazienti valutabili

Al fine del raggiungimento degli obiettivi principali saranno ritenuti valutabili tutti i pazienti reclutati, rispondenti ai criteri di inclusione ed esclusione, per i quali le diverse sezioni della scheda raccolta dati risultano sufficientemente compilate relativamente alla terapia prescritta e agli esami effettuati sia al basale che nelle sezioni di follow-up, dopo la fase di verifica e cleaning dei dati imputati

6.2 Dimensioni del campione

Lo studio prevede una numerosità attesa di 2.550 unità da parte dei 51 centri aderenti al progetto, pari a mediamente 50 pazienti/centro. Ipotizzando una perdita di casistica dovuta ad interruzioni dello studio, drop out o incompletezza del dato di circa il 20%, è attesa una banca dati finale di 2.000 pazienti.

La numerosità necessaria per lo studio è stata stimata sulla base dei seguenti criteri:

- Completa copertura della distribuzione territoriale dei soggetti osservati
- Disponibilità di dati sufficienti a garantire l’osservazione delle variabili di interesse
- Bacino di afferenza di pazienti presso i centri
- Potenzialità di arruolamento e “gestibilità” di tale casistica da parte del centro senza interferire o eccessivamente appesantire la normale attività svolta dal centro

Data la natura osservazionale del progetto, l’assenza di obiettivi di tipo “quantitativo” o sperimentale non consentono una determinazione statistica di potenza della numerosità campionaria. Tuttavia, la numerosità ipotizzata è stata comunque ritenuta sufficiente per garantire gli obiettivi “esplorativi” dell’indagine sul comportamento terapeutico nei centri di diabetologia italiani nonché per la realizzazione di eventuali stratificazioni per fascia di età o area geografica.

6.3 Analisi principale

Al fine del raggiungimento dell’ obiettivo principale, verrà calcolata:

- la percentuale di soggetti che ai follow-up presentano una modifica della terapia finalizzata al miglioramento dello scompenso glicometabolico.
- la frequenza percentuale dei pazienti che ai diversi tempi presentano scompenso metabolico (HbA1c $\geq 7\%$) e la percentuale di soggetti che nell’arco dei 6 mesi di osservazione sono pervenuti ad un controllo glicometabolico, sia complessivamente nella casistica reclutata, sia all’interno delle sottoclassi identificate in funzione del trattamento farmacologico adottato.

Ciò permetterà di valutare le strategie terapeutiche adottate in presenza di scompenso glicometabolico e il risultato delle stesse.

6.4 Analisi secondarie

Per il raggiungimento degli obiettivi secondari, verrà verificata:

- la variazione tra basale e follow-up del profilo lipidico, della pressione arteriosa, del BMI e della creatinina, studiando eventuali correlazioni/differenze tra gruppi di trattamento.
- le incidenze di eventi cardiovascolari e di eventi avversi correlati all’uso delle terapie antidiabetiche orali, rapportando il numero di eventi osservati alla casistica totale, e quindi per gruppi di trattamento.
- il numero di consulenze diabetologiche e più in generale specialistiche effettuate nel periodo a causa della patologia, rapportando i dati per unità di tempo in termini di visite per paziente/anno.

Le analisi statistiche saranno prevalentemente di tipo descrittivo, e saranno eseguite utilizzando il software statistico SAS[®].

Per lo studio delle associazioni tra variabili e per la descrizione degli outcome identificati saranno applicate le comuni metodologie di analisi - test chi-quadrato nel caso di dati categorici ed analisi della varianza (ANOVA) nel caso di variabili continue. Le variabili significativamente correlate a livello univariato con i principali outcome, verranno testate successivamente anche a livello multivariato.

E’ prevista la realizzazione di un report ad interim a 6 mesi dall’inizio dello studio volto a valutare il corretto svolgimento della raccolta dati e a rilevare eventuali difficoltà nella compilazione della cartella raccolta dati o nella gestione del materiale raccolto, e un report finale di progetto.