

Sinossi Enroll-HD
Versione definitiva 1.0
9 settembre 2011



Enroll-HD:

**studio prospettico di registro su una coorte globale con
malattia di Huntington
Progetto della CHDI Foundation**

**Sinossi del protocollo dello studio clinico
Versione 1.0
9 settembre 2011**

**Sperimentatore principale: G.Bernhard Landwehrmeyer, MD, PhD Università di Ulm,
Dipartimento di Neurologia
ObererEselsberg 45/1
89081 Ulm
Germania**

1 SINOSI

Titolo dello studio	Enroll-HD: studio prospettico di registro su una coorte globale con malattia di Huntington (MH)
Disegno dello studio	Studio multicentrico osservazionale, prospettico, multinazionale, senza trattamento sperimentale
Finanziamento	CHDI Foundation, Inc., New York, USA
Sponsor	CHDI Foundation, Inc., o i rappresentanti locali di CHDI designati dalla fondazione
Centri dello studio	Centri in America Settentrionale, America Latina, Europa, Asia, Australia e Nuova Zelanda.
Durata dello studio	Enroll-HD è uno studio prospettico a tempo indeterminato. Ai soggetti sarà chiesto di presentarsi al maggior numero possibile di visite annuali.

Obiettivi dello studio	<p>1° obiettivo. Migliorare la comprensione dello spettro fenotipico dinamico e dei meccanismi patogenetici della MH:</p> <ol style="list-style-type: none">raccogliendo dati relativi alla storia naturale nei domini cognitivo, comportamentale e motorio che consentano di stimare la velocità di progressione della MH e permettano di comprendere meglio la neurobiologia della MH,raccogliendo dati e campioni biologici per individuare i fattori genetici e ambientali che influenzano e/o modificano il fenotipo e la progressione della MH, epromuovendo studi con questionari che potrebbero fornire indicazioni circa la patogenesi della MH. <p>2° obiettivo. Promuovere lo sviluppo di linee guida basate sull'evidenza che consentano di prendere decisioni informate e migliorare la salute del partecipante e del suo nucleo familiare:</p> <ol style="list-style-type: none">favorendo l'individuazione degli interventi utili (clinici, farmacoterapeutici, non farmacologici),agevolando la diffusione e l'attuazione delle migliori prassi cliniche attualmente propostefornendo una piattaforma per la conduzione di studi di ricerca sugli esiti, epromuovendo progetti esplorativi di analisi dei dati utili all'individuazione di processi in grado di migliorare ulteriormente l'assistenza sanitaria degli individui affetti e delle loro famiglie. <p>3° obiettivo. Offrire una piattaforma di supporto alla progettazione e alla conduzione degli studi clinici:</p> <ol style="list-style-type: none">fornendo una risorsa per individuare, sviluppare e abilitare strumenti di valutazione, endpoint clinici e marcatori biologici innovativi,raccogliendo dati longitudinali sui quali disegnare studi per la definizione di un modello della malattia, eagevolando l'individuazione dei possibili partecipanti agli studi mettendo a disposizione della selezione dei possibili partecipanti i dati per stimare e quantificare le curve o i tassi di progressione della malattia (dati sull'inserimento). <p>Per raggiungere questi obiettivi saranno resi disponibili agli sperimentatori a scopo di ricerca, in conformità con le procedure adottate dal comitato direttivo, dati clinici e campioni biologici resi adeguatamente non identificabili e codificati, raccolti dai partecipanti allo studio.</p>
Popolazione dello studio	<p>I soggetti sono individui di almeno 18 anni di età, portatori della mutazione genetica della MH indipendentemente dalla manifestazione fenotipica o dallo stadio della MH, e controlli non portatori della mutazione genetica della MH e che costituiscono la popolazione di confronto dello studio. Gli individui con meno di 18 anni possono essere inclusi nello studio in presenza di caratteristiche della MH diagnosticate clinicamente nell'ambito di un'anamnesi familiare confermativa o di un risultato positivo del test genetico.</p>

Numero di soggetti	Lo studio mira ad arruolare tutti i soggetti idonei e disponibili a partecipare, con l'obiettivo di arruolare circa un terzo della popolazione colpita dalla MH in ogni area dello studio (America Settentrionale, America Latina, Europa, Asia e Australia/Nuova Zelanda).
Criteri di inclusione	<p>Gli individui idonei a partecipare a Enroll-HD rientrano in due categorie principali:</p> <ol style="list-style-type: none">1. <u>Portatori</u>: questo gruppo costituisce la popolazione principale dello studio ed è formato da individui portatori della mutazione genetica della MH.2. <u>Controlli</u>: questo gruppo costituisce la popolazione di confronto dello studio ed è formato da individui che non sono portatori della mutazione genetica della MH. <p>Queste due categorie principali possono essere ulteriormente suddivise in sei differenti sottogruppi di individui idonei:</p> <ol style="list-style-type: none">a. MH/MH motoria conclamata. Portatori della mutazione con caratteristiche cliniche che siano considerate nell'opinione dello sperimentatore come diagnostiche della MH.b. MH/MH motoria premanifesta. Portatori senza sintomi clinici che possano essere considerati diagnostici di MH.c. Genotipo sconosciuto. Questo gruppo comprende parenti di primo o secondo grado, ossia consanguinei, di un portatore della mutazione, che non si sono sottoposti al test predittivo per la MH e perciò hanno uno status di portatore della mutazione non determinatod. Genotipo negativo. Questo gruppo comprende parenti di primo o secondo grado, ossia consanguinei di un portatore della mutazione, che si sono sottoposti al test predittivo per la MH e che sono risultati non portatori dell'espansione mutata MH.e. Controllo familiare. Familiari o individui non consanguinei di un portatore della mutazione (es.: coniuge, partner, caregiver)f. Controllo di comunità. Individui non correlati a portatori della mutazione MH che non siano cresciuti in famiglie affette dalla MH. I dati raccolti dai controlli di comunità verranno utilizzati per fornire dati normativi per i sottostudi. <p>Lo stato dei partecipanti sarà registrato nel database dello studio utilizzando due variabili: 1) Stato definito dallo sperimentatore, basato sui sintomi e i segni clinici e sull'analisi del genotipo eseguita nell'ambito dell'assistenza medica, che sarà aggiornato ad ogni visita; 2) Stato secondo genotipizzazione a scopo di Ricerca, basato sull'analisi del genotipo condotta nell'ambito delle procedure dello studio Enroll-HD. Sulla base del genotipo effettuato a scopo di ricerca si procederà a riclassificare i partecipanti secondo questa variabile da 'Genotipo sconosciuto' a 'Portatori' o 'Controlli'. Lo sperimentatore ed i partecipanti saranno mantenuti in cieco rispetto a tale riclassificazione.</p>

Criteri di esclusione	<ol style="list-style-type: none">1. Individui che non soddisfano i criteri di inclusione,2. Individui affetti da disturbi coreici ma contest per la mutazione genetica della MH negativo.3. Tra i controlli nella comunità saranno esclusi i soggetti con un disturbo importante del sistema nervoso centrale (es. ictus, malattia di Parkinson, sclerosi multipla, ecc)
Procedure dello studio	<p>Enroll-HD è uno studio multicentrico prospettico osservazionale multinazionale di coorte che deve essere condotto in più lingue. Le visite dello studio avranno cadenza annuale e potranno svolgersi in concomitanza con le visite cliniche di routine dei partecipanti. La valutazione iniziale e quelle annuali dello studio avranno una durata variabile tra 45 minuti (per il solo espletamento delle valutazioni essenziali) e un massimo di 2,5 ore (per l'espletamento delle valutazioni essenziali, delle valutazioni estese, di quelle opzionali e/o per la partecipazione ai sottostudi). Per evitare un onere eccessivo per il partecipante, la durata massima delle valutazioni in una visita dello studio non può superare le 2,5 ore.</p> <p>I componenti delle valutazioni delle visite iniziali e annuali di follow up sono tre:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Valutazioni essenziali. La raccolta di questi dati è obbligatoria per tutti i partecipanti di tutti i centri.2. Valutazioni estese. La raccolta di questi dati deve essere estesa per quanto possibile a tutti i partecipanti di tutti i centri.3. Valutazioni opzionali (in base al consenso del partecipante). I centri e gli individui partecipanti possono decidere di contribuire alla raccolta di questi dati.

Valutazioni essenziali	<p>Consenso informato scritto/autorizzazione parentale/assenso Creazione dell'identificativo unico MH (HDID – <i>Huntington Disease Identification</i>) Valutazione dei criteri di inclusione/esclusione Referto della CAG del laboratorio diagnostico locale (se disponibile) Classificazione dei partecipanti definita dallo sperimentatore e sulla base dell'analisi del genotipo a scopo di ricerca Dati socio-demografici Caratteristiche cliniche della MH (HDCC, <i>HDClinicalCharacteristics</i>) Anamnesi Condizioni di comorbidità Terapie in corso (terapia farmacologica, integratori alimentari, terapie non farmacologiche) Monitoraggio degli eventi da riferire</p> <p>Valutazioni motorie <i>UnifiedHuntington'sDisease Rating Scale</i> (UHDRS, Scala di valutazione unificata per la MH) 99 - Motoria UHDRS - Indice di confidenza diagnostica</p> <p>Valutazioni funzionali UHDRS '99 - Capacità funzionale totale UHDRS '99 - Scala di valutazione funzionale UHDRS '99 - Scala di indipendenza</p> <p>Comportamentali <i>ProblemBehaviorsAssessment-Short</i> (PBA-s, Valutazione dei problemi comportamentali - breve)</p> <p>Valutazioni cognitive <i>SymbolDigitModality Test</i> <i>Stroop Color Naming</i> (Test di Stroop denominazione dei colori) <i>Stroop Word Reading</i> (Test di Stroop lettura di parole) Fluenza verbale per categorie</p> <p>Genotipizzazione a scopo di ricerca (effettuata durante la prima visita su tutti i nuovi partecipanti allo studio o sui partecipanti da studi precedenti per i quali non sia disponibile il genotipo a scopo di ricerca)</p>
-------------------------------	--

<p>Valutazioni estese</p>	<p>Globale <i>Global Clinical Impression</i> (Impressione clinica globale)</p> <p>Comportamentali <i>Hospital Anxiety/ Depression Rating Scale</i> (HADS, Scala di valutazione ospedaliera di ansia/depressione) & <i>Snaith Irritability Scale</i> (SIS, Scala dell'irritabilità di Snaith), combinata <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (CSSRS, Scala di valutazione della gravità suicidaria della Columbia)</p> <p>Cognitive</p> <p>Stroop test Interferenza <i>TrailMaking A & B</i> Fluenza verbale per lettere <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE)</p> <p>Strumenti di valutazione degli esiti della fisioterapia <i>Timed Up and Go</i> (TUG, alzarsi e camminare cronometrato) Test delle alzate dalla sedia in 30 secondi</p> <p>Qualità della vita</p> <p><i>Short Form Health Survey-12</i> Questionario <i>Caregivers Quality of Life</i></p> <p>Economia sanitaria <i>Client Services Receipt Inventory</i> (CSRI, inventario dei servizi sanitari ricevuti) <i>Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem Questionnaire</i> (WPAI-SHP, Questionario sulla produttività lavorativa e il deterioramento dell'attività - Problemi di salute specifici)</p>
<p>Valutazioni opzionali</p>	<p>Anamnesi familiare Campioni biologici per il <i>biobanking</i></p>

Sottostudi	<p>Oltre alle procedure dello studio correlate al protocollo principale dello studio Enroll-HD, sotto l'egida di quest'ultimo è possibile condurre dei sottostudi che interessano una sottopopolazione dei partecipanti a Enroll-HD. Lo scopo di questi sottostudi è fornire un meccanismo per definire e convalidare strumenti o procedure di valutazione innovativi raccogliendo dati su specifiche popolazioni di soggetti con MH e/o di controllo; ciò comporta un processo iterativo di verifica delle valutazioni innovative, perfezionamento delle stesse e nuova verifica delle valutazioni riviste. La partecipazione ai sottostudi è facoltativa: i partecipanti devono in primo luogo fornire il consenso a essere interpellati per partecipare ai sottostudi in generale e quindi offrirsi volontariamente a partecipare a studi specifici caso per caso. I sottostudi saranno realizzati solo se il partecipante fornisce il consenso a questa componente facoltativa e l'onere delle valutazioni durante la visita dello studio non supera le 2,5 ore. Le valutazioni per i sottostudi sono per definizione non invasive e comportano un onere limitato per il soggetto che partecipa.</p> <p>Per ciascun sottostudio vi sarà un protocollo distinto, con la descrizione dettagliata delle procedure dello studio, delle procedure operative standard per la raccolta dei dati e il coordinamento dello studio, e un piano di analisi dei dati. La revisione etica dei protocolli dei sottostudi elencati qui sotto sarà effettuata in concomitanza con quella del protocollo dello studio principale Enroll-HD; protocolli per sottostudi futuri saranno presentati come emendamenti secondari al protocollo. Il consenso informato per la partecipazione ai sottostudi sarà contenuto nei moduli per l'ottenimento del consenso informato per lo studio principale Enroll-HD.</p> <p>Elenco dei sottostudi proposti:</p> <ol style="list-style-type: none">a. MH motoria premanifesta. Per sviluppare e convalidare ulteriormente gli strumenti di valutazioni al fine di individuare e tenere traccia delle alterazioni nelle fasi prodromiche della MH.b. MH in stadio avanzato. Per convalidare l'utilizzo della "UHDRS stadio avanzato" nell'attività clinica e di ricerca.c. MH giovanile. Per sviluppare e convalidare nuove scale e/o modificare le scale esistenti relativamente a questa popolazione di pazienti.d. Comportamenti frontali. Per convalidare gli strumenti di valutazione dei comportamenti frontali esistenti (es. scale dell'apatia, FrSBe) nelle popolazioni affette da MH e sviluppare sottoscale come strumenti di valutazione per gli studi.e. Capacità linguistiche. Per descrivere il deterioramento del linguaggio e valutare le capacità sintattiche utilizzando il <i>Sentence-Picture Matching Task</i> (attività di appaiamento di frasi e disegno).f. Deterioramento cognitivo generale. Per convalidare l'utilizzo della <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (Valutazione cognitiva di Montreal) nella MH.g. Il <i>tapping</i> come strumento di valutazione degli esiti.h. Quality of Life (QoL). Per sviluppare e convalidare un prototipo di questionario specifico per la MH sulla qualità della vita correlato alla salute, incentrato sul paziente.i. Physiotherapy - Misure sugli esiti della Fisioterapia. Per sviluppare strumenti di valutazione degli esiti correlati alla fisioterapia da utilizzare in futuri studi interventistici.j. Lifestyle - Fattori attinenti allo stile di vita. Per esaminare i collegamenti tra i fattori attinenti allo stile di vita.
-------------------	---

Studi ausiliari	Sono definiti studi ausiliari gli studi aggiunti ad Enroll-HD. Questi studi potrebbero comportare procedure più invasive e richiederanno protocolli, revisioni etiche e moduli per il consenso distinti. Sarà possibile aggiungere studi ausiliari durante tutto il percorso dello studio Enroll-HD.
Considerazioni etiche	Comitati etici indipendenti o commissioni istituzionali di revisione esamineranno e approveranno il protocollo prima dell'arruolamento del primo paziente. Il consenso informato è un prerequisito assoluto per la partecipazione del paziente allo studio e le procedure per ottenerlo si baseranno sulle capacità dei partecipanti, nel rispetto delle direttive e dei requisiti locali. L'acquisizione, l'inoltro, l'elaborazione e la conservazione dei dati dei partecipanti avverranno nel rispetto delle direttive sulla privacy e sulla protezione dei dati. Con la firma del protocollo l'istituzione e/o il medico si impegnano a ottemperare a tutte le leggi e le direttive vigenti correlate, internazionali e locali, oltre che a eventuali principi Safe Harbor vigenti sulla privacy.