



COORTE PITER

Studio osservazionale multicentrico prospettico in persone con infezione cronica da HCV

Responsabile ISS: **Dr. Stefano Vella, Direzione del Dipartimento del Farmaco, ISS**

PROTOCOLLO. Versione 1.1 26/06/2013

1. Introduzione e razionale dello studio

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è la causa più frequente di malattia cronica del fegato, di cirrosi e di epatocarcinoma in tutto il mondo occidentale. L'Italia è il paese europeo con la più alta prevalenza di infezione da HCV (circa il 3% della popolazione italiana è sieropositiva), con una predominanza di HCV genotipo 1. In circa 1,5 milioni di persone l'infezione ha andamento cronico e può associarsi a un progressivo deterioramento della funzionalità epatica, con comparsa di fibrosi, cirrosi, insufficienza epatica ed epatocarcinoma. La cronicizzazione correla fortemente con l'età, raggiungendo punte particolarmente elevate nella popolazione anziana del sud Italia.

Fino al 2011, la terapia standard dell'epatite cronica da HCV consisteva nella combinazione di interferone (Peg-IFN) e ribavirina (RBV), con schemi variabili in base al genotipo virale, a fattori genetici dell'ospite e allo stadio della malattia epatica.

Questa terapia ha un'efficacia limitata, soprattutto nei pazienti infettati da HCV genotipo 1 e 4 e in quelli con coinfezione HIV/HCV, nei quali le percentuali di risposta virologica sostenuta (SVR) sono intorno al 40% ed è frequente la comparsa di eventi avversi che richiedono la sospensione del trattamento.

Nel 2011 l'introduzione di farmaci ad attività antivirale diretta e specifica su HCV (Directly Acting Antivirals-DAA) ha rappresentato un evento molto importante, destinato ad avere un grosso impatto sulla storia naturale dell'epatopatia cronica da HCV. Dal 2012 i due DAA di prima generazione, telaprevir e boceprevir, inibitori delle proteasi NS3/4 dell'HCV, sono disponibili anche in Italia. L'associazione di questi farmaci con la terapia standard (IFN + RBV) consente di ottenere una SVR nel 75% circa dei pazienti infettati con il genotipo 1. Ulteriori DAA, appartenenti a classi farmacologiche diverse (inibitori della NS5B polimerasi, distinti a loro volta in analoghi nucleosidici o non nucleosidici, inibitori della ciclofillina B), sono in fase avanzata di sviluppo clinico; i risultati preliminari ottenuti con questi farmaci sono molto promettenti, con percentuali molto elevate di pazienti che raggiungono la SVR. Studi sono in corso anche con regimi che non

contengono IFN e sono somministrati interamente per via orale, con grandi vantaggi in termini di aderenza dei pazienti alla terapia e miglioramento della loro qualità di vita.

I DAA sono quindi destinati a modificare sensibilmente l'approccio terapeutico e la gestione dei pazienti con epatite cronica da virus C. Questa evoluzione rende più articolato e spesso più complesso il processo decisionale per il clinico che osserva pazienti in fasi diverse di malattia, sia non precedentemente trattati che già trattati senza successo, talora coinfecti con HIV o HBV, e deve decidere se e come trattare. In quest'ottica è di fondamentale importanza garantire l'appropriatezza della prescrizione terapeutica e la sorveglianza del paziente in trattamento, considerando i rischi (effetti collaterali, interazioni farmacologiche) e anche i costi della terapia con DAA. Diventa quindi indispensabile condurre studi di popolazione prospettici (studi osservazionali) che valutino l'impatto reale e a lungo termine che i nuovi farmaci avranno su: gestione terapeutica complessiva del paziente HCV+, outcome terapeutici nei differenti contesti clinici (inclusi sicurezza, tollerabilità, qualità di vita, rapporto costo-beneficio e rischio-beneficio, impatto su popolazioni speciali). L'osservazione nel tempo di un'ampia coorte di pazienti con infezione cronica da HCV permetterà inoltre di valutare l'appropriatezza d'uso dei DAA di prima e seconda generazione, la durata ottimale delle terapie e la modalità di sospensione delle stesse nei pazienti non rispondenti, l'insorgenza di resistenze e, in ultima analisi, la capacità dei nuovi regimi terapeutici di modificare la storia naturale della malattia e delle sue complicanze, in particolare cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

Sulla base di queste considerazioni, è scaturita la proposta da parte di Istituto Superiore di Sanità (ISS), Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), di creare una Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali (PITER), che avesse tra le sue priorità quella di istituire uno studio di coorte multicentrico nazionale, e, a carattere osservazionale, in una coorte di pazienti HCV+ non trattati al momento dell'arruolamento, e seguiti dai singoli centri partecipanti in accordo con le più recenti linee guida italiane di terapia.

Nell'ambito di questo studio di coorte verranno raccolti dati sia di natura clinica che paziente-centrati, al fine di valutare le nuove terapie non solo dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, ma anche per il loro impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

2. Obiettivi generali dello studio

L'obiettivo finale dello studio di coorte PITER è quello di raccogliere su scala nazionale un numero adeguato di dati demografici, clinici, biologici e di gestione di pazienti HCV+, che contribuiranno a definire:

- storia naturale della malattia in tutti i pazienti arruolati
- risposta alla terapia con nuovi farmaci in differenti contesti clinico/virologici e in popolazioni speciali di pazienti (soggetti in fase avanzata, cirrosi, coinfezione HCV-HIV e HCV/HBV, trapiantati di fegato)
- fattori predittivi di risposta virologica e di progressione della malattia

- qualità della vita
- aderenza alle terapie
- aspetti collegati alla farmacocinetica dei DAA e alle interazioni farmacologiche
- effetti collaterali a breve, medio e lungo termine
- durata minima delle terapie per raggiungere la SVR
- analisi farmacoeconomia
- aspetti di personalizzazione delle terapie in popolazioni specifiche: anziani, donne, immigrati o popolazioni emarginate, pazienti non rispondenti a protocolli terapeutici standardizzati, pazienti in attesa di trapianto o trapiantati
- ruolo della diversità virale nella storia naturale della malattia e nella risposta alla terapia
- analisi rischio-beneficio e costo-beneficio.

Nel lungo termine questo studio potrà contribuire all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e fornire informazioni sull'appropriatezza delle cure per l'epatite C in tutto il territorio nazionale e sull'impatto dei nuovi trattamenti su morbilità e mortalità. Tali informazioni saranno utili alle istituzioni per prendere decisioni strategiche e formulare linee di indirizzo riguardanti l'impiego delle nuove terapie per il trattamento dell'epatite C.

3. Disegno dello studio

PITER è uno studio osservazionale prospettico basato su una coorte di pazienti HCV+ non in trattamento, provenienti dai principali centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (allegato 3), con una durata prevista minima di 5 anni. Saranno arruolati nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che nell'arco di 6 mesi a partire dall'arruolamento del primo soggetto giungano consecutivamente all'osservazione nei centri clinici partecipanti, e che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

I pazienti arruolati nello studio di coorte PITER continueranno ad essere seguiti anche se successivamente inseriti in programmi "expanded access" con nuovi farmaci.

Particolare attenzione verrà posta alla raccolta di tutte le informazioni demografiche, cliniche e laboratoristiche che possano influenzare la storia del paziente e la risposta all'eventuale trattamento, al fine di ottenere misure di esito "aggiustate" secondo lo stato di gravità dei pazienti e le condizioni concomitanti (vedi analisi statistica). Oltre alla valutazione di dati propriamente clinici, patologici e virologici, questo studio prevede anche la raccolta di informazioni centrate sulla percezione e la valutazione del paziente (Patient Reported Outcomes - PROs), e sul suo grado di aderenza alla terapia, attraverso la somministrazione di questionari in occasione delle visite di routine.

3.1 Obiettivo primario:

Valutare l'outcome dei pazienti a 5-10 anni in termini di:

1. Sopravvivenza;
2. Progressione della malattia epatica:
 - 2.1 Evoluzione della fibrosi
 - 2.2 Insorgenza di cirrosi
 - 2.3 Insorgenza di epatocarcinoma
 - 2.4 Necessità di trapianto di fegato
3. Sustained virological response (SVR) nei pazienti trattati
4. Comparsa di eventi avversi gravi e effetti collaterali correlati al trattamento

3.2 Obiettivo Secondario

Confrontare i diversi protocolli terapeutici e di gestione del paziente HCV+ in termini di :

1. Qualità della vita e aderenza al trattamento
2. Analisi rischio/beneficio e costo/beneficio
3. Analisi farmacoeconomica
4. Evoluzione delle eventuali comorbidità (coinfezione con HIV e/o HBV)
5. Comparsa di resistenze agli antivirali

4. Coordinamento dello studio:

Lo studio di coorte PITER verrà coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall'Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), attraverso uno Steering Committee (allegato 1), supportato dal Comitato Scientifico della Piattaforma PITER (allegato 2) e dal Comitato dei rappresentanti delle principali associazioni di pazienti (NPS Italia Onlus, EpaC Onlus, NADIR, ICE, ANLAIDS e LILA). Parteciperanno a PITER i maggiori centri clinici epatologici ed infettivologici italiani, distribuiti su tutto il territorio nazionale (allegato 3).

5. Misure di esito e considerazioni statistiche

Sopravvivenza; progressione clinica della malattia (fibrosi, cirrosi, epatocarcinoma); risposta al trattamento; eventi avversi e tollerabilità del trattamento; qualità della vita; costi diretti.

Per stimare le funzioni di rischio, e conseguentemente il rischio individuale di ogni esito avverso, saranno implementati e valutati i modelli di regressione multipla più appropriati relativamente ad ogni esito analizzato (modelli multivariati di regressione logistica per gli esiti a breve termine e modelli multivariati di regressione di Cox per gli esiti a medio e lungo termine).

Per ogni modello proposto sarà inoltre implementata una procedura di “cross-validation” con una selezione “stepwise” delle variabili esplicative; in particolare, l’intera coorte arruolata verrà suddivisa in due campioni secondo una selezione di tipo random: il primo campione sarà utilizzato per sviluppare il modello predittivo ed il secondo per la sua validazione. L’identificazione delle caratteristiche e delle comorbidità dei pazienti che saranno incluse nei modelli sarà eseguita attraverso una procedura di selezione delle variabili di tipo stepwise. Successivamente l’intero dataset sarà utilizzato per stimare i coefficienti definitivi e per calcolare i valori “p”.

I test statistici più appropriati saranno infine utilizzati per valutare la bontà dei modelli in termini di calibrazione e discriminazione.

6. Studi ancillari e sottostudi

Il seguente sottostudio sarà proposto a tutti i pazienti della coorte:

- Qualità della vita/aderenza al trattamento /soddisfazione (appendice).

Potranno essere condotti altri studi ancillari o sottostudi, previa richiesta di valutazione da parte dello Steering Committee di PITER e approvazione del Comitato Etico del centro Coordinatore (ISS).

7. Popolazione dello studio

7.1 Numerosità della coorte

Saranno arruolati un minimo di 10.000 pazienti (numero minimo/massimo di pazienti per centro: 50/200). Tutti i pazienti dovranno soddisfare i criteri di inclusione ed esclusione.

7.2 Criteri di inclusione

Saranno arruolati nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungano consecutivamente all’osservazione presso i centri clinici partecipanti, in un determinato arco temporale (indicativamente: 6 mesi, ma comunque comunicato ad ogni centro in base ai dati raccolti attraverso il questionario di adesione allo studio) e che non siano attualmente in trattamento. Gli arruolamenti verranno periodicamente riaperti, sempre per un breve arco temporale, su base annuale.

Potranno essere arruolati pazienti:

- in qualsiasi stato clinico e istopatologico
- portatori di qualsiasi genotipo HCV
- non trattati al momento dell’arruolamento
- pazienti con coinfezione da HBV
- pazienti con coinfezione da HIV (in qualsiasi stadio clinico della malattia da HIV, in trattamento o meno con antiretrovirali).

7.3 Criteri di esclusione

- Età minore di 18 anni
- Pazienti già in trattamento al momento dell'arruolamento.

8. Metodi

8.1 Procedure di arruolamento e follow up:

Il paziente potrà essere arruolato solo dopo aver ricevuto la scheda informativa dello studio e aver dato il proprio consenso scritto a partecipare allo studio. La partecipazione al sottostudio su aderenza/qualità della vita/soddisfazione sarà proposta a tutti i pazienti in trattamento, ma l'adesione è facoltativa (allegati 4,5).

Il medico dovrà informare adeguatamente il paziente, rispondere a eventuali domande riguardanti lo studio e assicurarsi che il paziente ne abbia pienamente compreso la natura e l'obiettivo. Nessun soggetto dovrà essere obbligato a partecipare allo studio e dovrà essere chiaro che un eventuale rifiuto o il ritiro dallo studio in qualsiasi momento non pregiudicherà il proseguimento e la qualità delle cure prestate al paziente.

I pazienti dovranno avere sufficiente tempo per decidere della loro partecipazione ed eventualmente discuterne con persone di loro fiducia (ad esempio con il medico di famiglia) Il consenso dovrà essere datato e firmato anche dal medico o dalla persona incaricata di informare il paziente, il quale dovrà anche fornire i suoi recapiti e un numero di telefono. Il consenso originale, firmato, sarà conservato presso il Centro clinico e una copia anonimizzata dovrà essere fornita allo promotore. Solo dopo l'acquisizione del consenso da parte del paziente, si potrà procedere con la raccolta dei dati di interesse.

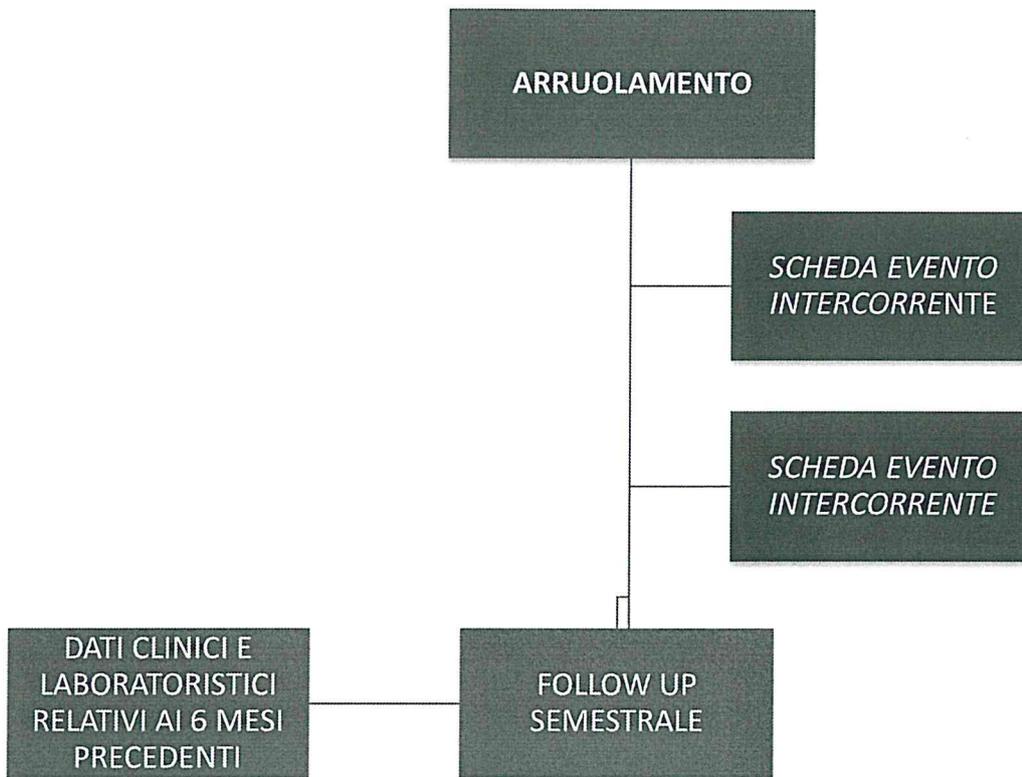
8.2 Raccolta dei dati

L'ISS coordinerà tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dello studio. Tutte le informazioni saranno inserite in un unico Data Base centralizzato sul quale saranno effettuate tutte le operazioni di verifica. L'ISS produrrà rapporti di sintesi sull'andamento dello studio che saranno periodicamente sottoposti alla valutazione del Comitato Scientifico.

Indicativamente, la periodicità della raccolta strutturata dei dati sarà semestrale, via CRF elettronica. Nella scheda di arruolamento saranno raccolti i dati e le informazioni sintetizzate al paragrafo 9.2.1. La scheda di follow-up semestrale conterrà l'aggiornamento dei dati clinici e laboratoristici raccolti durante i sei mesi precedenti. Saranno raccolti attraverso specifiche schede elettroniche compilate e inviate in tempo reale, i dati relativi a importanti eventi intercorrenti, quali:

- la comparsa di eventi avversi gravi, la cui notifica alle Autorità Sanitarie avverrà secondo la normativa vigente;

- la notifica di inizio trattamento;
- l'ospedalizzazione;
- il trasferimento ad altro centro;
- il decesso del paziente



8.2.1 Dati raccolti:

Visita di arruolamento:

Nella visita di reclutamento verranno raccolti i dati necessari a definire il profilo clinico di malattia e i possibili fattori di rischio che possano influenzare l'esito del trattamento.

Il set di dati raccolti saranno di natura sociodemografica, anamnestica, clinica, laboratoristica e anatomo-patologica: Dati anagrafici e socio-demografici: età, sesso, etnia, livello di istruzione, luogo di nascita e di residenza

- Anamnesi e fattori di rischio: uso di alcool, farmaci, droghe e/o esposizione ad altre sostanze epatotossiche, familiarità per epatopatie virali e non.
- Valutazione delle eventuali comorbidità con particolare riferimento a patologie cardiovascolari, diabete o altra patologia metabolica, patologie ematologiche in atto o

- pregresse, malattie autoimmuni, tireopatie ed endocrinopatie, nefropatie, patologie neurologiche o psichiatriche.
- Test ematochimici (AST/ALT, GGT, ALP, bilirubina, protidogramma elettroforetico, attività protrombinica, emocromo completo, glicemia, creatinina, urea, uricemia, alfafetoproteina)
 - Child Pugh e Meld score
 - Test virologici per HCV, HBV e HIV
 - Ecografia epatosplenica
 - Valutazione non invasiva della fibrosi (elastometria)
 - Eventuale Biopsia epatica (data dell' esecuzione, Grading , Staging sistema di score utilizzato)
 - Eventuale Esofagogastroduodenoscopia (nel paziente con cirrosi).
 - Eventuale trapianto di organo precedente
 - Eventuali trattamenti precedenti e risposta virologica
 - Terapie concomitanti.

La scheda di arruolamento e la scheda di follow-up conterrà apposite “finestre” per la raccolta di dati specifici per le seguenti categorie di pazienti:

- pazienti con coinfezione da HIV;
- pazienti con coinfezione da HBV, HDV, HEV;
- pazienti che vadano incontro a una condizione indicativa di progressione di malattia (cirrosi scompensata, epatocarcinoma, trapianto di fegato)
- pazienti che per condizioni concomitanti particolari inizino trattamenti nuovi e rilevanti per un eventuale impatto sulla progressione dell'epatopatia.

Visita di follow up:

Nelle visite di follow-up verranno raccolti dati di follow up disponibili relativi a tutti gli esami effettuati su prescrizione del medico responsabile.

8.3 Confidenzialità e sicurezza dei dati:

La procedura di arruolamento e la raccolta dei dati saranno centralizzate attraverso un sistema web appositamente predisposto per il progetto PITER. L'accesso al sistema sarà criptato e possibile solo grazie ad username e password nominale assegnata al medico responsabile dello studio presso il centro clinico. Durante le fasi di registrazione verrà automaticamente generato un codice univoco anonimo, ovvero non desumibile dai dati personali identificativi degli interessati. La lista di corrispondenza tra i dati anagrafici e i codici identificativi dei pazienti dovrà essere conservata presso il centro clinico che ne sarà responsabile.

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

- idonei sistemi di autenticazione e di autorizzazione per le esigenze di accesso e trattamento, avendo cura di utilizzare credenziali di validità limitata alla durata dello studio e di disattivarle al termine dello stesso,

- procedure per la verifica periodica della qualità e coerenza delle credenziali di autenticazione e dei profili di autorizzazione assegnati agli incaricati del trattamento;
- sistemi di audit log per il controllo degli accessi alla database e per il rilevamento di eventuali anomalie.

Il centro potrà accedere ai propri dati attraverso la stessa piattaforma web utilizzata per l'inserimento dei dati. Una volta "chiusa" e "firmata" dal responsabile del centro, l'accesso potrà avvenire in modalità "sola lettura".

9. Trattamenti previsti

Lo studio ha carattere osservazionale, e non sono previste indicazioni di trattamento, rimandando alle linee guida AISF più recenti (<http://www.webaisf.org/pubblicazioni/guidelines-e-position-papers.aspx>).

10. Centri partecipanti

La lista dei Centri è allegata .

11. Aspetti etici

Come già ricordato (9.1) prima dell'arruolamento ogni paziente dovrà sottoscrivere un modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio PITER . Lo studio verrà condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e con la normativa italiana vigente sulla ricerca biomedica. Il protocollo dovrà essere approvato dal Comitato Etico dell'ISS e successivamente dal Comitato Etico dei centri partecipanti.

12. Trattamento dei dati personali

I dati personali, compresi i dati sensibili, e i campioni biologici saranno protetti da codifica, mediante associazione ad un codice univoco personale dal quale non sarà possibile risalire all'identità del paziente., Stesso trattamento sarà utilizzato per i campioni biologici. Soltanto il medico e i soggetti autorizzati potranno collegare tale codice al nominativo del paziente.

Il personale addetto al monitoraggio e alla verifica dello studio, rappresentanti del Comitato Etico e delle Autorità sanitarie italiane, potranno conoscere i dati contenuti anche nella documentazione clinica originale, sempre in conformità alla normativa sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

I questionari relativi al sottostudio Aderenza/Qualità della vita/soddisfazione saranno anonimi e non visibili da parte degli operatori del Centro clinico.

13. Raccolta di campioni biologici

Lo studio si propone di valutare le relazioni fra i dati clinici raccolti, le caratteristiche del virus e quelle del paziente

Pertanto, a tutti i pazienti arruolati nello studio sarà proposta la raccolta di una piccola quantità di campioni biologici in occasione dei prelievi di routine. Nella scheda informativa sarà spiegato che questi campioni non verranno utilizzati per studi genetici ma solo per ricerche strettamente correlate all'argomento trattato da PITER. I pazienti saranno comunque liberi di non autorizzare routine tale raccolta, pur continuando a partecipare allo studio. I campioni saranno identificati con lo stesso codice del paziente e saranno conservati nel centro clinico di riferimento. Per la successiva localizzazione dei campioni verrà attivato un protocollo informatico..

14. 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 di PITER, attraverso procedure condivise.

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

15. 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 di coorte PITER potrà avvalersi di finanziamenti pubblici (RF 2010/2315839) e privati. Nel caso in cui vi fosse un'offerta di finanziamento privato, il Comitato Etico dovrà valutarla per quanto riguarda entità del finanziamento e modalità di interazione con la/le ditta/e, in relazione a eventuali problematiche etiche, in particolare a possibili conflitti di interesse e al mantenimento dell'indipendenza dello studio.

16. Bibliografia

1. Alter et al. NEJM 1999
2. Mazzeo C et al, Gut 2003
3. Hutchinson, NEJM 2009
4. Chung RT, NEJM 2004
5. Torrioni FJ, NEJM 2004
6. Moreno L, AIDS 2004
7. Carrat F, JAMA 2004
8. Poordad, NEJM 2011
9. Jacobson NEJM 2011
10. Fried MW et al, NEJM 2002
11. McHutchinson, J Hepatol 2008

ALLEGATO 1: STEERING COMMITTEE DELLA COORTE PITER;

ALLEGATO 2: COMITATO SCIENTIFICO DELLA PIATTAFORMA PITER

ALLEGATO 3: CENTRI CLINICI PARTECIPANTI

**ALLEGATO 4: PROTOCOLLO SOTTOSTUDIO QUALITA' DELLA VITA, ADERENZA
E SODDISFAZIONE ALTRATTAMENTO (STUDIO ADEPITER)**

ALLEGATO 5: QUESTIONARIO ADEPITER

ALLEGATO 1.

COORTE PITER - STEERING COMMITTEE

Nome	Affiliazione	Dipartimento /Unità Operativa
Alberti Alfredo	AO di Padova	Terapie Epatiti Croniche Virali
Andreoni Massimo	AOU Policlinico "Tor Vergata", Roma	Malattie Infettive
Armignacco Orlando	AUSL di Viterbo	Malattie Infettive
Bonino Ferruccio	Università di Pisa	Medicina Interna
Bruno Raffaele	IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	Malattie Infettive e Tropicali
Caraceni Paolo	Università degli Studi, Bologna	Medicina Clinica
Carosi Giampiero	Università degli Studi, Brescia	Malattie Infettive e Tropicali
Colombo Massimo	IRCCS "Ca' Granda", Milano	Gastroenterologia I
Craxì Antonio	Policlinico " P. Giaccone", Palermo	Gastroenterologia
Gaeta Giovanni Battista	AOU Seconda Università, Napoli	Epatiti Virali
Gasbarrini Antonio	Policlinico Universitario "A. Gemelli, Roma	Gastroenterologia
Mangia Alessandra	Osp. "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)	Epatologia
Perno Federico	AOU Policlinico "Tor Vergata", Roma	Virologia Molecolare

Pontisso Patrizia	Università degli Studi, Padova	Medicina Clinica e Sperimentale
Prati Daniele	Ospedale "A. Manzoni", Lecco	Medicina Trasfusionale
Puoti Massimo	AO "Niguarda - Cà Granda", Milano	Malattie Infettive
Raimondo Giovanni	AOU "G.Martino", Messina	Medicina Interna
Rumi Maria Grazia	Ospedale "San Giuseppe", Milano	Epatologia
Taliani Gloria	Policlinico "Umberto I" , Roma	Malattie Infettive e Tropicali
Vella Stefano	Istituto Superiore di Sanità, Roma	Farmaco
Villa Erica	AOU di Modena	Gastroenterologia
Zignego Linda	AOU "Careggi", Firenze	Centro MASVE

ALLEGATO 2.

COORTE PITER - COMITATO SCIENTIFICO

Nominativo	Affiliazione	Dipartimento/Unità Operativa
Abrignani Sergio	Istituto Nazionale Genetica Molecolare, Milano	
Aghemo Alessio	AO "Niguarda - Cà Granda", Milano	Gastroenterologia
Alberti Alfredo	AO di Padova	Terapie Epatiti Croniche Virali
Andreone Pietro	Università degli Studi, Bologna	Medicina Interna
Andreoni Massimo	AOU Policlinico "Tor Vergata", Roma	Malattie Infettive
Angarano Gioacchino	AOU Policlinico, Bari	Malattie Infettive
Angelico Mario	AOU Policlinico "Tor Vergata", Roma	Epatologia
Antonelli Guido	Università degli Studi "La Sapienza", Roma	Medicina Sperimentale
Armignacco Orlando	AUSL di Viterbo	Malattie Infettive
Bonino Ferruccio	Università di Pisa	Medicina Interna
Brunetto Maurizia Rossana	AOU Pisana, Cisanello (PI)	Epatologia

Bruno Raffaele	IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	Malattie Infettive e Tropicali
Bruno Savino	AO "Fatebenefratelli", Milano	Medicina Interna
Cammà Calogero	Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo	Gastroenterologia
Caporaso Nicola	AOU "Federico II", Napoli	Gastroenterologia
Caraceni Paolo	Università degli Studi, Bologna	Medicina Clinica
Carosi Giampiero	Università degli Studi, Brescia	Malattie Infettive e Tropicali
Castelli Francesco	AO Spedali Civili di Brescia, Brescia	Malattie Infettive e Tropicali
Cicchetti Americo	Università Cattolica "Sacro Cuore", Roma	Economia
Cingolani Antonella	Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma	Malattie Infettive
Colombo Massimo	IRCCS "Ca' Granda", Milano	Gastroenterologia I
Craxì Antonio	Policlinico "P. Giaccone", Palermo	Gastroenterologia
Di Perri Giovanni		
D'Offizi Giampiero	INMI "L. Spallanzani" IRCCS, Roma	Malattie Infettive e Epatologia

Faggioli Stefano	Ospedali Riuniti , Bergamo	Gastroenterologia
Ferrari Carlo	AOU di Parma	Malattie Infettive e Epatologia
Gaeta Giovanni Battista	AOU Seconda Università,Napoli	Epatiti Virali
Gardini Ivan	Associazione EpaC Onlus	
Gasbarrini Antonio	Policlinico Universitario "A. Gemelli, Roma	Gastroenterologia
Giaquinto Carlo	AO di Padova	Malattie Infettive
Ippolito Giuseppe	INMI "L. Spallanzani" IRCCS, Roma	
Lazzarin Adriano	Ospedale "San Raffaele", Milano	Malattie Infettive
Levero Massimo	Università degli Studi "La Sapienza", Roma	Clinica Medica
Mangia Alessandra	Osp. "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)	Epatologia
Marra Fabio	Università degli Studi, Firenze	Medicina Interna
Mondelli Mario Umberto	IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia	Malattie Infettive 1,
Morisco Filomena	Università degli Studi "Federico II", Napoli	Gastroenterologia

Nuti Sabina	Scuola Superiore " S. Anna" Pisa	Management e Sanità
Palù Giorgio	Università degli Studi, Padova	Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche
Perno Carlo Federico	AOU Policlinico "Tor Vergata", Roma	Virologia Molecolare
Persico Marcello	Ospedale "San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona", Salerno	Medicina Generale ed Epatologia
Pollicino Teresa	Università degli Studi, Messina	Epatologia Clinica
Pontisso Patrizia	Università degli Studi, Padova	Medicina Clinica e Sperimentale
Prati Daniele	Ospedale "A. Manzoni," Lecco	Medicina Trasfusionale
Puoti Massimo	AO "Niguarda - Cà Granda", Milano	Malattie Infettive
Raimomdo Giovanni	AOU "G.Martino", Messina	Medicina Interna
Regazzi Mario	IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia	Farmacologia
Rizzetto Mario	Università degli Studi, Torino	Gastro-epatologia
Ruggeri Matteo	Università Cattolica "Sacro Cuore", Roma	Economia

Rumi Maria Grazia	Ospedale "San Giuseppe", Milano	Epatologia
Sagnelli Evangelista	AO "S. Anna S. Sebastiano", Caserta	Malattie Infettive
Scaglione Francesco	Università degli Studi, Milano	Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica
Strazzabosco Mario	AO "San Gerardo", Monza	Gastroenterologia
Taliani Gloria	Policlinico "Umberto I", Roma	Malattie Infettive e Tropicali
Toniutto Pierluigi	Università degli Studi, Udine	Epatologia e Trapianto
Vella Stefano	Istituto Superiore di Sanità, Roma	Farmaco
Verucchi Gabriella	AOU Policlinico " S. Orsola Malpighi " , Bologna	Malattie Infettive
Villa Erica	AOU di Modena	Gastroenterologia
Vullo Vincenzo	Policlinico "Umberto I", Roma	Malattie Infettive e Tropicali
Zignego Anna Linda	AOU "Careggi", Firenze	Centro MASVE

ALLEGATO

Titolo del progetto: Coorte PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali). Studio osservazionale multicentrico prospettico in persone con infezione cronica da HCV

Responsabile ISS: Dr. Stefano Vella, Direzione del Dipartimento del Farmaco, ISS

LISTA CENTRI PARTECIPANTI

Presidio Sanitario Gradenigo - Gastroenterologia ed Epatologia, Torino

Responsabile: Floriano Rosina / Luciana Framarin

AOU Padova UOC - Gastroenterologia / Ambulatorio Epatiti Virali, Padova

Responsabile: Francesco Paolo Russo

Arcispedale Santa Maria Nuova IRCCS - Medicina III e Gastroenterologia, Reggio Emilia

Responsabile: Giovanni Fornaciari

Policlinico Clinica Medica 5 - AO Padova (Direttore Prof. Angelo Gatta)
UO Ambulatorio di Terapia delle Epatiti

Responsabile: Liliana Chemello

Ospedale Infermi - UO Medicina 2, Rimini

Responsabile: Giorgio Ballardini

IRCCS AOU "San Martino" - UOS Diagnosi e Terapia delle Epatiti, Genova

Responsabile: Antonino Picciotto

Ospedale Regionale - Malattie Infettive, Bolzano

Responsabile: Peter Mian

Università “Federico II” - Gastroenterologia, Napoli

Responsabile: Gerardo Nardone

AOU Policlinico “Sant’Orsola-Malpighi” - UO Gastroenterologia, Bologna

Responsabile: Giuseppe Mazzella

AO “S. Anna S. Sebastiano “- UOC Malattie Infettive, Caserta

Responsabile: Evangelista Sagnelli

AO “Fatebenefratelli” - Struttura Complessa di Medicina Interna, Milano

Responsabile: Savino Bruno

AOU Seconda Università degli Studi di Napoli (AOUSUN) - UOC Diagnosi e Terapia AIDS e Patologie Infettive correlate, Napoli

Responsabile: Pietro Filippini

AOU Seconda Università degli Studi di Napoli (AOUSUN) - Malattie Tropicali ed Esotiche e del Viaggiatore, Napoli

Responsabile: Giuseppe Pasquale

Ospedale di Faenza - Medicina Interna Ambulatorio Epatologia, Faenza

Responsabile: Francesco Giuseppe Foschi

Ospedale di Vasto - UO Malattie Infettive, Vasto (CH)

Responsabile: Maria Pina Sciotti

Ospedale “Umberto I” - UOC Malattie Infettive, Siracusa

Responsabile: Gaetano Scifo

Ospedale di Marino – UOC Medicina Epatologica, Marino (Roma)

Responsabile: Claudio Puoti

Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza” - Gastroenterologia, San Giovanni Rotondo (FG)

Responsabile: Angelo Andriulli

IRCCS “De Bellis” - UOC Gastroenterologia 1, Castellana Grotte (BA)

Responsabile: Gioacchino Leandro

OR “Villa Sofia - Cervello” - Divisione di Medicina, Palermo

Responsabile: Mario Cottone

Fondazione IRCCS “Ca' Granda” Ospedale Policlinico - Ambulatorio Epatologia e Malattie Metaboliche del Fegato, Milano

Responsabile: Silvia Fargion

Policlinico Università Campus Bio-Medico - Medicina Clinica Epatologia, Roma

Responsabile: Antonio Picardi

Ospedale di Padre Pio “Casa Sollievo della Sofferenza” - Epatologia, San Giovanni Rotondo (FG)

Responsabile: Mangia Alessandra

Presidio Ospedaliero Umberto I - UO Medicina Interna, Nocera Inferiore (SA)

Responsabile: Giuseppe D'Adamo

AOU “Careggi “ - Centro MASVE, Firenze

Responsabile: Anna Linda Zignego

Policlinico “Umberto I” - Malattie Infettive e Tropicali, Roma

Responsabile: Gloria Taliani

ARNAS “Garibaldi” - UOD Epatologia , Catania

Responsabile: Maurizio Russello

Policlinico “Tor Vergata” - UOC Malattie Infettive, Roma

Responsabile: Massimo Andreoni

AO di Padova - UO Terapia epatiti croniche virali, Padova

Responsabile: Alfredo Alberti

Presidio Ospedaliero Livorno - UO Malattie Infettive, Livorno

Responsabile: Spartaco Sani

Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo” – Malattie Infettive, Pavia

Responsabile: Mario Mondelli

Policlinico “S.Orsola Malpighi” - Medicina Interna, Bologna

Responsabile: Luigi Bolondi

IRCCS AOU “S. Martino” Clinica Malattie Infettive, Genova

Responsabile: Claudio Viscoli

Università di Roma "La Sapienza" - Dip. Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Roma

Responsabile: Vincenzo Vullo

AO Padova - Ambulatorio Epatologico, Padova

Responsabile: Elke Maria Erne

AO "San Gerardo" - Gastroenterologia, Monza

Responsabile: Mario Strazzabosco

Azienda Mista Ospedale-Università "Policlinico"- Clinica Malattie Infettive, Bari

Responsabile: Gioacchino Angarano

AOU Cagliari - UOC Gastroenterologia, Monserrato (CA)

Responsabile: Luigi Demelia

AO "San Camillo Forlanini" - UO Epatologia, Roma

Responsabile: Arnaldo Andreoli

AOU Bologna - UOS di Epatologia Ambulatoriale, Bologna

Responsabile: Pietro Andreone

Policlinico "A. Gemelli"- Ambulatorio Malattie Infettive, Roma

Responsabile: Roberto Cauda

AO Spedali Civili di Brescia - Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Brescia

Responsabile: Francesco Castelli

Policlinico "Umberto I" - Gastroenterologia, Roma

Responsabile: Adriano De Santis

AOU Integrata Verona – UOC Gastroenterologia, Verona

Responsabile: Giovanna Fattovich

Ospedale Maggiore di Parma - Malattie Infettive ed Epatologia, Parma

Responsabile: Carlo Ferrari

**AO dei Colli Presidio " D.Cotugno" - Dip. Patologia Infettiva Complessa e AIDS –V UOC ,
Napoli**

Responsabile: Raffaele Pempinello

AO “San Paolo” – UO Epatologia e Gastroenterologia, Milano

Responsabile: Massimo Zuin

**Fondazione IRCCS “Ca' Granda” Ospedale Maggiore Policlinico - UO Gastroenterologia 1,
Milano**

Responsabile: Massimo Colombo

AO “San Gerardo “ - UO di Malattie Infettive, Monza

Responsabile: Andrea Gori

Ospedale "A. Manzoni" – UO Medicina Trasfusionale, Lecco

Responsabile: Daniele Prati

AOU “San Luigi Gonzaga”- Gastroenterologia, Orbassano (TO)

Responsabile: Giorgio Maria Saracco

AOU “G. Martino” Dipartimento di Medicina Interna, Messina

Responsabile: Giovanni Raimondo

INMI “L. Spallanzani” IRCCS - UOC Malattie Infettive Epatologia, Roma

Responsabile: Gianpiero D'Offizi

AOU di Cagliari - Centro per lo Studio delle Malattie del Fegato - SC di Medicina Interna e Malattie del Fegato, PO di Monserrato (CA)

Responsabile: Luchino Chessa

AOU “Federico II” - Gastroenterologia, Napoli

Responsabile: Nicola Caporaso

AO Spedali Civili - SSVD di Epatologia, Brescia

Responsabile: Angelo Rossini

Ospedale Consorziale “Bentivoglio” - Day Hospital Epatologia, Bentivoglio (BO)

Responsabile: Fabio Levantesi

Fondazione PTV Policlinico “Tor Vergata” - Programma Aziendale di Epatologia, Roma

Responsabile: Mario Angelico

AOU Seconda Università degli Studi di Napoli - UOC Epatiti Virali, Napoli

Responsabile: Giovanni Battista Gaeta

Ospedale “S de Bellis” IRCCS - UOS e ambulatorio integrato Epatiti virali croniche, Castellana Grotte (BA)

Responsabile: Raffaele Cozzolongo

AO Ospedale Niguarda "Ca' Granda" - SC Malattie infettive, Milano

Responsabile: Massimo Puoti

Ospedale "Santa Maria Annunziata" - UO Malattie Infettive, Firenze

Responsabile: Francesco Mazzotta

AOU Pisana - UO Epatologia, Pisa

Responsabile: Maurizia Brunetto

AUSL Viterbo - UOC Malattie Infettive, Viterbo

Responsabile: Orlando Armignacco

AO "Mater Domini" - UOC Epatologia, Catanzaro

Responsabile: Vincenzo De Maria

ULSS 18 - Struttura Operativa Complessa Malattie Infettive, Rovigo

Responsabile: Annamaria Cattelan

Ospedale "San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" - Medicina Generale ed Epatologia, Salerno

Responsabile: Marcello Persico

AOU Ferrara, Nuovo Arcispedale "S. Anna" - UOC Malattie Infettive, Ferrara

Responsabile: Marco Libanore

Policlinico "A. Gemelli"- Centro Ambulatoriale di Medicina Interna e Gastroenterologia, Roma

Responsabile: Antonio Gasbarrini

AO Ospedali Riuniti Ancona - Clinica di Gastroenterologia, Ancona

Responsabile: Antonio Benedetti

AO "Bianchi - Melacrino - Morelli" - UOC Malattie Infettive, Reggio Calabria

Responsabile: Giuseppe Foti

AO Ospedale Niguarda "Ca Granda" SC Epatologia e Gastroenterologia, Milano

Responsabile: Maria Vinci

Città della Salute e della Scienza - Gastro-epatologia, Torino

Responsabile: Mario Rizzetto

AO Policlinico di Bari - Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Bari

Responsabile: Alfredo Di Leo

AOU Policlinico "S. Orsola Malpighi" - UO Malattie Infettive, Bologna

Responsabile: Gabriella Verucchi

AORN Dei Colli PO "D. Cotugno" - UOC Malattie Infettive AIDS, Napoli

Responsabile: Nicola Abrescia

Università "G. d'Annunzio" di Chieti - Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Chieti

Responsabile: Eligio Pizzigallo

Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" - UO Malattie Infettive e Tropicali, Pavia

Responsabile: Gaetano Filice

Ospedale "San Raffaele" - Malattie Infettive, Milano

Responsabile: Adriano Lazzarin

Arcispedale "Santa Maria Nuova" - Ambulatorio Epatiti Croniche, Reggio Emilia

Responsabile: Marco Massari

INMI "L. Spallanzani" IRCCS - UOC Malattie Infettive Post-Acuzie, Roma

Responsabile: Fabrizio Palmieri

Policlinico Universitario "A. Gemelli" – Epatologia, Roma

Responsabile: Antonio Grieco

INMP - Ambulatorio di Epatologia, Roma

Responsabile: Lorenzo Nosotti

AO "San Paolo" - Clinica Malattie Infettive, Milano

Responsabile: Antonella d'Arminio Monforte

AO Ospedale "Papa Giovanni XXIII" - Malattie Infettive, Bergamo

Responsabile: Marco Rizzi

USL Latina Ospedale "S.M. Goretti" - UOC Malattie Infettive, Latina

Responsabile: Claudio M. Mastroianni

AOU Policlinico - UOC Epatogastroenterologia, Napoli

Responsabile: Carmela Loguercio

ASL BT Ospedale "Vittorio Emanuele" - Malattie Infettive, Bisceglie (BT)

Responsabile: Fontana Tommaso

PO "Principe di Piemonte" - UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Senigallia (AN)

Responsabile: Eugenio Brunelli

AO Ospedali Riuniti Ancona - Ambulatorio di Epatologia, Ancona

Responsabile: Andrea Giacometti

AOU "Federico II" - Gastroenterologia, Napoli

Responsabile: Gerardo Nardone

AO & Polo Universitario "L. Sacco" - Malattie Infettive, Milano

Responsabile: Giuliano Rizzardini

AOU Ospedali Riuniti di Foggia - SC Malattie Infettive, Foggia

Responsabile: Teresa Antonia Santantonio

AO "S. Maria della Misericordia" - Epatologia Infettiva, Perugia

Responsabile: Franco Baldelli

AOU Udine - Sezione di Epatologia e Trapianto di Fegato, Udine

Responsabile: Pierluigi Toniutto

AOU Modena - UO Gastroenterologia, Modena

Responsabile: Erica Villa

Titolo del progetto: Coorte PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali): Studio osservazionale multicentrico prospettico in persone con infezione cronica da HCV

Responsabile ISS: Dr. Stefano Vella, Direzione del Dipartimento del Farmaco, ISS

Sottostudio aderenza e qualità della vita

ADERENZA ALLA TERAPIA PER LE EPATOPATIE CRONICHE da virus C, QUALITÀ DELLA VITA E SODDISFAZIONE AL TRATTAMENTO: (ADEPITER). Versione 1.0

Sinossi del protocollo

INTRODUZIONE

L'aderenza

L'aderenza è una delle componenti fondamentali del successo virologico delle terapie antivirali e, in ultima analisi, della loro efficacia terapeutica, e questo è stato dimostrato in varie malattie virali, sia nell'infezione da HIV che nella epatopatia HCV- e HBV-relata (*Paterson D et al, Ann Intern Med 1999, Matthews, CID 2013*). Lo studio dell'aderenza ai farmaci e l'identificazione delle eventuali barriere ad un trattamento ottimale permetterebbero di identificare le basi per interventi specifici volti al miglioramento degli stessi livelli di aderenza. Nell'ambito dell'infezione da HCV la corretta identificazione dei livelli di aderenza e delle relative barriere permette, in un'ottica di sanità pubblica, di migliorare l'allocazione delle risorse e il contenimento dei costi relativi alla patologia e alle sue complicanze (cirrosi, epatocarcinoma, mortalità, ospedalizzazioni, uso di farmaci concomitanti, necessità di trapianto di fegato). Inoltre, nel caso delle terapie con DAA (Direct Acting Antivirals), quali boceprevir e telaprevir, il miglioramento dell'aderenza è uno degli interventi più efficaci per la prevenzione dell'insorgenza di resistenze nell'agente eziologico e quindi della potenziale trasmissione ad altri individui di ceppi mutati. Dal punto di vista metodologico, la conoscenza dei livelli di aderenza ad un dato trattamento permetterebbe una migliore interpretazione dei risultati ottenuti nell'ambito di trials clinici, sia in termini di efficacia che di tossicità.

Nei pazienti con epatopatia cronica da HCV, trattati con PEG-interferone + ribavirina, è stato dimostrato che i soggetti con aderenza >80% hanno una probabilità significativamente superiore di ottenere una SVR rispetto a quelli con aderenza inferiore (51% contro 42% nei pazienti infetti con genotipo 1) (McHutchinson JG et al, Gastroenterology 2002). Del tutto inesplorato, allo stato attuale, è il fenomeno della non-aderenza alla terapia anti-HCV qualora il paziente debba assumere altre terapie per patologie concomitanti (ad esempio perché coinfecto con l'HIV) o nel caso dell'uso di antivirali ad azione diretta. A differenza di quanto avviene con interferone peghilato e ribavirina, la dose di boceprevir e telaprevir non può essere ridotta, né questi farmaci possono essere temporaneamente sospesi, per il rischio di insorgenza di resistenze. E' quindi possibile che l'aderenza nel caso di triplice terapia assuma un'importanza molto maggiore di quella registrata nel caso di trattamento con interferone peghilato e ribavirina.

La qualità della vita correlata alla salute (Health-Related Quality of Life, HRQoL).

Negli ultimi anni viene sempre più riconosciuto il ruolo della misurazione della HRQoL per la valutazione dell'impatto globale che una malattia cronica ha sulla vita di una persona. Tale misurazione si basa su un approccio paziente-centrato e prevede lo studio, mediante questionari appositamente costruiti e standardizzati, di diverse aree che contribuiscono a descrivere il concetto di HRQoL, pur nella difficoltà di definire in modo universale il concetto di salute o di benessere. Fra queste aree ricordiamo la funzionalità fisica, quella di ruolo, la funzione sociale, la salute mentale, la vitalità, la funzione cognitiva, la vita sessuale e i sintomi. A tal proposito esistono diversi strumenti validati in letteratura sia malattia-specifici che generici.

Numerosi studi si sono interessati alla valutazione della HRQoL nel paziente con infezione da HCV, ai fattori correlati ad una migliore HRQoL e all'impatto dell'infezione e/o delle relative terapie sul benessere delle persone. Le persone con epatopatia cronica HCV-relata presentano livelli significativamente più bassi in tutte le scale di qualità della vita, utilizzando l'SF-36, rispetto alla popolazione sana (Foster GR et al, Hepatology 1998, Bonkovsky et al, Hepatology 1999) e livelli più bassi nella scala relativa alla funzione sociale quando confrontati con gruppi di pazienti diabetici (Ware J et al, Hepatology 1999). I pazienti che assumono terapia con interferone con o senza ribavirina presentano una riduzione significativa dei livelli di qualità della vita all'inizio del trattamento con un successivo ritorno alla normalità o a livelli superiori rispetto al baseline (Ware J et al, Hepatology 1999). Più studi hanno comunque dimostrato che la terapia efficace con interferone è correlata ad un miglioramento dei livelli di qualità della vita (Bonkovsky et al, Hepatology 1999, Bernstein D et al, Hepatology 2002) anche in analisi di tipo cost-effectiveness (Kuehne FC et al, Arch Intern Med 2002) Il peggioramento della qualità della vita durante il

trattamento per l'epatopatia cronica HCV-relata sembra essere uno dei fattori più importanti implicati nella sospensione del trattamento stesso (*Bernstein D et al, Hepatology 2002*).

La Soddisfazione al trattamento

Le terapie per l'epatopatia cronica da HCV sono complesse e richiedono un elevato grado di attenzione da parte del paziente. Pertanto lo studio della soddisfazione al trattamento potrebbe avere delle importanti ricadute sul management complessivo dei pazienti. L'ipotesi di base è che i pazienti più soddisfatti del proprio trattamento abbiano una migliore aderenza alle terapie.

Sulla base di queste considerazioni è stato disegnato un sottostudio, nell'ambito della coorte Piter, per la valutazione dei tre parametri sopra descritti: aderenza, qualità della vita e soddisfazione al trattamento. Il sottostudio verrà condotto solo nei pazienti che inizieranno una terapia per l'infezione da HCV. Per favorire la fattibilità del sottostudio e la sua accettabilità da parte dei pazienti verrà utilizzato un unico questionario

PROTOCOLLO DI STUDIO

Obiettivi

1. Valutare il tasso di aderenza alla terapia per l'infezione da HCV in soggetti monoinfetti e con co-infezione HIV/HCV o HIV/HBV;
2. Valutare l'andamento e la variazione nel tempo dell'aderenza in corso di terapia;
3. Identificare le cause principali correlate ad una aderenza sub-ottimale e a bassi livelli di qualità della vita dei soggetti in terapia;
4. Identificare i fattori correlati ad una modifica dell'aderenza nel tempo;
5. Stimare i livelli di qualità della vita correlata alla salute e l'andamento della stessa in corso di terapia;
6. Valutare il grado di soddisfazione al trattamento e alla qualità dell'assistenza durante il tempo di assunzione della terapia;
7. Correlare i parametri di aderenza e di qualità della vita alla gravità dell'epatopatia cronica e alla risposta alla terapia.

Disegno dello studio.

Studio di coorte longitudinale su persone con epatopatia cronica da HCV- che iniziano un trattamento. Ai pazienti verrà proposto un questionario auto-somministrato (vedi Appendice) in corso di visita medica ai tempi 0 (entro 1 mese prima dell'inizio della terapia) e a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi (ove previsto) o, comunque, al momento dell'interruzione del trattamento qualora avvenga prima dei tempi previsti. Le sezioni del questionario sulla qualità della vita saranno somministrate anche a 6 e 12 mesi dopo la fine del trattamento.

Criteri di inclusione

- Appartenenza alla coorte PITER
- Eligibilità alla terapia antivirale

Criteri di esclusione

- Analfabetismo
- Difficoltà a comprendere la lingua italiana
- Rifiuto al consenso informato.

Popolazione in studio e flow chart

E' previsto l'arruolamento di tutte le persone della coorte PITER che inizieranno un trattamento antivirale.

Centri partecipanti

Potranno partecipare tutti i centri facenti parte dello studio PITER

Strumento di studio

Ad ogni paziente arruolato nello studio verrà proposto un questionario per la misura di aderenza alla terapia, qualità della vita e soddisfazione al trattamento. Il questionario è costituito da 6 + 1 sezioni (aderenza alle terapie, relazione con l'equipe assistenziale, stato di salute e sintomi, soddisfazione al trattamento, lavoro e relazioni sociali, anagrafica e, per i soli soggetti con co-infezione HCV/HIV, l'aderenza ai farmaci antiretrovirali) per un totale di 39 domande. Il questionario include una scala specifica sull'astenia, che sarà validata nella forma italiana nello studio presente. Il questionario verrà somministrato al baseline (T0), a 30 giorni (T1), e ogni 3 mesi fino al termine del trattamento. Le sezioni del questionario sulla qualità della vita saranno somministrate anche a 6 e 12 mesi dopo la fine del trattamento.

La compilazione del questionario, che richiede circa 30 minuti, avverrà in una stanza dedicata degli ambulatori medici, prima o dopo la visita di routine.

Analisi statistica

Analisi descrittiva dei gruppi all'arruolamento e comparazione delle principali variabili mediante χ^2 per misure discrete e t-test per misure continue. Analisi di regressione lineare per individuare le variabili indipendentemente correlate alla variazione quantitativa nel tempo di aderenza, qualità della vita o soddisfazione al trattamento. Un'analisi di regressione logistica sarà effettuata per individuare i fattori correlati al miglioramento dell'aderenza nel tempo.

DICHIARAZIONE SULLA NATURA OSSERVAZIONALE DELLO STUDIO

Coordinatore/Responsabile dello Studio Osservazionale: STEFANO VELLA

Struttura pubblica o struttura no-profit nella quale opera il Coordinatore: ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

Io sottoscritto Stefano Vella, in qualità di coordinatore dello studio **PITER (Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti viRali): studio osservazionale multicentrico prospettico in persone con infezione cronica da HCV non in trattamento**

DICHIARO CHE:

I farmaci sono prescritti secondo le indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia;

La prescrizione dei farmaci in esame deve essere parte della normale pratica clinica;

La decisione di prescrivere i farmaci al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio;

Le procedure diagnostiche e valutative e la raccolta di campioni biologici corrispondono alla pratica clinica corrente.

Data _____

Firma del Coordinatore _____