

COORTE PITER

Studio osservazionale multicentrico prospettico in persone con infezione cronica da HCV

PROTOCOLLO

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. Inoltre, sono in corso studi con regimi terapeutici 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 co-infetti 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 nuovi DAA, 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 anti-HCV positivi 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 anti-HCV positivi, 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, co-infezione 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 farmaco-economica
- 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 anti-HCV positivi, provenienti dai principali centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (allegato 2), con una durata prevista minima di 5 anni. Saranno arruolati nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV (attuale o pregressa) che giungano consecutivamente all'osservazione nei centri clinici partecipanti in determinate finestre di arruolamento (della durata di circa 3 mesi), e che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento. Lo studio ha carattere osservazionale, e non sono previste indicazioni di trattamento. Tali indicazioni, qualora necessarie, verranno fornite dal medico specialista o specializzando della struttura di riferimento.

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).

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 anti-HCV positivo in termini di:

1. Qualità della vita e aderenza al trattamento
2. Analisi rischio/beneficio e costo/beneficio
3. Analisi farmaco-economica
4. Evoluzione delle eventuali co-morbidità (co-infezione 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 un Comitato Esecutivo (allegato 1) supportato 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 2).

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

Potranno essere condotti studi ancillari o sottostudi, previa richiesta di valutazione da parte del Comitato Esecutivo 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: 50/300). 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 (attuale o pregressa) che giungano consecutivamente all'osservazione presso i centri clinici partecipanti, in un determinato arco temporale e che non siano attualmente in trattamento. Gli arruolamenti verranno periodicamente riaperti, sempre per un breve arco temporale (circa 3 mesi), 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 co-infezione da HBV
- pazienti con co-infezione 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.

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.

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.

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 8.2.1. La scheda di follow-up semestrale conterrà l'aggiornamento dei dati clinici e laboratoristici raccolti durante i sei mesi precedenti. Saranno raccolti in specifiche schede elettroniche, compilate e inviate in tempo reale, le informazioni riguardanti l'inizio di una terapia anti-HCV e i dati relativi a importanti eventi avversi gravi, quali:

- decesso del paziente
- pericolo di vita (rischio di morte immediata)
- ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione
- invalidità grave o permanente
- anomalie congenite/deficit nel neonato
- altra condizione clinicamente rilevante che necessita di un rapido alert

Ulteriori dati riguardanti la risposta alla terapia anti-HCV (proseguimento/cambio/fine) ed eventuali altri eventi avversi saranno raccolti nelle schede di terapia, non necessariamente in tempo reale.

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: anno di nascita, 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 co-morbidità 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 co-infezione da HIV;
- pazienti con co-infezione 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.

Aspetti di farmacovigilanza (FV)

PITER è uno studio epidemiologico-clinico non interventistico prospettico che prevede, tra l'altro, la raccolta periodica delle informazioni sulle reazioni avverse (ADR) gravi e non gravi, al fine esclusivo di verificarne la frequenza e gravità nella pratica clinica reale rispetto a quella riportata nei trials clinici.

Durante il periodo di conduzione dello studio, la notifica delle reazioni avverse sarà allineata con la normativa in vigore per gli studi osservazionali non interventistici, e sarà responsabilità dell'ISS, quale promotore, la sola verifica dell'applicazione di queste norme. Le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing), come suggerito dalla Linee Guida per gli studi osservazionali sui farmaci dell'AIFA del 20 marzo 2008.

Sono oggetto di segnalazione AIFA tutte le reazioni avverse, incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, uso non appropriato, uso *off label*, sovradosaggio ed esposizione professionale. Specificamente, all'interno dello studio PITER l'obbligo di notifica all'autorità regolatoria riguarda tutte le sospette reazioni avverse correlate a tutti i farmaci anti-HCV utilizzati per il trattamento dei pazienti arruolati nella coorte secondo la seguente procedura: la segnalazione di qualsiasi sospetta reazione avversa di cui si viene a conoscenza nell'ambito della terapia anti-HCV per i pazienti arruolati nello studio, dovrà essere inviata dal medico curante della struttura clinica che segue il paziente direttamente al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore, poichè è questa figura che ha accesso (con userID e password) alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

La tempistica e le modalità di notifica attraverso le apposite schede di segnalazione sono disponibili nel sito AIFA, nella sezione Farmacovigilanza, sia per la notifica iniziale che per il follow-up (in caso di decesso è sempre necessario il follow-up della segnalazione che dovrà essere il più possibile dettagliato). La segnalazione di ADR va fatta per il/i farmaci sospetti: tuttavia all'interno della scheda di segnalazione possono essere riportati anche i farmaci concomitanti, ma è comunque

necessario che per ogni scheda venga sempre riportato almeno un farmaco che il segnalatore considera come sospetto, ovvero correlato alla ADR.

I ricercatori dell'ISS analizzeranno, con cadenza trimestrale, le specifiche schede cliniche che riportano i dati relativi alla terapia antivirale in cui vengono, tra l'altro, riportate le ADR. Tale analisi sarà inviata in forma riassuntiva a ciascun centro clinico partecipante allo studio, per verificare che tutti gli eventi riportati siano già stati singolarmente segnalati dai centri clinici alla rete di FV locale. A questo scopo, sarà prodotto un listato per ciascun centro clinico con le informazioni necessarie per identificare l'evento.

Il medico del centro clinico responsabile del *data entry* nello studio PITER, dovrà certificare entro 30 giorni dalla ricezione del listato riassuntivo da parte dell'ISS (attraverso la piattaforma informatica PITER) l'avvenuta notifica delle ADR al responsabile locale di FV.

Solo nel caso che una segnalazione di reazione avversa, non previamente e tempestivamente notificata alla FV del centro clinico, giunga a conoscenza diretta dell'ISS, questo, come promotore dello studio, sarà tenuto a farla pervenire immediatamente al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore.

Poiché i dati di follow-up potrebbero essere inseriti nel database dal centro clinico successivamente alla scadenza trimestrale con cui i ricercatori dell'ISS effettuano l'analisi dei dati, è evidente che l'ISS non può essere responsabile delle notifiche delle reazioni avverse secondo le tempistiche richieste dall'autorità regolatoria, a meno che l'ISS venga a conoscenza di reazioni avverse non notificate direttamente dal centro clinico alla propria struttura locale di farmacovigilanza.

Qualsiasi richiesta che provenga da aziende farmaceutiche che a qualsiasi titolo desiderino supportare lo studio PITER (con le modalità prescritte e approvate dal Comitato Etico dell'ISS), e che si discosti dalle procedure sopra indicate, costituirà motivo di impossibilità a stipulare contratti di collaborazione di ricerca o di rescissione unilaterale da parte dell'ISS di contratti in essere.

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 al 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.

La piattaforma del Progetto PITER è conforme al Regolamento UE 2016/679 (GDPR). I dati raccolti mediante l'applicazione online Progetto PITER verranno ubicati su infrastruttura ISO 27001.

10. Centri partecipanti

La lista dei Centri è allegata (Allegato2).

11. Aspetti etici

Come già ricordato (8.1) 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

Il trattamento dei dati personali raccolti e dei campioni biologici eventualmente conservati avverrà in forma pseudonimizzata, mediante assegnazione ad ogni paziente, da parte del Centro di riferimento, di un codice univoco alfanumerico personale (c.d. Codice Studio PITER). Nessuno, ad eccezione del medico specialista o specializzando che ha in cura il paziente presso il Centro di riferimento, potrà risalire all'identità del paziente. La lista di corrispondenza tra i dati anagrafici e il codice identificativo sarà conservata presso il Centro di riferimento, che ne sarà responsabile. Pertanto, il Centro di riferimento ha la responsabilità di proporre le informazioni privacy e far firmare il Consenso al Trattamento dei dati personali, in cui dovrà indicare il titolare del trattamento dei dati, al fine di rispettare la normativa sulla tutela dei dati personali ai sensi del regolamento generale di protezione dei dati personali (RGPD) UE 2016/679. Sarà inoltre conservata presso il Centro di riferimento la modulistica relativa al Consenso al Trattamento dei dati personali, attraverso misure idonee a garantire la sicurezza delle informazioni in essa contenute, ed in luogo separato rispetto alla lista di corrispondenza.

Il consenso al Trattamento dei dati personali è una condizione essenziale ai fini della partecipazione allo Studio.

I dati raccolti dal medico curante specialista del Centro Clinico di riferimento durante la visita di arruolamento del paziente e nel corso delle varie visite di follow-up verranno caricati in forma pseudonimizzata all'interno di un *database* centralizzato creato appositamente per il progetto PITER ed in dotazione presso l'Istituto Superiore di Sanità. La conservazione di tali dati avverrà secondo modalità digitali per tutto il tempo necessario alla conduzione dello Studio in oggetto; al termine, i dati verranno cancellati, salvo la possibilità di permettere la conservazione per un tempo

illimitato qualora gli stessi vengano adeguatamente anonimizzati. La conservazione del materiale biologico raccolto avverrà nel Centro partecipante presso il quale è stato raccolto, e non verrà in alcun modo trasferito all'Istituto Superiore di Sanità o ad altri Centri partecipanti. Il personale addetto allo studio, i rappresentanti del Comitato Etico e delle autorità sanitarie italiane, potranno conoscere i dati contenuti anche nella documentazione clinica originale, sempre in conformità con la legislazione vigente per gli studi farmacologici clinici.

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 soprattutto in pazienti che saranno sottoposti ai trattamenti con nuovi farmaci antivirali anti -HCV.

Pertanto, ai Centri che già effettuano analisi biochimiche previste di routine e hanno la possibilità di conservare campioni di siero, sarà proposta la raccolta di ulteriori 5 ml di sangue periferico (da sierare) prima, durante e alla fine della terapia antivirale, secondo tempistiche definite da controlli di routine prescritte dal medico curante specialista del Centro Clinico di riferimento, previo consenso informato del paziente. La conservazione dei campioni biologici fino alla esecuzione dei vari test specifici sarà effettuata presso il centro dove il paziente sarà seguito. La gestione e il trattamento dei campioni biologici è sotto la responsabilità del centro clinico di riferimento.

Allo stato attuale i campioni biologici verranno unicamente conservati presso il centro clinico, in attesa di essere eventualmente utilizzati in futuro, solo per obiettivi inerenti PITER, previa nuova richiesta di valutazione del protocollo dello studio in cui verrà esplicitato il loro utilizzo specifico, al comitato etico del centro coordinatore (ISS) e dei comitati etici locali. Questi campioni non verranno in ogni caso utilizzati per studi genetici, ma solo per ricerche virologiche strettamente correlate agli argomenti trattati da PITER. I pazienti saranno comunque liberi di non autorizzare 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.

Qualora venga approvato un sottostudio concernente l'utilizzo del materiale biologico, previa autorizzazione del Comitato Etico del centro Coordinatore (ISS) e dei comitati etici locali, verranno censiti i centri che hanno aderito a tale raccolta e l'elenco dei centri verrà informatizzato per avere contezza del materiale a disposizione.

Le spesa necessaria per effettuare tali indagini virologici, rientrerà nei costi di gestione dello studio PITER (come riportati nel paragrafo 15). Anche in questo caso nessuno, ad eccezione del medico curante specialista del centro, potrà risalire all'identità del paziente.

14. Gestione dei dati e diffusione dei risultati.

I dati potranno essere diffusi esclusivamente in forma aggregata, attraverso riunioni, convegni e pubblicazioni scientifiche.

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

Allegati

ALLEGATO 1: COMITATO ESECUTIVO

ALLEGATO 2: CENTRI CLINICI PARTECIPANTI

Allegato 1

COMITATO ESECUTIVO

Nome	Affiliazione	Dipartimento/Unità Operativa
Andreone Pietro	Università degli Studi, Bologna AOU Policlinico Sant'Orsola-Malpighi	Medicina Interna
Andreoni Massimo	Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma	Malattie Infettive
Brunetto Maurizia Rossana	Università di Pisa, AOU Pisana	Medicina Interna Epatologia
Bruno Raffaele	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia	Malattie Infettive e Tropicali
Coco Barbara	AOU Pisana, Pisa	Epatologia
Coppola Nicola	Seconda Università degli Studi di Napoli	Malattie Infettive
Craxì Antonio	Policlinico Universitario Paolo Giaccone, Palermo	Gastroenterologia
Di Marco Vito	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"	Gastroenterologia ed Epatologia
Ferrari Carlo	Ospedale Maggiore, Parma	Immunopatologia Virale
Gaeta Giovanni Battista	Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli	Malattie Infettive
Galli Massimo	AOU Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano	Malattie Infettive
Kondili Loreta	Istituto Superiore di Sanità, Roma	Salute Globale
Lampertico Pietro	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	Gastroenterologia ed Epatologia
Marzano Alfredo	Università di Torino	Gastroenterologia ed Epatologia
Perno Carlo Federico	Ospedale Niguarda, Milano	Virologia Molecolare
Petta Salvatore	Università degli Studi Palermo	Gastroenterologia ed Epatologia
Pollicino Teresa	Università degli Studi di Messina	Patologia Umana
Puoti Massimo	Ospedale Niguarda, Milano	Malattie Infettive
Raimondo Giovanni	Policlinico Universitario Gaetano Martino, Messina	Medicina Interna
Rumi Maria Grazia	Ospedale San Giuseppe, Milano	Epatologia
Santantonio Teresa	Ospedali Riuniti, Foggia	Malattie Infettive
Siciliano Massimo	Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma	Medicina Interna, Gastroenterologia e

		Malattie del Fegato
Taliani Gloria	Policlinico Universitario Umberto I, Roma	Malattie Infettive e Tropicali
Vella Stefano	Istituto Superiore di Sanità, Roma	Salute Globale
Villa Erica	Policlinico Universitario, Modena	Gastroenterologia
Zignego Linda	Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze	Medicina Sperimentale e Clinica Centro MASVE

Allegato 2

CENTRI CLINICI PARTECIPANTI

- **UO Medicina interna ed Epatologia Dipartimento di Gastroenterologia, IRCCS Humanitas Rozzano**
A. Aghemo
- **UO Complessa di Medicina Interna Metabolica Nutrizionale, Dipartimento di Medicina Interna Generale, D'Urgenza e Post-Acuzie, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale di Baggiovara, Modena**
P. Andreone
- **UOC Malattie Infettive, Policlinico Tor Vergata, Roma**
M Andreoni,
- **Clinica Malattie Infettive, Policlinico, Bari**
G. Angarano
- **SC Malattie Infettive, Ospedale San Paolo, Savona**
M. Anselmo
- **UOC Epatologia, Policlinico Tor Vergata, Roma**
L. Baiocchi
- **UOC Malattie Infettive, Ambulatorio di Epatologia, AOU Padova**
F. Barbaro
- **Clinica Malattie Infettive, IRCCS AOU S. Martino, Genova**
M. Bassetti
- **Clinica di Gastroenterologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona**
A. Benedetti
- **UO Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze**
P. Blanc
- **Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, UO Epatologia, AOU Pisana**
M. R. Brunetto
- **Malattie Infettive e Tropicali, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia**
R. Bruno
- **UO Malattie Infettive I, Presidio Spedali Civili di Brescia, Brescia**
F. Castelli
- **Dipartimento di Gastroenterologiae Endoscopia Digestiva, AOU Ospedali Riuniti di Foggia**
E. M. Cela

• **Centro Regionale Malattie del Fegato, Clinica Medica 5. Dipartimenti di Medicina – DIMED. Padova**
L. Chemello

• **SC di Medicina Interna e Malattie del Fegato, Policlinico Universitario di Monserrato (CA)**
L. Chessa

• **UOC Medicina Interna ed Epatologia, Ospedale di Gragnano, Napoli**
C. Coppola

Dipartimento Malattie Infettive, Università della Campania “L. Vanvitelli”, Napoli
N. Coppola

• **Malattie Infettive, AO Pugliese-Ciaccio, Catanzaro**
L. Cosco

• **Gastroenterologia, AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo**
A. Craxì

• **U.O. Malattie Infettive e Tropicali, ASST Santi Paolo e Carlo, Polo Universitario San Paolo**
A. D'Arminio Monforte

• **UOC Medicina Protetta-Malattie Infettive, ASL Viterbo**
S. Dell'Isola

• **UOC Epatologia, AO Mater Domini, Catanzaro**
M. De Siena

• **UO Gastroenterologia, Policlinico di Bari**
A. Di Leo

• **Divisione Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino**
G. Di Perri

• **UOC Malattie Infettive, Epatologia, INMI L. Spallanzani, Roma**
G. D'Offizi

• **UOC di Epatogastroenterologia, Università della Campania “L. Vanvitelli”, Napoli**
A. Federico

• **Laboratorio Immunopatologia Virale, Ospedale Maggiore, Parma**
C. Ferrari

• **Medicina Interna Ambulatorio Epatologia, Ospedale di Faenza**
F. G. Foschi

• **UOC Malattie Infettive, AO Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria**
G. Foti

• **UOC Medicina Interna Generale ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**
A. Fracanzani

- **Epatologia Infettiva, AOS Maria della Misericordia, Perugia**
D. Francisci

- **Malattie Infettive 3, AOU Luigi Sacco, Milano**
M. Galli

- **Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche. Fondazione Policlinico A.Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma**
A. Gasbarrini

- **UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli**
I. Gentile

- **Clinica Malattie Infettive, Ambulatorio di Epatologia, AOU Ospedali Riuniti, Ancona**
A. Giacometti

- **Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**
A. Gori

- **Dipartimento Epatologia, Policlinico A. Gemelli, Roma**
A. Grieco

- **Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia**
R. Gulminetti

- **USD Liver Unit-AOU Integrata, Verona**
D. Ieluzzi

- **Gastroenterologia, ASST Monza, Ospedale San Gerardo, Monza**
P. Invernizzi

- **UOC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**
P. Lampertico,

- **Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano**
A. Lazzarin

- **Malattie Infettive, AOU Ferrara**
M. Libanore

- **UOC Medicina Interna ed Epatologia, Policlinico P. Giaccone, Palermo**
A. Licata

- **Dipartimento di Medicina, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo**
S. Madonia

- **SC Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari**
I. Maida

- **Malattie Infettive, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia**
M. Massari

• **UO Malattie Infettive, AO Cosenza**

A. Mastroianni

• **UOC Malattie Infettive, AOU Policlinico Umberto I Roma**

C. Mastroianni

• **Unità di Oncoematologia Clinico-Sperimentale, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)**

C. Mazzaro

• **UO Gastroenterologia, AOU Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna**

G. Mazzella

• **UOC Malattie Infettive, AO S. Anna e S. Sebastiano, Caserta**

V. Messina

• **UO Malattie Infettive, ASST Monza, Ospedale San Gerardo, Monza**

G. Migliorino

• **Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia**

M. Mondelli

Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia ed Epatologia, AOU Federico II, Napoli

F. Morisco

• **Gastroenterologia oncologica Policlinico Federico II, Napoli**

G. Nardone

• **UOC Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara**

G. Parruti

• **Medicina Interna ed Epatologia-Ospedale G. Da Procida, Salerno**

M. Persico

• **Centro Interdisciplinare della Ricerca (CIR)/Epatologia, Policlinico Campus Bio-Medico, Roma**

A. Picardi

• **Medicina Interna, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna**

F. Piscaglia

• **SC Malattie Infettive, Ospedale Niguarda-Ca' Granda, Milano**

M. Puoti

• **Medicina Interna ad Indirizzo Epatologico AOU G.Martino, Messina**

G. Raimondo

• **Malattie Infettive, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo**

M. Rizzi

• **UO Epatologia, Ospedale San Giuseppe Multimedica, Università degli Studi di Milano, Milano**

M.G. Rumi

• **UOC-Gastroenterologia, Ambulatorio Epatiti Virali, AOU Padova**

F. P. Russo

• **UO Malattie Infettive, Ospedale dei Colli, Napoli**

V. Sangiovanni

• **UOC Malattie Infettive, AOU Ospedali Riuniti di Foggia**

T. A. Santantonio

• **SC Gastroenterologia. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - Ospedale Molinette Torino**

G. M. Saracco

• **Malattie Infettive e Tropicali, Policlinico Umberto I, Roma**

G. Taliani

• **Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine**

P. Toniutto

• **Malattie Infettive e tropicali, AOU Mater Domini, Catanzaro**

C. Torti

• **Clinica di Malattie Infettive, Policlinico SS. Annunziata, Chieti**

J. Vecchiet

• **UO Malattie Infettive, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna**

G. Verucchi

• **SC Gastroenterologia, Policlinico di Modena**

E. Villa

• **SC Epatologia e Gastroenterologia, Ospedale Niguarda-Cà Granda, Milano**

M. Vinci

• **Dipartimento Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma**

V. Vullo

• **Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi, Centro MASVE, Firenze**

A.L. Zignego

• **UO Epatologia e Gastroenterologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Polo Universitario San Paolo, Milano**

M. Zuin