



Istituto Superiore di Sanità

STUDIO DI COORTE – PITER HBV/HDV

Studio osservazionale multicentrico delle infezioni da virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite Delta (HDV) all'interno della Piattaforma PITER

PROTOCOLLO

1. Introduzione

La Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER) è nata nel 2014 dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare attività di ricerca nell'ambito delle epatiti virali. Lo studio ha un disegno prospettico e multicentrico e vede coinvolti circa 80 Centri Clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (1). La prima finestra di arruolamento è stata aperta a maggio 2014 e a tutt'oggi sono stati arruolati oltre 11.000 pazienti HCV-positivi. Lo studio PITER rientra del Programma Statistico Nazionale (PSN) per il triennio 2020-2022 come studio Progettuale.

Considerando il notevole e continuo contributo nella Piattaforma della rete dei centri clinici sia Universitari che Ospedalieri (Unità di Gastroenterologia, Malattie Infettive e Medicina Interna), distribuiti su tutto il territorio nazionale, il Comitato esecutivo di PITER (**Allegato 1**) ha proposto la creazione di una coorte di pazienti con infezione cronica da HBV e di pazienti con infezione da HDV arruolati consecutivamente nei centri della rete PITER in Italia.

PITER-HBV/HDV si propone come uno studio prospettico multicentrico di una popolazione distribuita su tutto il territorio italiano, includendo nella stessa rete anche i pazienti delle coorti



Istituto Superiore di Sanità

locali già esistenti, per valutare complessivamente l'epidemiologia clinica dell'infezione e malattia HBV/HDV correlata in Italia.

2. Razionale e Obiettivi

Negli ultimi anni il profilo epidemiologico dell'infezione cronica da HBV in Italia ha subito un rapido e profondo mutamento. I pazienti italiani presentano un'età in incremento come conseguenza dell'invecchiamento della coorte storica dei pazienti e della copertura vaccinale attualmente estesa agli individui tra 0 ad oltre 30 anni di età, mentre è in continua crescita la proporzione di pazienti giovani immigrati (2-5). Secondo le stime della Caritas Italiana e Fondazione Migrantes il numero di migranti in Italia supera i 5 milioni: il flusso proviene in prevalenza da aree ad elevata endemia per HBV (Europa dell'Est, Asia, Africa sub-Sahariana). Studi in comunità di migranti hanno mostrato una prevalenza di portatori del 7-8% e di soggetti non immuni intorno al 50% (3,4). Lo studio MASTER-B promosso da AISF mostra che circa un quarto dei 3.000 pazienti HBsAg positivi osservati in centri specialistici sono stranieri, di età intorno ai 35 anni, con prevalenza di HBeAg positività di circa il 20% (2). Il genotipo D, che si osserva in oltre il 90% dei pazienti italiani è presente solo nel 40% dei migranti (6). È stata segnalata un'elevata prevalenza di infezione da HIV in soggetti HBsAg positivi, in relazione all'area di origine (3). Si stima in 2-300.000 il numero dei soggetti HBsAg positivi arrivati in Italia, che si sommano ai circa 5-600.000 portatori tra gli italiani, stimati considerando una prevalenza di 0,8-1,0%. Il rischio di contagio per la popolazione residente è marginale, limitato a occasionali infezioni acute trasmesse prevalentemente per via sessuale in soggetti di età >30 anni (5).

Considerando la peculiarità del cambiamento dello scenario epidemiologico dell'infezione da HBV e HDV in Italia, l'assenza di dati epidemiologici nazionali sia dell'infezione che del profilo clinico della malattia cronica HBV correlata, si propone lo studio di coorte PITER-HBV/HDV.



Istituto Superiore di Sanità

2.1 Obiettivi generali dello studio

L'obiettivo finale dello studio di coorte PITER-HBV/HDV è quello di raccogliere su scala nazionale un numero adeguato di dati demografici, clinici, biologici e di gestione di pazienti HBsAg positivi con o senza infezione da HDV, che contribuiranno a definire: la storia naturale della malattia in tutti i pazienti arruolati; la risposta alla terapia con vari farmaci interferon based e/o antivirali in differenti contesti clinico/virologici e in popolazioni speciali di pazienti (soggetti in fase avanzata, cirrosi, co-infezione, trapiantati di fegato); i fattori predittivi di risposta e di progressione della malattia; l'aderenza alle terapie; aspetti di personalizzazione delle terapie in popolazioni specifiche: anziani, donne, immigrati o popolazioni emarginate. Attraverso questi obiettivi sarà possibile ottenere sia dati epidemiologici e della storia naturale dell'infezione cronica da HBV e HDV in Italia che dati relativi all'utilizzo dei vari farmaci anti HBV/anti HDV nella pratica clinica. Sarà pertanto possibile costruire una piattaforma nazionale di dati su cui formulare varie ipotesi sui meccanismi immunopatogenici e sull'impatto clinico, economico e sociale della terapia dell'epatite B cronica con regimi attuali e anche con i nuovi potenziali regimi terapeutici. Nel lungo termine questo studio potrà contribuire all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e fornire informazioni sull'appropriatezza delle cure per l'epatite B e Delta in tutto il territorio nazionale e sull'impatto dei nuovi trattamenti su morbilità e mortalità.

3. Disegno dello studio

PITER HBV/HDV è uno studio osservazionale prospettico basato su una coorte di pazienti HBsAg positivi con o senza coinfezione da HDV, provenienti dai principali centri clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (**Allegato 2**), con una durata minima prevista di 5 anni. Saranno arruolati nello studio tutti i pazienti HBsAg positivi che giungano consecutivamente all'osservazione nei centri clinici partecipanti, indipendentemente dallo stato di terapia antivirale al momento dell'arruolamento. Particolare attenzione verrà posta alla raccolta di tutte le informazioni demografiche, cliniche e laboratoristiche che possano influenzare la storia del paziente e la



Istituto Superiore di Sanità

risposta all'eventuale trattamento, al fine di ottenere misure di esito "aggiustate" secondo lo stato di gravità dei pazienti e le condizioni concomitanti. 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.

3.1 Obiettivo primario

Valutare gli *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. Efficacia del trattamento virale in termini di soppressione virale nei pazienti trattati
4. Comparsa di eventi avversi gravi e effetti collaterali correlati al trattamento

3.2 Obiettivi specifici dello studio

- caratterizzare il profilo epidemiologico-clinico dell'infezione e della malattia cronica correlata all'infezione da HBV e HDV nei pazienti in cura in Italia;
- caratterizzare il profilo virologico del portatore cronico HBsAg positivo per definire la fase di infezione;
- valutare l'impatto nella pratica clinica e a lungo termine dei farmaci ad azione antivirale usati, sugli *outcome* terapeutici nei differenti contesti clinici, in considerazione anche della storia naturale dell'HBV con o senza infezione da HDV, la risposta alla terapia legata al genere e il *pattern* di comorbidità;



Istituto Superiore di Sanità

- valutare il profilo di comorbidità e di coinfezioni da HIV e HCV (pregresso o in atto) e la loro evoluzione in relazione a vari fattori sociodemografici;
- valutare l'impatto clinico dei farmaci usati per la terapia della malattia cronica HBV correlata sia nella patologia cronica del fegato (steatosi, cirrosi, scompenso e HCC), che nelle malattie croniche extraepatiche (diabete, ipertensione, iperlipidemia, obesità, malattia renale cronica (CKD), e malattie ossee (osteopenia, osteoporosi, deficienza di vitamina D) in presenza di monoinfezione da HBV e/o delle coinfezioni da HIV e/o HCV;
- creare e seguire nel tempo una coorte nazionale di pazienti con il profilo di infezione/malattia definito in tempo per poter valutare anche il ruolo delle nuove molecole antivirali in arrivo ed eventualmente la sospensione della terapia con analoghi nucleos/(t)idi.

3.2 Obiettivi Secondari

1. Analisi rischio/beneficio e costo/beneficio
3. Analisi farmaco-economiche
4. Evoluzione delle eventuali co-morbidità
5. Comparsa di resistenze agli antivirali

4. Coordinamento dello studio

Lo studio di coorte PITER HBV/HDV 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**). Parteciperanno a PITER HBV/HDV i maggiori centri clinici epatologici ed infettivologici italiani, distribuiti su tutto il territorio nazionale (**Allegato 2**).



Istituto Superiore di Sanità

5. Misure di esito e considerazioni statistiche

- Sopravvivenza; progressione clinica della malattia (fibrosi, cirrosi, epatocarcinoma); risposta al trattamento; eventi avversi e tollerabilità del trattamento;
- 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 2.000 pazienti (numero minimo/massimo di pazienti per centro: 20/100). Tutti i pazienti dovranno soddisfare i criteri di inclusione ed esclusione.



Istituto Superiore di Sanità

7.2 Criteri di inclusione

- Potranno essere arruolati pazienti HBsAg positivi con e senza infezione da HDV in qualsiasi stato clinico e istopatologico indipendentemente dallo stato di trattamento al momento dell'arruolamento; pazienti con co-infezione da HCV; pazienti con co-infezione da HIV (in qualsiasi stadio clinico della malattia da HIV, in trattamento o meno con antiretrovirali).
- Pazienti HBsAg positivi che non sono sottoposti ad una terapia antivirale saranno comunque monitorati come richiesto dalle linee guida esistenti e saranno raccolti in piattaforma i dati ottenuti dalla valutazione periodica dei livelli di transaminasi, HBV DNA e della severità della fibrosi. Gli arruolamenti dureranno 1 anno e verranno periodicamente riaperti, sempre per un arco temporale, su base annuale.

7.3 Criteri di esclusione

- Pazienti con infezione pregressa da HBV ma HBsAg negativi.

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



Istituto Superiore di Sanità

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 al promotore. Solo dopo l'acquisizione del consenso da parte del paziente, si potrà procedere con la raccolta dei dati di interesse.

Se successivamente all'arruolamento il paziente verrà incluso in un trial clinico, i suoi dati non verranno raccolti durante tale periodo e la raccolta riprenderà al termine del trial stesso.

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. Verrà utilizzata la stessa piattaforma informatica impiegata per lo studio PITER HCV (www.progettopiter.it). L'ISS produrrà rapporti di sintesi sull'andamento dello studio che saranno periodicamente sottoposti alla valutazione del Comitato Esecutivo.

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-HBV e per quelli infetti da HDV anche o di una eventuale terapia antivirale anti HDV 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



Istituto Superiore di Sanità

- altra condizione clinicamente rilevante che necessita di un rapido alert

Ulteriori dati riguardanti la risposta alla terapia anti-HBV/HDV (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: età, sesso, livello di istruzione, nazione 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-morbidity 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 sierologici e virologici per HBV, HDV, HCV 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)



Istituto Superiore di Sanità

- Eventuale trapianto di organo precedente
- Eventuali trattamenti precedenti e risposta virologica
- Terapie concomitanti

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.

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 HCV;
- pazienti con co-infezione da HIV
- 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.

8.3. Aspetti di farmacovigilanza (FV)

PITER HBV/HDV 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



Istituto Superiore di Sanità

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 antivirali 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 per l'infezione da HBV e da HDV 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.



Istituto Superiore di Sanità

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.

8.4 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.



Istituto Superiore di Sanità

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 (**Allegato 2**)

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 per la Buona Pratica Clinica e con la normativa italiana vigente sulla ricerca biomedica. Il protocollo dovrà essere approvato dal Comitato Etico dell'ISS e successivamente notificato/approvato dal Comitato Etico dei centri partecipanti.



Istituto Superiore di Sanità

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 HBV/HDV). 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, sarà cura del Centro di riferimento sottoporre al paziente le informazioni privacy e far firmare il Consenso al Trattamento dei dati personali, in cui si dovrà indicare il titolare del trattamento, 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 del paziente 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 (lo stesso creato per il progetto PITER HCV) 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.



Istituto Superiore di Sanità

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 farmaci antivirali per la malattia HBV e HDV correlata.

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) secondo la fase di infezione e 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 effettuato 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 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



Istituto Superiore di Sanità

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 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.



Istituto Superiore di Sanità

16. Bibliografia

1. LA Kondili, S Vella and PITER Collaborating Group. PITER: An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Diges Liver Dis.* 2015; 47:741-3
2. Brancaccio G. on Behalf of the MASTER-B study group. The evolving clinical profile of chronic HBV infection. *Hepatology* 2013; 58:abs 903.
3. Stornaiuolo G, Cuniato V, Cuomo G, et al. Active recruitment strategy in disadvantaged immigrant populations improves the identification of human immunodeficiency but not of hepatitis B or C virus infections. *Dig Liver Dis.* 2014; 46:62-6.
4. El-Hamad I, Pezzoli MC, Chiari E, et al. Point-of-Care Screening, Prevalence, and Risk Factors for Hepatitis B Infection Among 3,728 Mainly Undocumented Migrants From Non-EU Countries in Northern Italy. *J Travel Med.* 2015; 22:78-86
5. Mele A, Tosti ME, Mariano A, et al. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis.* 2008 15; 46:868-75
6. Fasano M, Saracino A, Carosi G, et al. Hepatitis B and immigrants: a SIMIT multicenter crosssectional study. *Infection.* 2013; 41:53-9.



Istituto Superiore di Sanità

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



Istituto Superiore di Sanità

		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



Istituto Superiore di Sanità

CENTRI CLINICI PARTECIPANTI

- **UO Medicina Generale ed Epatologia, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano**
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
- **Reparto Malattie infettive, Ospedale San Paolo, Savona**
M. Anselmo
- **Epatologia, Policlinico Tor Vergata, Roma**
L. Baiocchi
- **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 1, Presidio Spedali Civili di Brescia**
F. Castelli



Istituto Superiore di Sanità

- **UOC Malattie Infettive, Ambulatorio di Epatologia, AOU Padova**
A.M. Cattelan
- **Dipartimento di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, AOU Ospedali Riuniti di Foggia**
E. M. Cella
- **Clinica Medica 5, DIMED, Università di Padova**
L. Chemello
- **SC di Medicina Interna e Malattie del Fegato, Policlinico Universitario di Monserrato (CA)**
L. Chessa
- **Medicina Generale, UO Epatologia, Ospedale di Gragnano, Napoli**
C. Coppola
- **Malattie Infettive, AOU Seconda Università degli Studi di Napoli**
N. Coppola
- **Malattie Infettive, AO Pugliese-Ciaccio, Catanzaro**
L. Cosco
- **Gastroenterologia, AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo**
A. Craxì
- **Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, AO San Paolo-Università di Milano**
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



Istituto Superiore di Sanità

- **Reparto Gastroenterologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo**
S. Faggioli
- **Dipartimento Epato-Gastroenterologia, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli**
A. Federico
- **UOC Medicina Interna ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**
A. Fracanzani
- **Epatologia Infettiva, AOS Maria della Misericordia, Perugia**
D. Francisci
- **U.O. Malattie Infettive ed Epatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma**
C. Ferrari
- **Medicina Interna Ambulatorio Epatologia, Ospedale di Faenza**
F. G. Foschi
- **UOC Malattie Infettive, AO Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria**
G. Foti
- **Dipartimento Malattie Infettive, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli**
G. B. Gaeta
- **Malattie Infettive 3, AOU Luigi Sacco, Milano**
M. Galli
- **Dip. Scienze Mediche, Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico A. Gemelli, Roma**
A. Gasbarrini
- **UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli**
I. Gentile
- **Ambulatorio di Epatologia, AO Ospedali Riuniti, Ancona**
A. Giacometti
- **Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**
A. Gori



Istituto Superiore di Sanità

- **Dipartimento Epatologia, Policlinico A. Gemelli, Roma**
A. Grieco
- **Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia**
R. Gulminetti
- **Dip. Medicina-AOU Integrata, Verona**
D. Ieluzzi
- **Gastroenterologia, AO San Gerardo, Monza**
P. Invernizzi
- **UOC Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**
P. Lampertico
- **Malattie Infettive, AOU Ferrara**
M. Libanore
- **UOC Medicina Interna ed Epatologia, Policlinico P. Giaccone, Palermo**
A. Licata
- **Dip. di Medicina, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo**
S. Madonia
- **UOC Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari**
I. Maida
- **Divisione di Gastroenterologia, Azienda della Salute e della Scienza, Ospedale S. Giovanni Battista. Università di Torino**
A. Marzano
- **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
- **Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)**
C. Mazzaro



Istituto Superiore di Sanità

- **UO Gastroenterologia, AOU Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna**
G. Mazzella
- **UO di Malattie Infettive, AO San Gerardo, Monza**
G. Migliorino
- **UOC Malattie Infettive, AO S. Anna e S. Sebastiano, Caserta**
V. Messina
- **Malattie Infettive, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia**
M. Mondelli
- **Unità di Gastroenterologia, AOU Federico II, Napoli**
F. Morisco
- **Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano**
G. Morsica
- **Gastroenterologia oncologica Policlinico Federico II, Napoli**
G. Nardone
- **UOC Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara**
G. Parruti
- **Medicina Generale 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, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano**
M. Puoti
- **Dipartimento Medicina Interna-UOC Epatologia Clinica e Biomolecolare, AOU G. Martino, Messina**
G. Raimondo
- **Malattie Infettive, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo**



Istituto Superiore di Sanità

M. Rizzi

- **UO Epatologia, Ospedale San Giuseppe, Milano**
M. R. Rumi
- **UOC-Gastroenterologia, Ambulatorio Epatiti Virali, AOU Padova**
F. P. Russo
- **UO Malattie Infettive, Ospedale dei Colli Napoli**
V. Sangiovanni
- **SC Malattie Infettive, AOU Ospedali Riuniti di Foggia**
T. A. Santantonio
- **Gastroenterologia, Città della Salute e della Scienza, 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
- **UO Gastroenterologia, AOU Modena**
E. Villa
- **SC Epatologia e Gastroenterologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano**
M. Vinci
- **Dipartimento Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma**
V. Vullo



Istituto Superiore di Sanità

- **Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi, Centro MASVE, Firenze**
A. L. Zignego
- **Epatologia e Gastroenterologia Medica, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano**
M. Zuin