



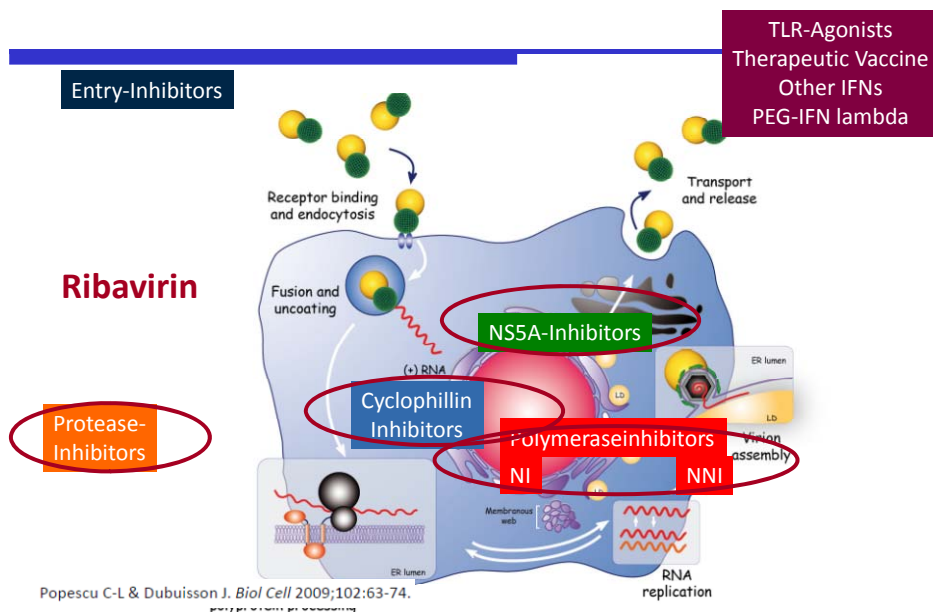
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

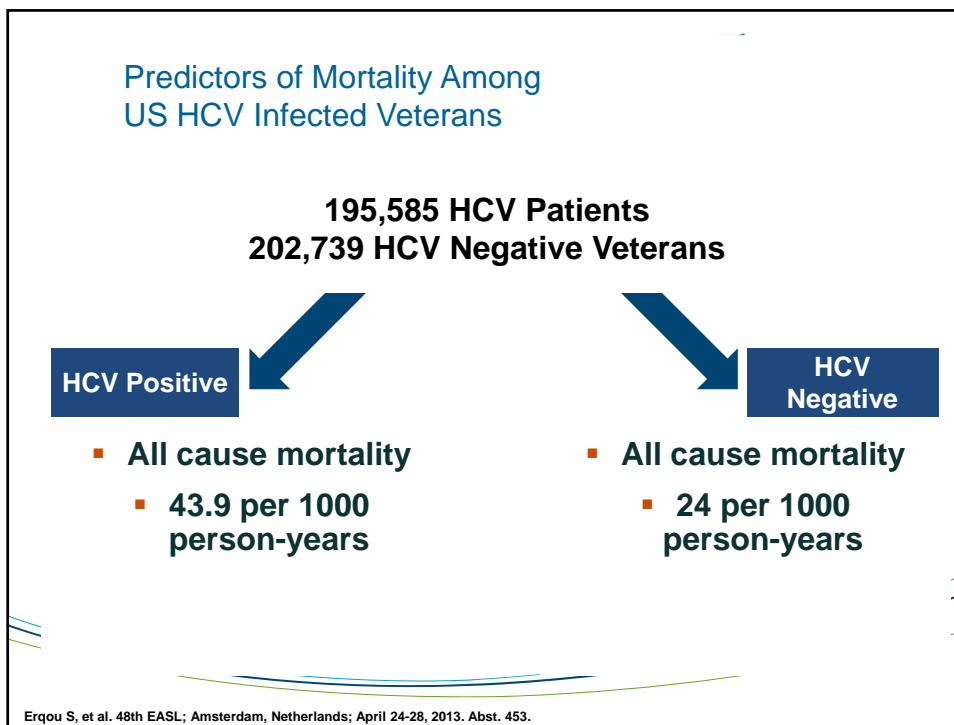
S. Vella, L. Kondili

10 luglio 2014



The new DAAs.....



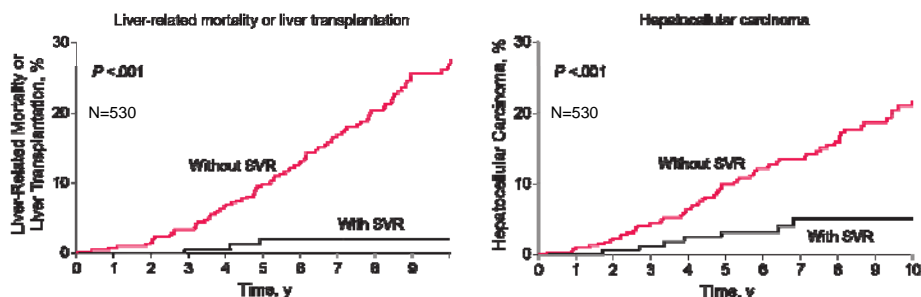


Predictors of Mortality Among US HCV Infected Veterans: Results

Predictor	Hazard ratio (95 % CI)
Decompensated Liver Disease	3.05 (2.97-3.14)
Anemia	2.03 (1.98-2.08)
Cancer	1.72 (1.67-1.77)
Chronic Kidney Disease	1.42 (1.38-1.46)
COPD	1.40 (1.35-1.44)
HCV Treatment	0.43 (0.41-0.46)

Erqou S, et al. 48th EASL; Amsterdam, Netherlands; April 24-28, 2013. Abst. 453.

Sustained Virologic Response is associated with a reduction in liver-related mortality and HCC

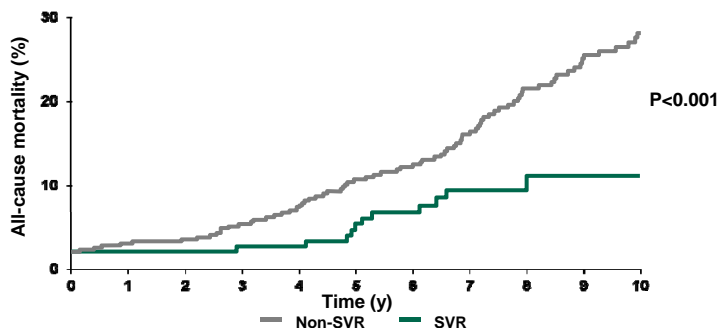


Ten-year cumulative incidence of liver-related mortality or transplantation in HCV patients (n=530) was also calculated in the European/Canadian study within five large tertiary hospitals. All patients had received an interferon-based regimen between 1990 and 2003.

van der Meer AJ, et al. JAMA. 2012; 308(24):2584-2593.

SVR reduces all-cause mortality

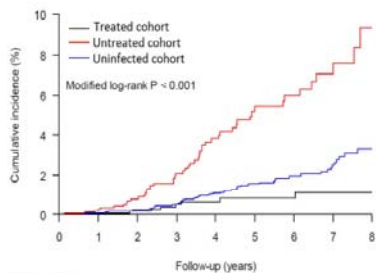
Long-term follow-up study from 5 tertiary care hospitals in Europe and Canada of HCV patients with advanced fibrosis/cirrhosis (n=530) treated with an IFN-based regimen between 1990–2003



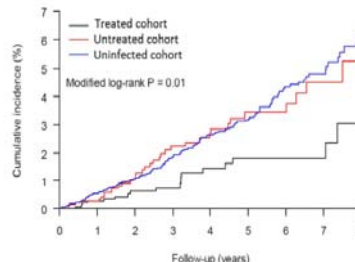
- van der Meer AJ, et al. JAMA 2012;308:2584–93.
- IFN: interferon

Antiviral Treatment for HCV is Associated with Improved Renal and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients

schaemic stroke (3)



Number at risk	
Treated	1411 1400 987 755 586 418 303 168 47
Untreated	1411 1388 962 711 530 362 262 152 43
Uninfected	5644 5591 3928 2980 2322 1624 1194 684 201



Number at risk	
Treated	1411 1397 982 750 579 410 299 164 45
Untreated	1411 1389 961 715 541 367 266 154 47
Uninfected	5644 5566 3899 2944 2283 1602 1161 662 195

New online EASL HCV recommendations



Recommendations

- All treatment-naïve and -experienced patients with compensated disease due to HCV should be considered for therapy (**Recommendation A1**)
- Treatment should be prioritized for patients with significant fibrosis (METAVIR score F3 to F4) (**Recommendation A1**)
- Treatment is justified in patients with moderate fibrosis (METAVIR score F2) (**Recommendation A2**)
- In patients with no or mild disease (METAVIR score F0-F1), the indication for and timing of therapy can be individualized (**Recommendation B1**)
- Patients with decompensated cirrhosis who are on the transplant list should be considered for IFN-free, ideally ribavirin-free therapy (**Recommendation A1**)

EASL recommendations April 2014 <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary.pdf>

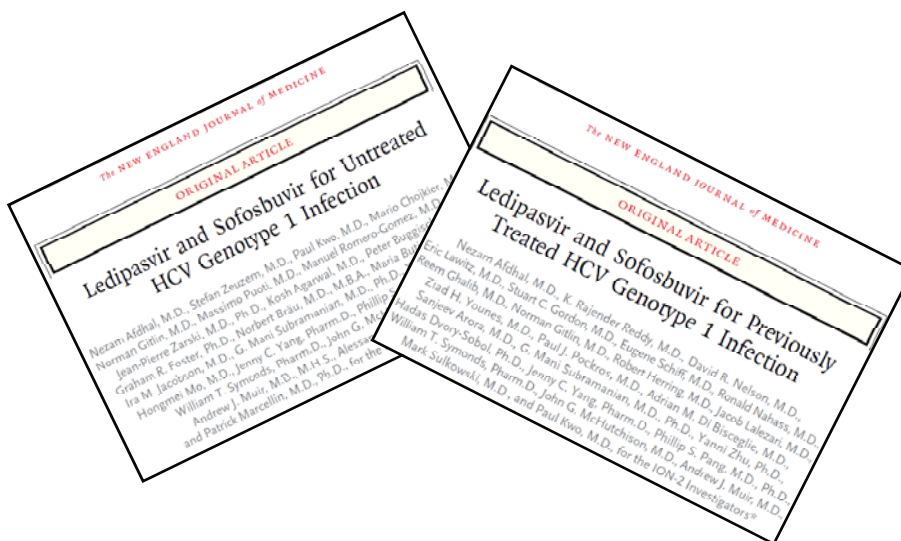
EASL HCV recommendations treatment combination options

SOF + PEG-IFN/RBV	12 weeks
SMV + PEG-IFN/RBV	12 weeks + RGT 12/36
Daclatasvir + PEG-IFN/RBV	12 weeks + RGT 12
SOF + RBV	12–24 weeks
SOF + SMV (± RBV)	12 weeks
SOF + daclatasvir (± RBV)	12–24 weeks

EASL recommendations April 2014 <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary.pdf>

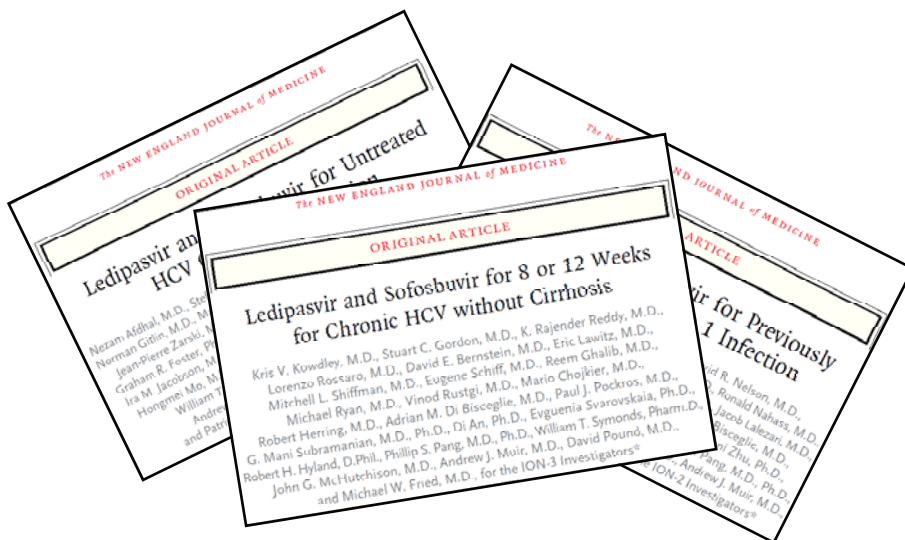
SMV and daclatasvir are investigational agents and not approved for use in HCV by the EMA

The next wave of breaking data is emerging...



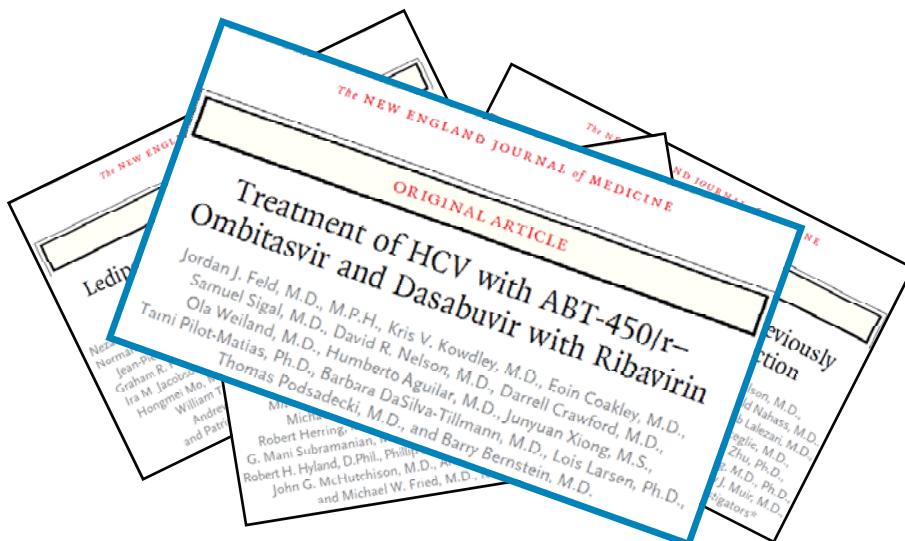
Afdhal N, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402454;
Afdhal N, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1316366.

The next wave of breaking data is emerging...



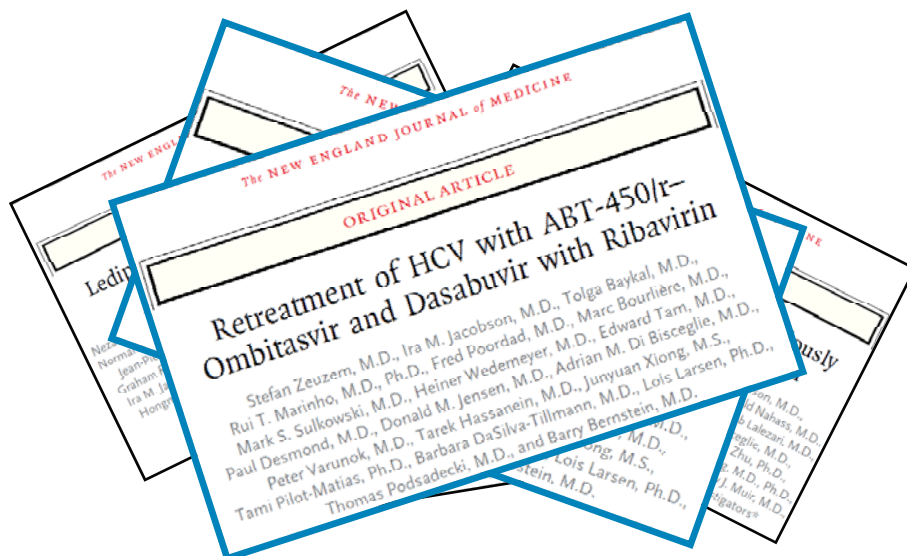
Kowdley K, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402355.

The next wave of breaking data is emerging...



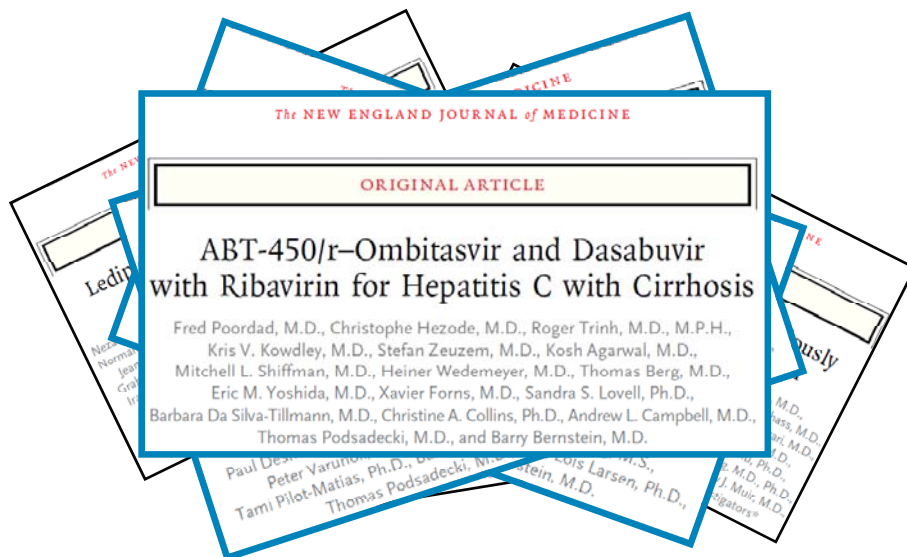
Feld J, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1315722.

The next wave of breaking data is emerging...



Zeuzem S, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1401561.

The next wave of breaking data is emerging...

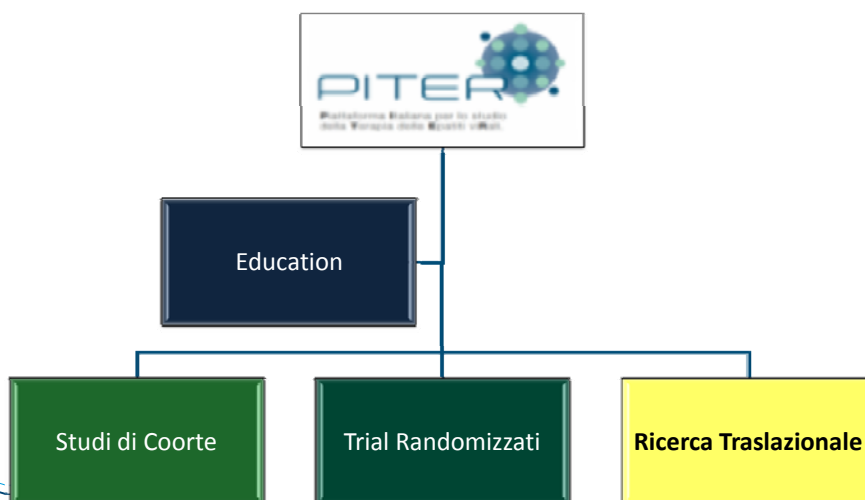


Poordad F, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402869.

IFN-free Treatment Options beyond 2014

Sofosbuvir + ledipasvir \pm GS-9669 or GS-9451	6-12 weeks
ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir (\pm ribavirin)	8?-12 weeks
MK-5172 + MK-8742 (\pm ribavirin)	12 weeks
Other DAA combinations	

PIATTAFORMA PITER vs COORTE PITER HCV



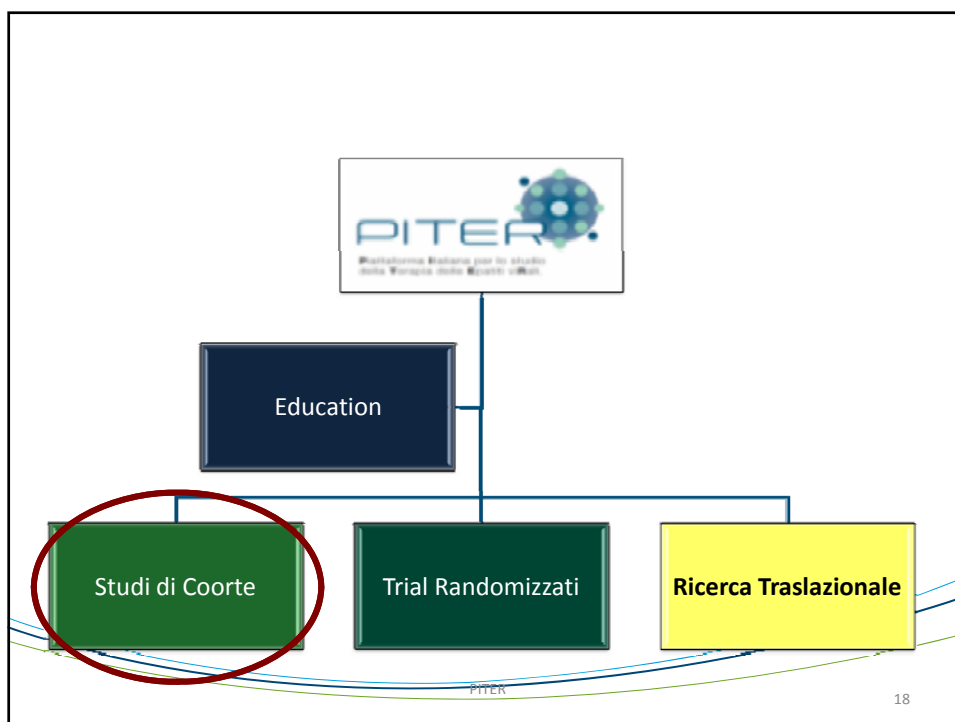
PITER

16

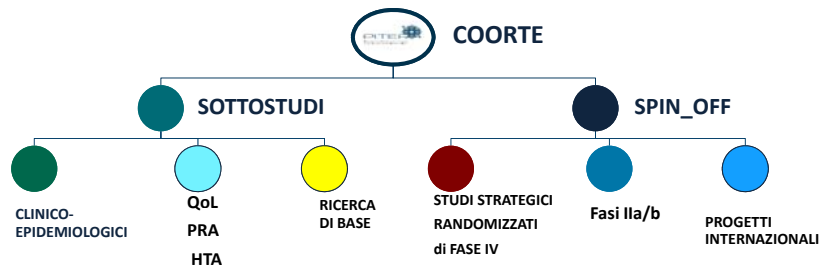


La Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER) è un progetto di ricerca scaturito dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), che si propone di:

- » migliorare la salute delle persone con infezione epatica da virus, attraverso attività di studio e ricerca;
- » accrescere ulteriormente il peso della ricerca italiana sulle epatiti virali, in Europa e nel mondo;
- » monitorizzare l'evoluzione nel tempo delle terapie per l'epatite virale in termini di qualità, appropriatezza, accesso alle cure, esiti di efficacia e tossicità, aspetti farmaco-economici;
- » fornire alle Istituzioni del Paese e alle Regioni gli elementi scientifici per prendere decisioni "informate" di politica sanitaria e utilizzare al meglio le risorse disponibili
- » produrre conoscenze scientifiche per la comunità internazionale sulle ricadute della terapia delle epatiti virali in una situazione di pratica clinica "real life".



Sottostudi e Spin-off



Governance della Piattaforma PITER di PITER-HCV

1. Comitato Esecutivo
2. Comitato Scientifico

Organi di consulenza:

- Comitato dei Garanti / Aspetti Bioetici e Legali
- Advisory Board Internazionale
- Associazioni di pazienti

COMITATO ESECUTIVO	
Alberti	
Andreoni	
Armignacco	
Bruno	
Caraceni	
Carosi	
Colombo	
Craxi	
Gaeta	
Gasbarrini	
Mangia	
Marzoni	
Oleari	
Perno	
Puoti	
Raimondo	
Rumi	
Taliani	
Vella	
Villa	
Zignego	




COMITATO SCIENTIFICO		
Abrignani Sergio	Craxi Antonio	Persico Marcello
Aghemo Alessio	Di Perri Giovanni	Pollicino Teresa
Alberti Alfredo	D'Offizi Giampiero	Pontisso Patrizia
Andreone Pietro	Faggiuoli Stefano	Prati Daniele
Andreoni Massimo	Ferrari Carlo	Puoti Massimo
Angarano Gioacchino	Gaeta Giovanni Battista	Raimondo Giovanni
Angelico Mario	Gardini Ivan	Regazzi Mario
Antonelli Guido	Gasbarrini Antonio	Rizzetto Mario
Armignacco Orlando	Giaquinto Carlo	Ruggeri Matteo
Bonino Ferruccio	Ippolito Giuseppe	Rumi Maria Grazia
Brunetto Maurizia Rossana	Lazzarin Adriano	Sagnelli Evangelista
Bruno Raffaele	Levero Massimo	Scaglione Francesco
Bruno Savino	Mangia Alessandra	Strazzabosco Mario
Cammà Calogero	Marra Fabio	Taliani Gloria
Caporaso Nicola	Marzoni Marco	Toniutto Pierluigi
Caraceni Paolo	Mondelli Mario Umberto	Vella Stefano
Carosi Giampiero	Morisco Filomena	Verucchi Gabriella
Castelli Francesco	Nuti Sabina	Villa Erica
Cicchetti Americo	Oleari Fabrizio	Vullo Vincenzo
Cingolani Antonella	Palù Giorgio	Zignego Anna Linda
Colombo Massimo	Perno Carlo Federico	

La Coorte PITER-HCV

23



Disegno

- Studio di coorte longitudinale
- 100 (+) Centri Clinici Italiani
- 10.000 (+) persone con infezione da HCV
- Follow-up: 5 - 10 anni
- **Popolazione studiata:**
 - **tutti** i pazienti con infezione da HCV che giungano - **consecutivamente** - all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale (definito in base al volume di pazienti/centro)
 - che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento
 - Ipotesi di "allargamento" all'infezione da HBV

24

Obiettivo primario

Valutare la storia naturale e gli *outcome a lungo termine*, su un numero significativo di pazienti con infezione da HCV

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

25

Obiettivi secondari

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

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

26

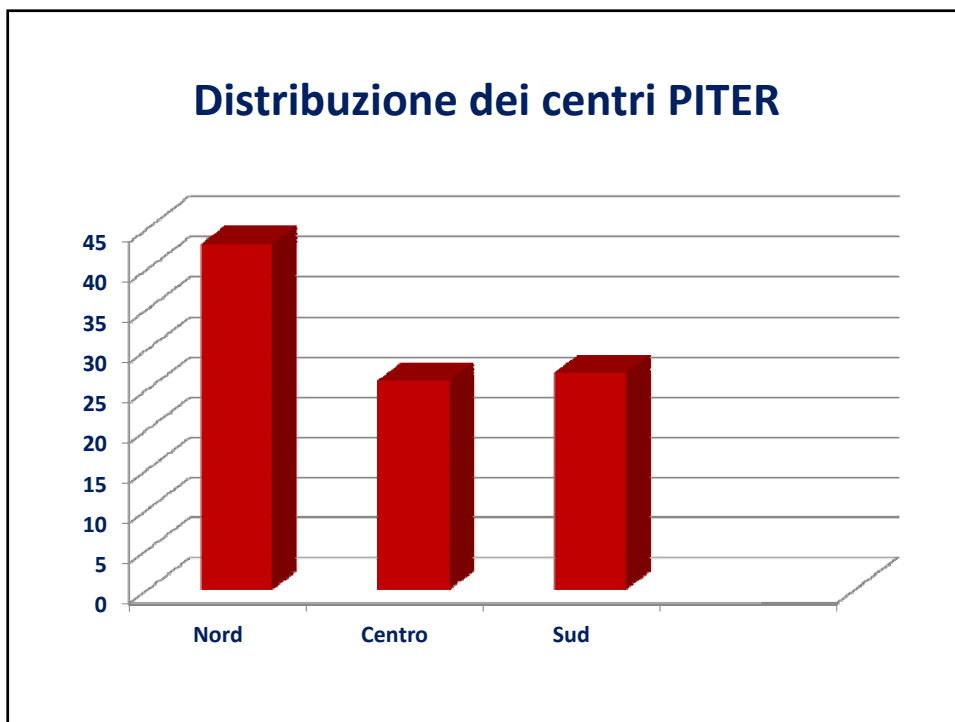
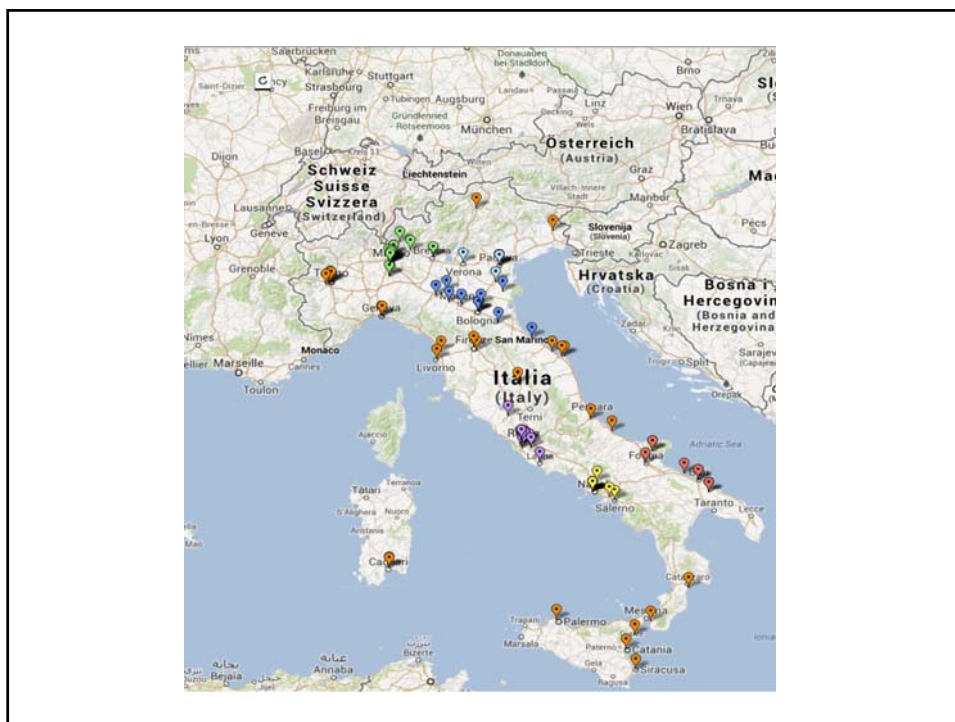
Risultati attesi

- **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'appropriatezza d'uso dei DAA di seconda generazione
 - la durata ottimale delle terapie e l'insorgenza di eventuali resistenze
- la capacità dei nuovi DAAs di modificare la storia naturale della malattia e delle sue complicanze, in particolare cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

Nel medio termine:

- contribuire all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici
- fornire informazioni sull'appropriatezza delle cure C in tutto il territorio
- fornire informazioni sull'impatto dei nuovi trattamenti su morbilità e mortalità.

I nostri Centri Clinici



Visite e CRF

Visite	<ol style="list-style-type: none"> 1. Al momento dell'arruolamento 2. Secondo la pratica clinica del Centro
Compilazione scheda on-line	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arruolamento 2. Follow.up: 6 mesi dopo l'arruolamento e successivamente ogni 6 mesi. Vengono raccolti i dati clinici e laboratoristici relativi alle visite dei 6 mesi precedenti 3. Inizio trattamento antivirale: in tempo reale 4. Eventi intercorrenti di rilievo (eventi avversi gravi, , ospedalizzazione, decesso, ritiro consenso, trapianto, ecc.): in tempo reale
Raccolta campioni	In occasione dei prelievi di routine

J.1

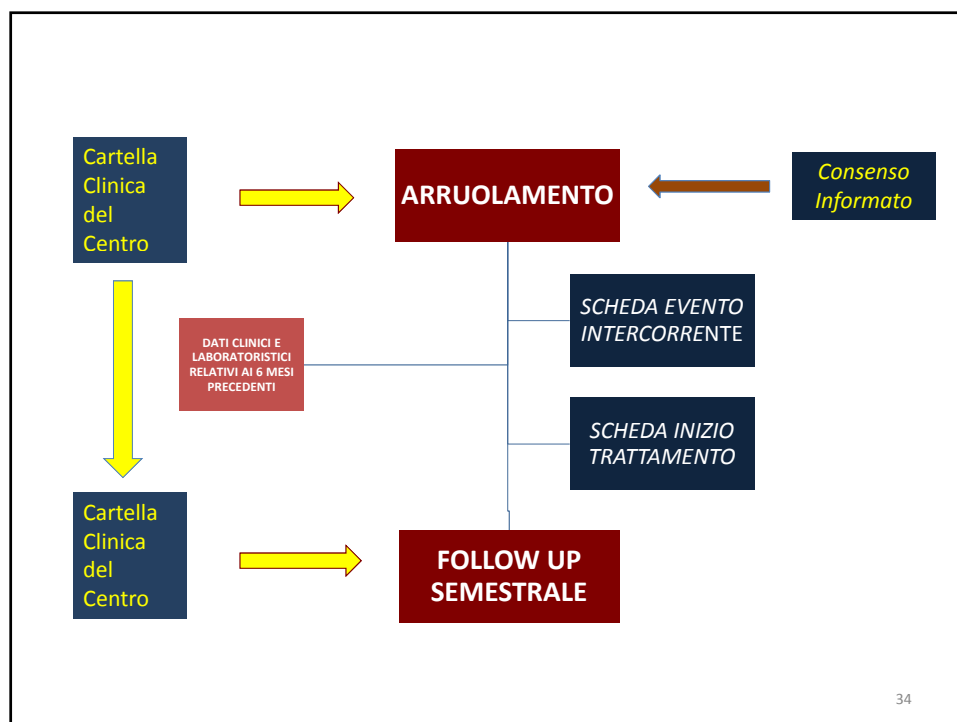
Q. Durata temporale degli arruolamenti: uguale o diversa per i singoli centri ?

Q. Stabilire un numero massimo di pazienti arruolabili per centro ?

32

Come raccogliamo i dati....

33



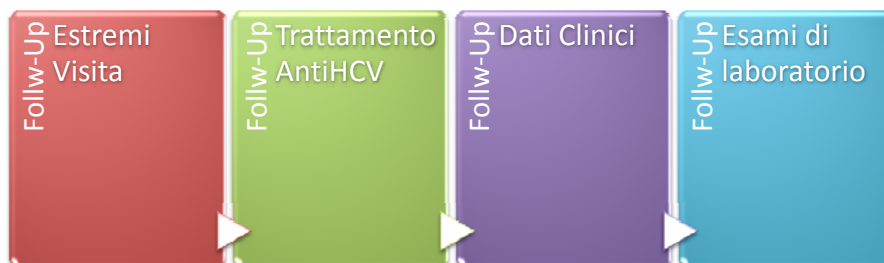
34



Sinossi sezioni scheda: **Arruolamento**



Sinossi sezioni scheda: **Follow-Up/Terapia**



Da dove partire...

www.progettopiter.com

P.I.T.E.R. Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali

PARTNERS

La Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER) è un progetto di ricerca

11 febbraio 2014

AREA RISERVATA

L'accesso a questa area è riservata ai soli possessori di credenziali di accesso

11 febbraio 2014

AREA Gestione CRF

Accesso alla piattaforma gestione delle CRF

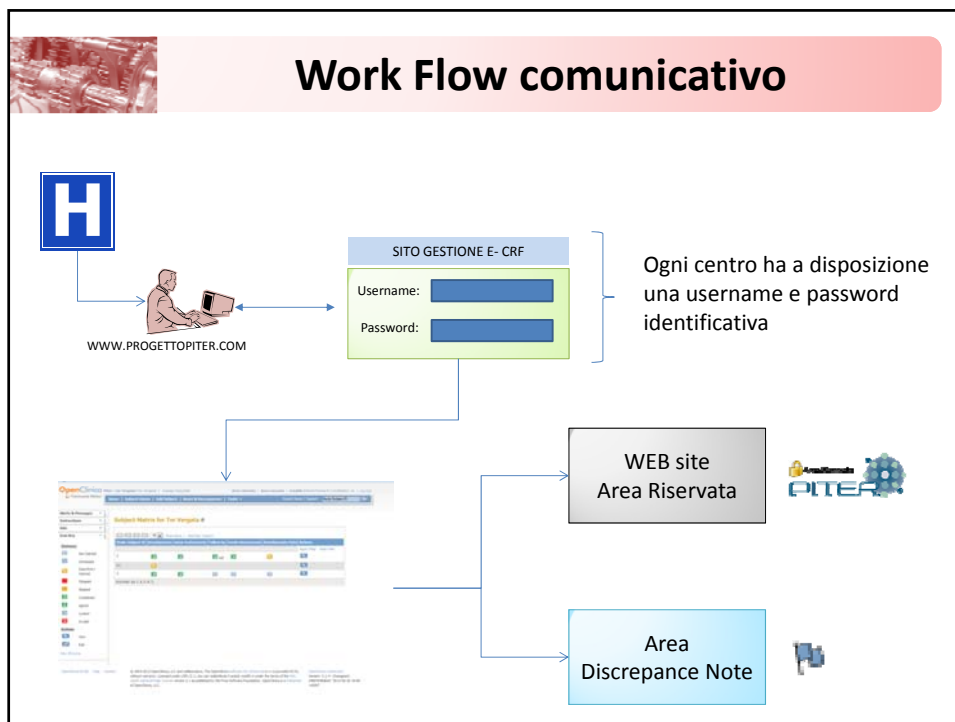
15 ottobre 2013

Clinical Trial Management System

Electronic Data Capture

Groupware & Networking

Community of more than 18.000 members in more than 100 countries. It is utilized for all kinds of clinical protocols, experimental and observational studies.





PITER
Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali.

ARRUOLAMENTI MAGGIO – GIUGNO 2014

Prossime Riaperture degli arruolamenti

Per i centri - circa 40 - che non sono riusciti ad entrare a maggio-giugno 2014

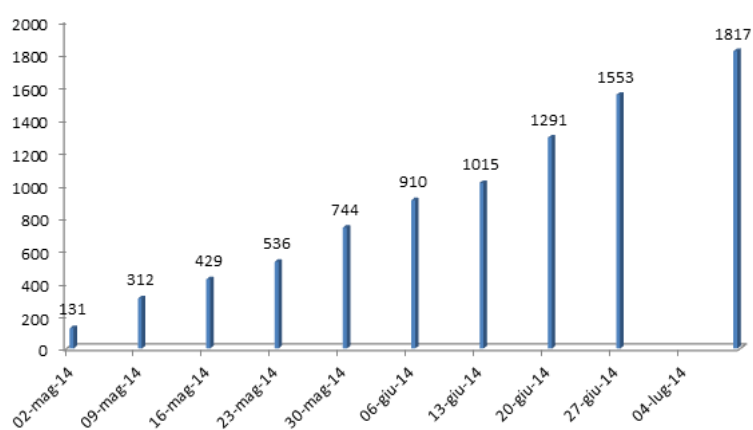
- Ottobre 2014

Per tutti i Centri:

- Maggio 2015
- Ottobre 2015

41

I PRIMISSIMI DATI



I PRIMISSIMI DATI

ETA' media: 69 anni;range 20-80 anni • **Presenza Cirrosi 32%**

Genere:Maschi 55%

Coinfezioni:

HIV 7%; HBV 2%

• Manifestazioni extraepatiche:

• Crioglobulinemia:

- assintomatica 7%

sintomatica 2%

- Gammopatia monoclonale 2%

- Linfomi 2%

• Complicanze cirrosi

- Ascite 17%

- Encefalopatia 10%

- HCC 17%

- Infezioni Batteriche 2%

- Ittero 4%

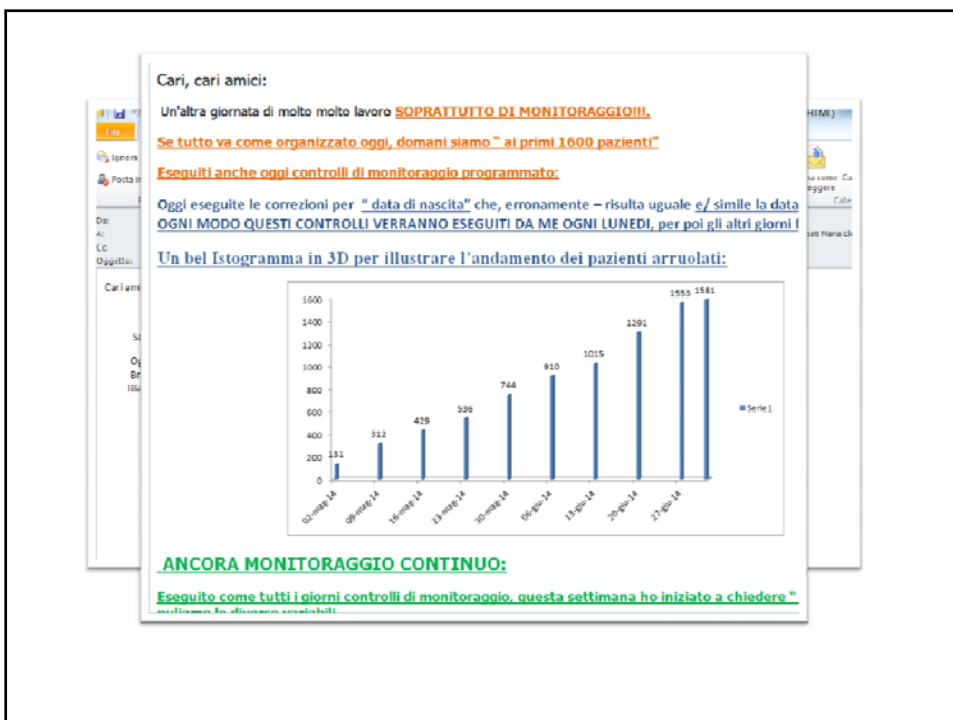
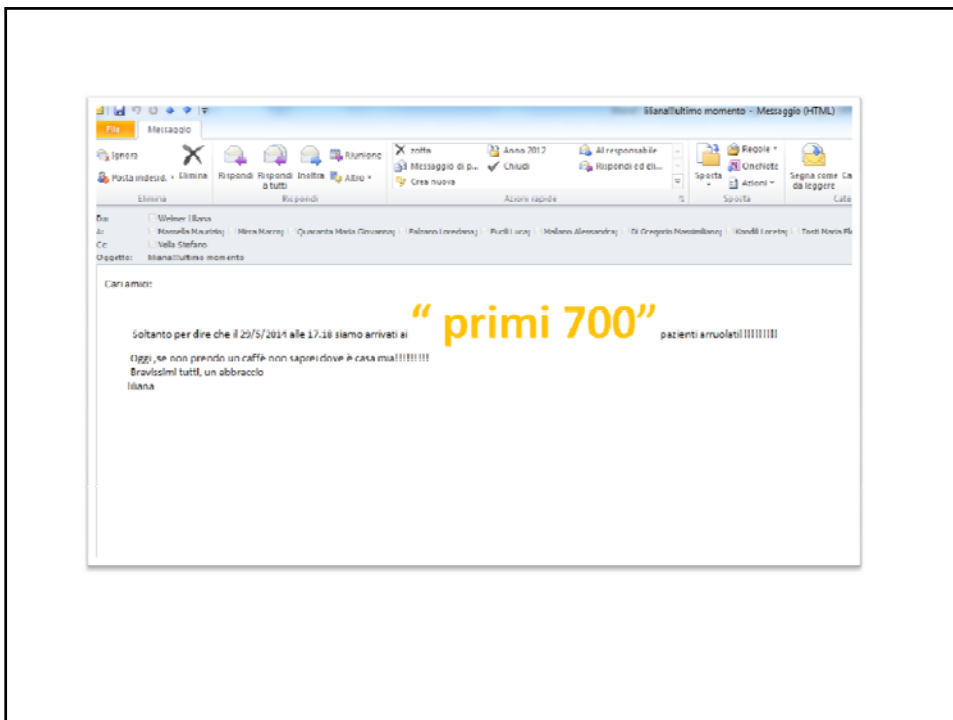
- Sanguinamento varici 7%

- Trombosi VP 3%

43

I PRIMISSIMI DATI

	Comorbidità non epatiche	
	N	%
Autoimmuni/reumatologiche	63	3,7
Cardiovascolare	514	30,3
Diabete	201	11,8
Dislipidemie	79	4,7
Ematologiche	86	5,1
Endocrinopatie	59	3,5
Neurologiche	57	3,4
Osteoarticolari	108	6,4
Psichiatriche	106	6,2
Renali	46	2,7
Tireopatia	116	6,8
Tumori	111	6,5
Altro	265	15,6
Non noto	470	27,7



Message

Da: Webster Libera
 A: Mirella Maurizi; Quaranta Maria Giovanna; Patrizia Lombardi; Pucci Lucia; Malena Alessandra; Di Gregorio Pasqualina; K...
 Oggetto: Mensali record 2700 e continuo i guai

Cari, cari amici:

Un'altra giornata molto complicata, tantissime domande dai centri e pulizia dei dati in corso!!!!

E ABBIAMO, COME PREVISTO, OLTREPASSATO I PRIMI 1700 PAZIENTI E OGGI HO RISOLTO

Tutti i centri si trovano in fase di completamento delle loro visite in funzione della futura "prima descrizione" (quadrato verde). Molte visite "quadrato giallo" sono complete, succede che i centri non hanno raccomandato, tra, tante cose che riguardano la visita perfetta, di cliccare quel quadrato, quella variabile.

Da lunedì insieme a Maurizio verranno raddoppiati i controlli di monitoraggio in base ad una **PIANIFICAZIONE**.
Eseguiti anche oggi altri controlli di monitoraggio e alcune correzioni rimangono aperte perché

Oggi eseguite le correzioni per "data di nascita" che, erroneamente - risulta uguale e/ simile la e **OGNI MODO QUESTI CONTROLLI VERRANNO ESEGUITI DA ME OGNI LUNEDÌ, per poi gli altri giorni**

Un bel Istogramma in 3D per illustrare l'andamento dei pazienti arruolati:

Data	Pazienti Arruolati
2012-01-01	100
2012-02-01	112
2012-03-01	459
2012-04-01	536
2012-05-01	744
2012-06-01	810
2012-07-01	1015
2012-08-01	1261
2012-09-01	1535
2012-10-01	1635
2012-11-01	1700
2012-12-01	1700
2013-01-01	1700
2013-02-01	1700
2013-03-01	1700
2013-04-01	1700
2013-05-01	1700
2013-06-01	1700
2013-07-01	1700
2013-08-01	1700
2013-09-01	1700
2013-10-01	1700
2013-11-01	1700
2013-12-01	1700
2014-01-01	1700
Totale	36761

Message

Da: Webster Libera
 A: Mirella Maurizi; Quaranta Maria Giovanna; Patrizia Lombardi; Pucci Lucia; Malena Alessandra; Di Gregorio Pasqualina; K...
 Oggetto: Mensali record 1803 e continuo i guai

Cari, cari amici:

Un'altra giornata complicata, tantissime domande dai centri e pulizia dei dati in corso!!!!

1803 perché Paolo? come previsto!!!!

Oggi abbiamo continuato a lavorare con Maurizio e abbiamo stabilito una serie di controlli e un **monitoraggio a pacchetti**.

Tutti i centri si trovano in fase di completamento delle loro visite in funzione della futura "prima descrizione" (quadrato verde). Molte visite "quadrato giallo" sono complete, succede che i centri non hanno raccomandato, tra, tante cose che riguardano la visita perfetta, di cliccare quel quadrato, quella variabile.

Da lunedì insieme a Maurizio verranno raddoppiati i controlli di monitoraggio in base ad una **PIANIFICAZIONE**.
Eseguiti anche oggi altri controlli di monitoraggio e alcune correzioni rimangono aperte perché

Oggi eseguite le correzioni per "data di nascita" che, erroneamente - risulta uguale e/ simile la e **VERRANNO ESEGUITI DA ME OGNI LUNEDÌ, per poi gli altri giorni farò dei controlli più intensivi**

Un bel Istogramma in 3D per illustrare l'andamento dei pazienti arruolati:

Data	Pazienti Arruolati
2012-01-01	100
2012-02-01	112
2012-03-01	459
2012-04-01	536
2012-05-01	744
2012-06-01	810
2012-07-01	1015
2012-08-01	1261
2012-09-01	1535
2012-10-01	1635
2012-11-01	1700
2012-12-01	1700
2013-01-01	1700
2013-02-01	1700
2013-03-01	1700
2013-04-01	1700
2013-05-01	1700
2013-06-01	1700
2013-07-01	1700
2013-08-01	1700
2013-09-01	1700
2013-10-01	1700
2013-11-01	1700
2013-12-01	1700
2014-01-01	1803
Totale	36761



RUOLI DEI RICERCATORI ISS NELLO STUDIO DI COORTE PITER	
Coordinamento Generale	Stefano Vella – stefano.vella@iss.it
Coordinamento Clinico	Loreta Kondili – loreta.kondili@iss.it
Epidemiologia e Statistica	Maria Elena Tosti – mariaelena.tosti@iss.it Stefano Rosato - stefano.rosato@iss.it
Gruppo Informatico	Marco Mirra – marco.mirra@iss.it Stefano Lucattini - stefano.lucattini@iss.it Luca Fucili - luca.fucili@iss.it Massimiliano Di Gregorio – massimiliano.digregorio@iss.it
Monitoraggio	Maurizio Massella – maurizio.massella@iss.it Liliana Weimer – liliana.weimer@iss.it
Segreteria Scientifica	Loredana Falzano – loredana.falzano@iss.it Alessandra Mallano – alessandra.mallano@iss.it Maria Giovanna Quaranta – mariagiovanna.quaranta@iss.it
Segreteria Tecnica	Federica Magnani – federica.magnani@iss.it Alessandra Mattei – alessandra-mattei@iss.it Erika Olivieri – erika.olivieri@iss.it
Laboratorio	Claudio Argentini – claudio.argentini@iss.it Domenico Genovese – domenico.genovese@iss.it Stefania Catone – stefania.catone@iss.it