

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine
Clinica di Medicina Interna
Protocollo di studio a carattere multicentrico nazionale

Titolo dello studio

Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naïves con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (Chronic Hepatitis Antiviral Therapy-Vitamin D; studio **CHAT-D**)

Proponente e responsabile scientifico

Dott. Pierluigi Toniutto
Clinica di Medicina Interna
Azienda Ospedaliero-Universitaria
P.zale S.M. della Misericordia 1
33100 Udine

Comitato scientifico

¹Pierluigi Toniutto, ¹Carlo Fabris, ¹Davide Bitetto, ²Giovanna Fattovich, ³Elisa Ceriani, ³Mario Pirisi.

¹Clinica di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

²Gastroenterologia, Università di Verona

³Clinica di Medicina Interna, Università di Novara

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Pierluigi Toniutto
Clinica di Medicina Interna
Azienda Ospedaliero-Universitaria
P.zale S.M. della Misericordia 1
33100 Udine
E-mail pierluigi.toniutto@uniud.it
Tel. cell. 3355620341
Tel uff. 0432-559801-559824

SINOSI DELLO STUDIO

1. Tipo di studio

Studio clinico randomizzato 1:1 in aperto multicentrico nazionale.

2. Titolo dello studio

Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naïves con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (**C**hronic **H**epatitis **A**ntiviral **T**herapy-Vitamin **D**; studio **CHAT-D**)

3. Responsabile dello studio

Dott. Pierluigi Toniutto, Clinica di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria; p.zale S.M. della Misericordia 1; 33100 Udine. Tel: 0432-559801, Fax: 0432-559490 E-mail: pierluigi.toniutto@uniud.it

4. Trattamenti impiegati

Trattamento A. Interferone peghilato a-2a (Pegasys, Roche) o Interferone peghilato a-2b (Peg-Intron, Merk Sharp and Dome) in associazione con Ribavirina (Copegus, Roche; Rebetol, Merk Sharp and Dome).

Formulazione Interferoni peghilati: Pegasys: fiala liofilizzata da 180 mg; Peg-Intron: penna monouso contenente fiala liofilizzata da 80 a 120 µg.

Via di somministrazione: sottocutanea.

Formulazione ribavirina: compresse 200 mg.

Via di somministrazione: orale.

Trattamento B. Interferone peghilato a-2a (Pegasys, Roche) o Interferone peghilato a-2b (Peg-Intron, Merk Sharp and Dome) in associazione con Ribavirina (Copegus, Roche; Rebetol, Merk Sharp and Dome) e Colecalciferolo (Dibase, Abiogen Pharma).

Formulazione Interferoni peghilati: Pegasys: fiala liofilizzata da 180 mg; Peg-Intron: penna monouso contenente fiala liofilizzata da 80 a 120 mg.

Via di somministrazione: sottocutanea.

Formulazione ribavirina: compresse 200 mg.

Via di somministrazione: orale.

Formulazione Dibase: gocce 10 ml 10000 UI/ml

Vie di somministrazione: orale.

5. Obiettivo principale

Valutare se la somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina (trattamento B) rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina (trattamento A) è in grado di migliorare i tassi di risposta virologica sostenuta in pazienti naïves con epatite cronica HCV relata di genotipo 1.

6. Modalità di randomizzazione

La randomizzazione avverrà in proporzione 1:1 e verrà effettuata in maniera centralizzata dal centro proponente lo studio. Verrà utilizzata una tavola di randomizzazione e ai singoli centri partecipanti allo studio verrà comunicato di volta in volta l'assegnazione di ogni singolo paziente ad uno dei due bracci di trattamento previsti.

7. Schedule di trattamento

Trattamento A: la terapia standard attuale per l'epatite cronica HCV relata sostenuta dal genotipo 1, che prevede la somministrazione di Pegasys 180 µg o Peg-Intron 1.5 µg/Kg peso corporeo/settimana per via sottocutanea in associazione a RBV, somministrata giornalmente per via orale al dosaggio di 1000 mg se peso corporeo <75 Kg o 1200 mg se peso corporeo ≥75 Kg, per 48 settimane.

Trattamento B: Colecalciferolo somministrato per os in un'unica dose settimanale al dosaggio di 20.000 UI (80 gtt su un pezzo di pane) nei 30 giorni che precedono l'inizio della terapia antivirale, seguiti dalla somministrazione di Colecalciferolo per os al dosaggio di 20.000 UI in un'unica dose settimanale (80 gtt su un pezzo di pane) in combinazione con Pegasys 180 µg o Peg-Intron 1.5 µg/Kg peso corporeo/settimana per via sottocutanea in associazione a RBV, somministrata per via orale giornalmente al dosaggio di 1000 mg se peso corporeo <75 Kg o 1200 mg se peso corporeo ≥75 Kg, per 48 settimane.

8. Pazienti

Verranno inclusi nello studio 300 pazienti (150 nel braccio di trattamento A e 150 nel braccio di trattamento B), tutti naïves a precedenti terapie antivirali, d'ambo i sessi, di età compresa

tra 18 e 65 anni, con diagnosi di epatite cronica HCV relata di genotipo 1. Vedi schema riassuntivo dello studio nella figura 1.

9. Durata prevista della fase di inclusione

Riteniamo che la fase di inclusione dei pazienti richiederà 18 mesi.

10. Durata prevista dello studio

La durata prevista dello studio è di 36 mesi.

Introduzione

L'infezione cronica del virus dell'epatite C (HCV) è una patologia che colpisce circa 170 milioni di persone nel mondo ed è la prima causa di malattia epatica cronica¹. In Italia si stima che circa il 3% della popolazione (più di 1.5 milioni di persone, più della metà con età >50 anni) sia affetto da infezione cronica da HCV, la quale è risultata essere la causa più frequente dello sviluppo della cirrosi epatica e dell'epatocarcinoma (HCC)²; l'infezione da HCV è inoltre la principale indicazione in Italia per il trapianto di fegato³.

La attuale terapia della epatite cronica HCV relata è basata sulla combinazione di due farmaci: l'interferone peghilato (PEG-IFN) α -2a o α -2b, somministrato per via sottocutanea una volta la settimana, e la ribavirina (RBV), somministrata per os giornalmente, per una durata rispettivamente di 24 settimane per i genotipi 2-3 o di 48 settimane per i genotipi 1-4. Il PEG-IFN α -2a viene somministrato alla dose unica di 180 μ g indipendentemente dal peso corporeo mentre il PEG-IFN α -2b viene somministrato alla dose di 1.5 μ g/Kg di peso corporeo⁴. Il dosaggio della RBV è legato al peso corporeo e al genotipo virale di HCV. Nei trials registrativi della terapia della epatite da HCV sostenuta dal genotipo 1 che hanno utilizzato il PEG-IFN α -2a il dosaggio della RBV è stato di 1000 mg al giorno in pazienti con peso corporeo <75 Kg e di 1200 mg/die in pazienti con peso corporeo \geq 75Kg⁵ mentre nei trials che hanno utilizzato il PEG-IFN α -2b la RBV è stata utilizzata al dosaggio di 800 mg/die nei pazienti con peso corporeo <65 Kg, al dosaggio di 1000 mg/die nei pazienti con peso corporeo \geq 65 Kg e <75 Kg e al dosaggio di 1200 mg/die nei pazienti con peso corporeo \geq 75 Kg⁶. Con questo schema terapeutico è possibile ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) definita come assenza di HCV-RNA nel siero, analizzata con tecnica ultrasensibile, 6 mesi dopo la fine della terapia antivirale, in circa il 50% dei pazienti infetti da HCV di genotipo 1 e 4 e in una percentuale variabile tra il 70% e 85% dei pazienti infetti con genotipi 2 e 3⁵⁻⁷. I pazienti che ottengono una SVR riducono il rischio di sviluppare una malattia sintomatica del fegato allo stesso livello di quello riscontrato nella popolazione generale e riducono drasticamente il rischio di sviluppo di HCC nel lungo periodo⁸.

Fattori che influenzano la risposta alla terapia. Esistono fattori virali e fattori legati all'ospite che sono in grado di influenzare in maniera indipendente l'ottenimento della SVR.

Tra i fattori virali, il genotipo non-1 di HCV e una bassa (<400000 UI/ml) carica virale al baseline sono associati ad una significativa maggiore probabilità di ottenere una SVR⁹. Infatti, a fronte di una probabilità di ottenere una SVR variabile dal 70% al 85% in pazienti con genotipo 2 o 3, nei pazienti con genotipo 1 la probabilità di ottenere una SVR è di circa il 50%. Nei pazienti con malattia da HCV di genotipo 1 inoltre, la probabilità di ottenere una SVR varia anche a seconda

della risposta in corso di trattamento: il raggiungimento di una viremia plasmatica negativa alla 4^a settimana di terapia, definita risposta virologica rapida (RVR), è un fattore predittivo positivo per l'ottenimento di SVR fino a quasi il 90% dei soggetti. Al contrario, non raggiungere una caduta della viremia di HCV almeno >2 log rispetto al basale alla 12^a settimana, definita come risposta virologica precoce (EVR) o non raggiungere la negatività della viremia alla 24^a settimana di trattamento rappresenta un fattore predittivo negativo per l'ottenimento di una SVR, la quale sarà raggiunta in una percentuale < 2%, motivo per cui la terapia si considera fallita¹⁰. Ulteriori fattori virali associati ad una ridotta probabilità di sviluppare SVR sono rappresentati dalla co-infezione con HBV e/o HIV¹¹.

Tra i fattori in grado di influenzare negativamente la percentuale di ottenimento della SVR legati all'ospite, la maggior parte non risulta modificabile come l'età, il sesso, l'etnia e il grado di fibrosi epatica¹⁰. A differenza di questi fattori non modificabili, l'insulino-resistenza, associata ad una drammatica riduzione della percentuale di SVR, risulta un fattore modificabile e recenti studi hanno dimostrato che una sua riduzione prima dell'inizio della terapia antivirale si è associata ad un miglioramento significativo dei tassi di SVR¹².

Nell'ultimo anno, 2 nuovi importanti predittori dello sviluppo di SVR nei pazienti con epatite cronica HCV relata trattati con la combinazione di PEG-IFN e RBV sono emersi: il polimorfismo genetico rs12979860 C/T adiacente al gene Interleukina 28-B (IL-28B) e la concentrazione sierica di 25-(OH)vitamina D.

Il polimorfismo genetico adiacente al gene della IL-28B è stato identificato utilizzando lo strumento del "genome wide association study". Alcuni polimorfismi genetici adiacenti al gene della IL-28B, localizzato sul cromosoma 19 e codificante per l'interferone λ -3, sono risultati infatti essere dei potentissimi predittori di SVR in popolazioni di etnia diversa affette da epatite cronica HCV relata¹³⁻¹⁵. Tra i polimorfismi genetici della IL-28B, rs1298760 C/T è risultato essere maggiormente predittivo di SVR nella popolazione europea. Tra i pazienti infetti con HCV di genotipo 1, la SVR è stata raggiunta nel 60%-80% dei pazienti portatori dell'omozigosi C/C, mentre solo il 15%-30% dei pazienti portatori dell'allele T/* ha ottenuto una SVR¹³.

Mentre il polimorfismo rs12979860 C/T rappresenta una variabile non modificabile, la concentrazione sierica di 25-(OH) vitamina D, al contrario del precedente, può essere facilmente modificabile con la supplementazione orale. La forma attivata della vitamina D, 1-25-diidrossivitamina D, è essenziale per l'omeostasi nel metabolismo del calcio e dell'osso. La doppia idrossilazione della vitamina D avviene nel fegato e nel rene, coinvolgendo diverse forme di citocromo P450 e viene regolata dall'azione del paratormone¹⁶.

Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato che un modesto deficit di 25-(OH) vitamina D, ancora non sufficiente per causare malattia sintomatica dell'osso o dei muscoli, è associato ad un aumentato rischio di mortalità e a diverse comuni patologie come ad esempio la malattia cardiovascolare, il diabete mellito, l'insulino resistenza, le neoplasie del grosso intestino e della mammella e la sclerosi multipla¹⁶.

Una consensus di esperti ha stabilito che la condizione ottimale per un individuo sano sia rappresentata dall'aver una concentrazione sierica di 25-(OH)D >75 nmol/l (30 µg/l)¹⁷.

Le persone con cute pigmentata sono a maggior rischio di sviluppare un deficit di 25-(OH)D, così come gli anziani, le persone obese, coloro che hanno una malattia da malassorbimento, un intestino corto, una malattia avanzata di rene o di fegato, o coloro che assumono farmaci anticonvulsivanti, rifampicina, o farmaci antiretrovirali ad alta attività¹⁶.

Evidenze sperimentali inoltre suggeriscono come la vitamina D sia in grado di influenzare la risposta infiammatoria e la fibrogenesi attraverso l'interazione con il suo recettore nucleare¹⁸.

Basandosi sui lavori che dimostravano l'importante ruolo di immunomodulatore e l'effetto antiproliferativo della vitamina D, Petta et al.¹⁹ hanno evidenziato che in pazienti con epatite cronica HCV di genotipo 1 sottoposti a terapia antivirale con PEG-interferone α -2a/2b e ribavirina, la concentrazione sierica di 25-(OH) vitamina D era un predittore positivo indipendente della eliminazione del virus oltre che di evoluzione fibrotica della malattia. L'importanza del livello sierico pre-terapia di vitamina D come predittore indipendente di SVR, rafforzato dall'associazione con l'assetto C/T del polimorfismo associato alla IL28B, è stata confermata con un'analisi retrospettiva su una coorte di pazienti provenienti dai 3 centri promotori il presente studio²⁰.

Infine, Abu-Mouch e altri hanno dimostrato, in un piccolo gruppo di pazienti palestinesi, che la terapia di combinazione con PEG-IFN α -2b e RBV, associata alla supplementazione orale di 25-(OH) vitamina D migliora drasticamente le percentuali di risposta (RVR e SVR) in pazienti con epatite cronica HCV relata di genotipo 1.

Nuovi farmaci a bersaglio molecolare (STAT-C) sono in procinto di essere approvati per l'uso nella pratica clinica, non in sostituzione ma in aggiunta all'attuale schema terapeutico basato sulla associazione di PEG-IFN e RBV: gli studi di fase II e III sembrano dimostrarne la buona efficacia nei pazienti affetti da genotipo 1, a fronte però di un incremento dei costi e dello sviluppo di nuovi effetti collaterali²¹.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo primario del presente studio è quello di verificare se la somministrazione orale di colecalciferolo in associazione alla terapia antivirale con PEG-IFN e RBV, sia in grado di

determinare un tasso significativamente più elevato di SVR rispetto a quanto ottenibile con la sola terapia di combinazione con PEG-IFN e RBV, in pazienti naïves con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. L'obiettivo secondario dello studio è quello di valutare la cinetica virale in corso di trattamento antivirale, valutando la RVR e la EVR nei due bracci di trattamento.

Metodi: studio randomizzato, prospettico, multicentrico nazionale italiano.

Selezione dei pazienti: i pazienti verranno arruolati nello studio, sulla base dei seguenti criteri di inclusione e di esclusione:

Criteri di inclusione: tutti i pazienti con epatite cronica HCV relata di genotipo 1 e naïves alla terapia antivirale, di età compresa tra 18 e 70 anni, nei quali secondo quanto previsto dalle linee guida nazionali²² ed internazionali²³ vi sia indicazione a proporre la terapia con PEG-IFN e RBV. L'arruolamento avverrà dopo aver verificato l'assenza dei criteri di esclusione sotto riportati e previa raccolta di un consenso scritto ed informato (allegato A), oltre che di un consenso per il trattamento dei dati personali (allegato D).

Criteri di esclusione: non verranno inclusi i pazienti in caso di:

- a. Diagnosi certa di epatocarcinoma
- b. Infezione batterica o virale diversa dall'epatite HCV accertata in atto
- c. Insufficienza cardiaca o respiratoria clinicamente significativa
- d. Arteriopatia periferica clinicamente significativa
- e. Precedenti di cardiopatia ischemica o alterazioni ischemiche significative dell'ECG
- f. Leuco-piastrinopenia significative (conta assoluta dei neutrofilo <2500 elementi/mm³ e piastrine <65.000 /mm³)
- g. Anemia con livelli di emoglobina plasmatica <11 gr/dl negli uomini e <10 gr/dl nelle donne
- h. Patologie psichiatriche maggiori
- i. Malattie autoimmuni sistemiche accertate e in terapia con farmaci immunosoppressori
- j. Gravidanza o allattamento in corso

Tipologie di trattamento: i pazienti verranno randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere due possibili strategie di trattamento:

Trattamento A: la terapia standard attuale per l'epatite cronica HCV relata sostenuta dal genotipo 1, che prevede la somministrazione di Pegasys 180 µg o Peg-Intron 1.5 µg/Kg peso corporeo/settimana per via sottocutanea in associazione a RBV, somministrata giornalmente per via

orale al dosaggio di 1000 mg se peso corporeo <75 Kg o 1200 mg se peso corporeo \geq 75 Kg, per 48 settimane.

Trattamento B: Colecalciferolo somministrato per os in un'unica dose settimanale al dosaggio di 20.000 UI (80 gtt su un pezzo di pane) nei 30 giorni che precedono l'inizio della terapia antivirale, seguiti dalla somministrazione di Colecalciferolo per os al dosaggio di 20.000 UI in un'unica dose settimanale (80 gtt su un pezzo di pane) in combinazione con Pegasys 180 μ g o Peg-Intron 1.5 μ g/Kg peso corporeo/settimana per via sottocutanea in associazione a RBV, somministrata per via orale giornalmente al dosaggio di 1000 mg se peso corporeo <75 Kg o 1200 mg se peso corporeo \geq 75 Kg, per 48 settimane.

Modalità di randomizzazione: la randomizzazione alla tipologia di trattamento da adottare (trattamento A o trattamento B) avverrà in proporzione 1:1 e verrà effettuata in maniera centralizzata dal centro proponente lo studio. Verrà utilizzata una lista di randomizzazione e ai singoli centri partecipanti allo studio verrà comunicato di volta in volta l'assegnazione di ogni singolo paziente ad uno dei due bracci di trattamento previsti.

La durata della terapia sarà di 48 settimane con un periodo successivo di 24 settimane di follow-up per verificare l'ottenimento della SVR.

Calcolo del campione: L' "end-point" primario dello studio è la valutazione del tasso di SVR nei due gruppi di trattamento. Basandosi sui risultati delle casistiche più numerose sino ad oggi pubblicate è possibile ipotizzare una differenza di SVR nei due gruppi di trattamento del 17% (48% di SVR nel gruppo di trattamento A e 65% nel gruppo di trattamento B. Considerando un errore β di 0,20 ed un errore α del 5%, ritenendo plausibile un tasso di drop-out del 10%, si richiedono 150 pazienti per gruppo.

Criteri per la sospensione del trattamento: I pazienti potranno ritirarsi dalla studio in qualsiasi momento. Il trattamento stabilito sulla base della randomizzazione verrà sospeso sulla base dei seguenti criteri:

1. Conta dei neutrofili \leq 500 mm^3 nonostante la somministrazione di G-CSF
2. Conta delle piastrine \leq 25.000 mm^3
3. Anemia con valori di Hb \leq 8.5 gr/dl, nonostante il possibile uso di Eritropoietina
4. Comparsa di reazioni avverse severe attribuibili alla terapia

Ai pazienti che dovranno interrompere il trattamento verrà assicurato il monitoraggio clinico e biomorale previsto dal protocollo di studio e verranno assicurate le terapie ritenute di volta in volta opportune.

Gravidanza

Lo studio comprenderà sia uomini che donne. In caso di gravidanza, potrebbe sussistere il rischio di aborto spontaneo, difetti alla nascita o altre condizioni cliniche impreviste. Durante il trattamento con ribavirina e durante il periodo di follow up di questo studio per la durata specificata nell'indicazione approvata localmente per la ribavirina, tutti i pazienti nei gruppi A e B devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace a propria scelta [esempi: metodo anticoncezionale di barriera (profilattici, diaframma), orale, iniettabile o dispositivo intrauterino] o astenersi dall'attività sessuale. Tuttavia, nessun metodo anticoncezionale elimina completamente il rischio di gravidanza.

Rischi ed effetti collaterali

In corso di trattamento con Peg-interferon e ribavirina potrebbero manifestarsi effetti collaterali che sono attesi con maggiore o minore frequenza. Ad ogni visita verrà indagata la presenza o meno di tali effetti, attraverso l'esecuzione di esami del sangue, di un'intervista clinica e di una visita medica. Si potrebbe rendere necessaria l'interruzione o la riduzione della posologia dei farmaci in studio per controllare o risolvere gli effetti collaterali se il medico responsabile ritiene che siano causati dai farmaci assunti.

Gli effetti collaterali possibili più comuni del trattamento di associazione con Peg-interferone e ribavirina comprendono: sintomi similinfluenzali quali febbre, brividi, dolori muscolari, debolezza, dolore articolare e mal di testa, estremo affaticamento (stanchezza), disturbi di stomaco (compresi eventi correlati quali nausea, vomito, cambiamenti del gusto e diarrea), problemi di zucchero nel sangue che possono portare al diabete, reazioni cutanee quali eruzioni, pelle secca, prurito, rossore e gonfiore nel punto dell'iniezione, perdita temporanea dei capelli, diminuzione dell'appetito, perdita di peso, tosse, capogiro, disturbi del sonno.

Altri possibili effetti collaterali comprendono: dolore alla schiena, laringite, mal di gola. In alcuni pazienti si è osservato un aumento dei valori di funzionalità epatica, perdita di concentrazione, confusione.

Raramente sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali: svenimento, palpitazioni (battito cardiaco rapido e/o irregolare) e disturbi del cuore o dei reni.

Esistono numerosi effetti collaterali seri possibili con il trattamento di associazione con Peg-Interferone e ribavirina, come rischi per la gravidanza e il feto (vedi paragrafo relativo), problemi di salute mentale, tra cui irritabilità, depressione, ansia, comportamento aggressivo, comportamento suicida (compresi pensieri e tentativi di suicidio), pensieri omicidi e problemi di dipendenza o sovradosaggio del farmaco. Problemi del sangue, tra cui riduzione dei valori di varie cellule del sangue (globuli bianchi, piastrine e globuli rossi), che possono portare a un aumento del rischio di infezioni, sanguinamento e/o problemi di cuore o circolatori potenzialmente letali; una riduzione rapida della quantità di globuli rossi può essere raramente associata ad affanno e sintomi cardiaci; infezioni talvolta letali; problemi ai polmoni, compresi problemi di respirazione e polmonite. Problemi agli occhi, tra cui vista sfuocata o perdita della vista. Degenerazione della macula (un disturbo che colpisce la macula, ossia la parte centrale della retina dell'occhio, e causa una perdita del dettaglio visivo e possibile perdita della vista centrale). Problemi autoimmuni, in cui il sistema immunitario attacca se stesso, tra cui psoriasi e problemi della tiroide. Problemi al cuore, tra cui dolore toracico e, raramente, attacco cardiaco. Sviluppo di un'eruzione insolita (detta anche sindrome di Stevens-Johnson) che potrebbe diventare grave o anche potenzialmente letale.

La maggior parte degli effetti collaterali (con la possibile eccezione dell'alterazione della funzionalità della tiroide che potrebbe richiedere un trattamento medico cronico) si risolve in genere interrompendo il trattamento con il farmaco dello studio.

Trattamenti concomitanti:

Trattamenti consentiti durante la terapia:

1. I trattamenti farmacologici che le esigenze cliniche impongono, compresi quelli che abitualmente il paziente assume per eventuali comorbidità acute o croniche. In caso di assunzione precedente di vitamina D3 questa verrà sospesa prima di 30 giorni dall'inizio della terapia, e riavviata con le modalità previste alla fine della terapia antivirale.
2. Farmaci antidepressivi, ansiolitici. Eritropietina, G-CSF.
3. Sangue e/o derivati ematici in caso di anemizzazione clinicamente significativa o disordini emocoagulativi.

Durata dell'arruolamento:

La durata dell'arruolamento sarà per ciascun centro di 18 mesi, a partire dalla data di approvazione del protocollo da parte del Comitato etico locale.

Descrizione del trattamento:

Gruppo randomizzato a PEG-IFN + RBV (gruppo A)

Essendo disponibili due tipi di interferone peghilato (Pegasys e Peg-Intron), i quali non hanno dimostrato significative differenze in termini di ottenimento di una SVR nello studio più ampio che li ha confrontati²⁴, ad ogni singolo centro partecipante verrà lasciata libera la scelta del tipo di interferone peghilato da utilizzare. L'interferone peghilato α -2a (Pegasys, Roche) verrà somministrato una volta alla settimana per via sottocutanea, alla dose fissa di 180 ug. L'interferone peghilato α -2b (PEG-Intron, Merck Sharp and Dohme) verrà somministrato una volta la settimana per via sottocutanea al dosaggio di 1.5 ug/Kg di peso corporeo. Ad ognuno dei due tipi di interferone peghilato verrà associata la somministrazione giornaliera orale di RBV al dosaggio di 1000 mg se il paziente avrà un peso corporeo ≤ 75 Kg o 1200 mg in presenza di un peso corporeo > 75 Kg. La durata del trattamento prevista è di 48 settimane. Ai pazienti che dovranno interrompere il trattamento verrà assicurato il monitoraggio clinico e bioumorale previsto dal protocollo di studio e verranno assicurate le terapie ritenute di volta in volta opportune.

Gruppo randomizzato a Colecalciferolo (vitamina D3) + PEG-IFN + RBV (gruppo B)

La tipologia di scelta del tipo di interferone peghilato, la sua somministrazione e la posologia e somministrazione di RBV sono analoghi a quanto evidenziato nel trattamento del gruppo A. In questo gruppo, oltre a interferone peghilato e RBV, viene somministrata per via orale la vitamina D3 (Dibase; Abiogen Pharma) al dosaggio di 20.000 UI/settimana in una unica somministrazione (80 gtt su un pezzo di pane), iniziando 4 settimane prima dell'inizio della terapia con interferone peghilato e RBV e proseguendola per ulteriori 48 settimane. La durata del trattamento prevista è di 52 settimane. Ai pazienti che dovranno interrompere il trattamento verrà assicurato il monitoraggio clinico e bioumorale previsto dal protocollo di studio e verranno assicurate le terapie ritenute di volta in volta opportune.

Modalità di svolgimento dello studio

- a) **Valutazione pre-trattamento** La valutazione pre-trattamento comprenderà: anamnesi, esame obiettivo, valutazione dei tests routinari di funzione epatica (**proteidemia totale, albuminemia, attività protrombinica**), di danno epatico (**AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata**), di funzione renale (**azotemia, creatininemia ed esame urine**), del metabolismo osseo (**calcemia, fosforemia, PTH, 25 (OH) e 1,25**

(OH)₂ Vitamina D), della autoimmunità organo e non organo specifica (**ANA, AMA, Ac anti LKM, Ac anti Tireoperossidasi, anti Tireoglobulina**), della funzione tiroidea (**TSH, FT4**), del metabolismo lipidico (**colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, amilasi**), del metabolismo del ferro (**transferrina, ferritina, sideremia, saturazione della transferrina**), del metabolismo glucidico (**glicemia a digiuno, insulinemia a digiuno, calcolo del HOMA-IR**), dell'assetto emocromocitometrico (**emocromo con formula leucocitaria**). Verranno valutati i seguenti parametri pertinenti a HCV: **carica virale quantitativa, genotipo virale**. Verrà eseguita valutazione del **genotipo di IL28B** qualora il centro aderente allo studio ne abbia la possibilità e il paziente abbia espresso il consenso all'analisi genetica. Verrà effettuata inoltre una **ecografia addome superiore**.

Verificata l'assenza dei criteri di esclusione previsti dallo studio si procederà alla raccolta del consenso clinico informato e autorizzazione al trattamento dei dati personali in forma scritta. La partecipazione all'analisi genetica di IL28B è facoltativa e la negazione del consenso a tale analisi non esclude il paziente dallo studio.

I pazienti randomizzati al gruppo di trattamento A (PEG-IFN + RBV) dal momento dell'arruolamento avranno un periodo di osservazione di 4 settimane prima di iniziare la terapia antivirale. I pazienti randomizzati nel gruppo di trattamento B (PEG-IFN + RBV + Vitamina D3) dal momento dell'arruolamento inizieranno terapia con Dibase al dosaggio di 20.000 UI alla settimana in una unica somministrazione (il venerdì) per os, per una durata di 4 settimane. Scadute le 4 settimane inizieranno la terapia con PEG-IFN + RBV mantenendo la somministrazione di Dibase alla medesima posologia, per una durata di 48 settimane.

- b) Valutazione in corso di trattamento (gruppo A e B)** Dopo la valutazione pre-trattamento, in entrambi i gruppi di trattamento (A e B) verrà effettuata una seconda valutazione dei seguenti parametri dopo 4 settimane: HCV-RNA quantitativo, calcemia, fosforemia, PTH, creatinina, glicemia, insulinemia, indice HOMA-IR, 25 (OH) e 1,25 (OH)₂ Vitamina D. Ovviamente nel periodo che intercorre tra l'arruolamento e questa determinazione a 4 settimane, solo il gruppo B avrà effettuato la terapia con il solo Dibase, mentre il gruppo A verrà solo osservato. Dalle 4 settimane dopo l'arruolamento entrambi i gruppi effettueranno la terapia antivirale con PEG-IFN e RBV, nel gruppo B in associazione anche alla somministrazione di Dibase. Durante il primo mese di trattamento antivirale verrà valutato con cadenza settimanale l'emocromo con formula leucocitaria e verrà effettuata una visita

clinica, durante la quale verrà valutata la tollerabilità della terapia e la necessità di eventuali modificazioni dei dosaggi dei farmaci. Alla 4^a e 12^a settimana di terapia verrà effettuata un dosaggio sierico di HCV-RNA quantitativo. In caso di calo del HCV-RNA alla 12^a settimana $> 2\log$ rispetto al basale ma con mancata negativizzazione, verrà effettuato un nuovo controllo di HCV-RNA sierico a 24 settimane di terapia. A partire dalla 4^a settimana, ogni 4 settimane sino alla 12^a settimana e poi alle settimane 24^a e 48^a dall'inizio della terapia verrà controllato il valore della creatinina, delle transaminasi, della calcemia, della fosforemia, del PTH e i livelli plasmatici di 25 (OH) e 1,25 (OH)₂ vitamina D. Verrà inoltre controllato il valore dell'emocromo con formula leucocitaria. Ogni 3 mesi per i primi 6 mesi, verrà valutato l'assetto tiroideo e autoimmunitario. Ulteriori visite di controllo saranno stabilite a discrezione del centro sperimentatore. Sei mesi dopo lo stop della terapia antivirale in entrambi i gruppi di trattamento verrà valutato il dosaggio del HCV-RNA sierico per stabilire il raggiungimento o meno dell'end point primario dello studio, rappresentato dalla SVR, oltre a controllo di calcemia, fosforemia, del PTH e i livelli plasmatici di 25 (OH) e 1,25 (OH)₂ vitamina D (allegato B).

c) Valutazione della risposta al trattamento antivirale

La risposta alla terapia verrà identificata in entrambi i gruppi di terapia (A e B) come segue: risposta virologica rapida (RVR) definita come negatività di HCV-RNA sierico alla 4^a settimana di terapia antivirale; risposta virologica precoce completa (cEVR) definita come negatività di HCV-RNA sierico alla 12^a settimana di terapia antivirale; risposta virologica precoce parziale (pEVR) definita come calo del HCV-RNA sierico $>2\log$ rispetto al basale alla 12^a settimana di terapia; mancata risposta (NR) definita come presenza di HCV-RNA sierico alla 24^a settimana di terapia; risposta virologica alla fine della terapia (EOTVR) in caso di negatività di HCV-RNA alla 48^a settimana di terapia antivirale; risposta virologica sostenuta (SVR) definita come negatività di HCV-RNA sierico 72 settimane dopo l'inizio della terapia antivirale; relapse (REL) come ricomparsa di positività di HCV-RNA dopo aver ottenuto una EOTVR; breakthrough (BT) definito come ricomparsa di positività di HCV-RNA durante il periodo di terapia antivirale.

Raccolta dei dati. La raccolta dati sarà effettuata da ogni singolo centro partecipante allo studio, utilizzando una CRF elettronica disponibile sul portale del Centro Studi AISF (Società Italiana per lo Studio del Fegato, www.webaisf.org, che ha approvato il disegno dello studio nella riunione annuale del febbraio 2010), utilizzando per gli sperimentatori che ne sono in possesso la cartella

clinica epatologica elettronica fornita durante la riunione annuale del 2010 da AISF a tutti i suoi Soci. I dati raccolti comprenderanno i dati demografici, le costanti biochimiche riguardanti la funzionalità epatica, renale, l'emocromo con la formula leucocitaria, gli indici di colestasi e i parametri inerenti l'omeostasi del metabolismo calcio-fosfato-PTH-vitamina D. Verranno raccolti inoltre i dati virologici rappresentati dal dosaggio del HCV-RNA sierico.

Analisi dei dati. L'elaborazione dei dati sarà centralizzata ed effettuata dal centro promotore lo studio, attraverso l'utilizzo del software statistico BMDP Dynamic Statistical Software Package 7.0 (Statistical Solutions, Cork, Ireland). Le variabili quantitative verranno sintetizzate con media e deviazioni standard o mediana e range. Per le variabili qualitative verrà calcolata la distribuzione di frequenza assoluta e relativa.

Per confronto tra variabili quantitative verrà utilizzando il t-test, se saranno soddisfatti gli assunti per la sua applicabilità, oppure verrà utilizzato il test di Mann-Whitney.

Le associazioni tra le variabili categoriche verranno analizzate mediante il Pearson chi-square test o Fisher exact test.

Valutazione dell'end point primario (SVR) nei due bracci di trattamento. Il confronto fra le proporzioni di ottenimento della SVR nei due bracci di trattamento verrà effettuato mediante il Pearson chi-square test, verrà fornita anche la differenza delle due proporzioni con relativo intervallo di confidenza al 95%.

Gli eventuali fattori predittivi per l'ottenimento della SVR verranno valutati in modo esplorativo mediante il modello logistico. Come potenziali fattori predittivi verranno considerati le caratteristiche demografiche, virologiche, i principali parametri di laboratorio inerenti la funzionalità epatica e la tipologia di trattamento impiegato.

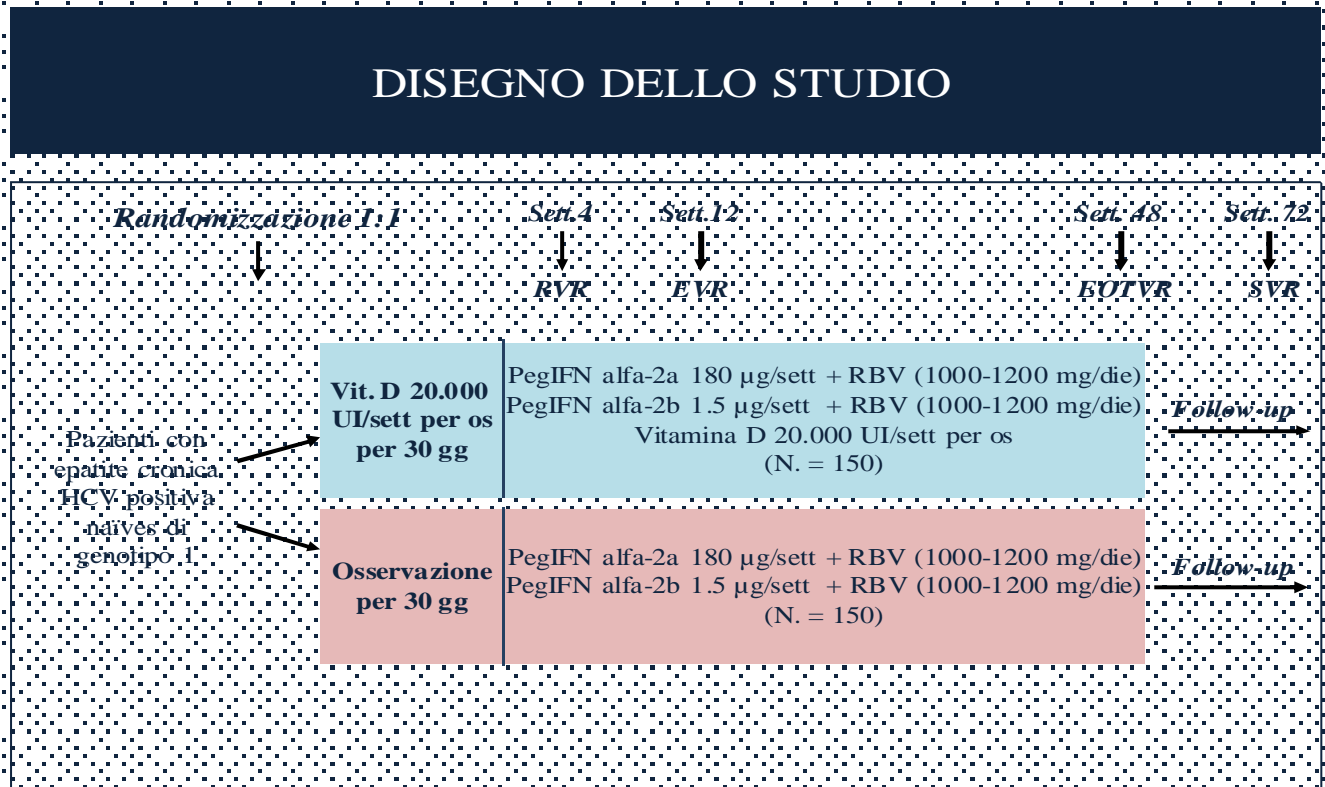
Per il gruppo di pazienti per cui saranno disponibili i dati genetici (genotipo di IL28B), anche tali caratteristiche verranno valutate in modo esplorativo, mediante il modello logistico, come potenziali fattori predittivi per dell'ottenimento della SVR.

Prima i fattori verranno analizzati singolarmente, poi quelli che all'analisi univariata presenteranno una $p < 0.10$, verranno inclusi in un modello logistico multiplo.

Valutazione dell'end point secondario (cinetica virale in corso di trattamento antivirale con ottenimento della RVR e della EVR nei due bracci di trattamento). Analogamente a quanto espresso in relazione all'end point primario, anche per l'end point secondario, le differenti proporzioni di ottenimento della RVR e della EVR nei due bracci di trattamento verrà analizzata mediante il Pearson chi-square test, verrà fornita inoltre la differenza delle proporzioni con relativo intervallo di confidenza al 95%.

Gli eventuali fattori predittivi per ottenimento sia della RVR che della EVR, verranno esplorati mediante utilizzo del modello logistico in modo analogo a quanto fatto per l'end point primario, considerando i medesimi fattori.

Figura 1. Schema riassuntivo dello studio **CHAT-D**



Bibliografia

1. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis*;14:1-21, vii.
2. Cabibbo G, Craxi A. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*;14:352-5.
3. Angelico M, Gridelli B, Strazzabosco M. Practice of adult liver transplantation in Italy. Recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis* 2005;37:461-7.
4. Toniutto P, Fabris C, Pirisi M. Antiviral treatment of hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2025-35.
5. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
8. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-87.
9. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther*;32:14-28.
10. Moraes Coelho HS, Villela-Nogueira CA. Predictors of response to chronic hepatitis C treatment. *Ann Hepatol*;9 Suppl:54-60.
11. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
12. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.

13. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
14. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-4.
15. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-9.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
17. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med* 1982;306:722-5.
18. Shen L. Vitamin D controls T cell activation: implication for causal association between vitamin D deficiency and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*;52:1864.
19. Petta S, Camma C, Scazzone C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*;51:1158-67.
20. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary Role of Vitamin D Deficiency and the Interleukin-28B rs12979860 C/T Polymorphism in Predicting Antiviral Response in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2011;in press.
21. Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int*;31 Suppl 1:68-77.
22. Mariano A, Caserta C, Pendino GM, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection: effectiveness at general population level in a highly endemic area. *Dig Liver Dis* 2009;41:509-15.
23. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
24. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.

Allegato A

FOGLIO DI INFORMAZIONE PER IL PAZIENTE

Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naive con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (Chronic Hepatitis Antiviral Therapy-Vitamin D; studio CHAT-D)

Come Le è stato riferito dal suo medico c'è la possibilità che Lei partecipi ad uno studio clinico il cui scopo è quello di verificare se la somministrazione aggiuntiva di colecalciferolo (vitamina D3), in associazione alla terapia standard con interferone peghilato e ribavirina, sia in grado di migliorare i tassi di guarigione dalla epatite cronica HCV relata sostenuta dal genotipo 1, in pazienti mai sottoposti in precedenza a terapia antivirale.

La percentuale di successo nella guarigione della epatite cronica HCV relata sostenuta dal genotipo 1 attualmente ottenibile con la terapia antivirale basata sull'impiego contemporaneo di interferone peghilato e ribavirina, è di circa il 50%.

Vi sono numerosi recenti studi che dimostrano come nella popolazione affetta da epatite cronica HCV relata una importante percentuale di pazienti presenti una carenza di livelli di vitamina D nel sangue e come questo possa ridurre ulteriormente la probabilità di ottenere una guarigione dalla malattia con la attuale migliore terapia praticabile. Esistono dati preliminari in letteratura di come la somministrazione contemporanea di vitamina D3 ai farmaci antivirali consenta di ottenere un miglioramento dei tassi di guarigione dalla epatite cronica HCV relata rispetto a quanto ottenibile con la sola terapia antivirale. Poiché questi dati preliminari sono stati dedotti da casistiche molto piccole di pazienti, l'obiettivo di questo studio è quello di verificare su un campione adeguato di pazienti se la somministrazione di vitamina D3 in associazione alla terapia antivirale ottenga un tasso di guarigione dalla epatite cronica HCV relata sostenuta dal genotipo 1 significativamente maggiore di quanto ottenibile con la sola terapia antivirale.

Trattandosi di uno studio clinico randomizzato, nel caso Lei decidesse di prendervi parte, potrà essere casualmente assegnato al Gruppo di trattamento standard con interferone peghilato e ribavirina (trattamento che attualmente rappresenta la terapia di scelta per la sua condizione clinica) o a quello in cui alla associazione di interferone peghilato e ribavirina, viene aggiunta la somministrazione della vitamina D3.

Qualora decidesse di partecipare allo studio e venisse assegnato al Gruppo di trattamento standard, con interferone peghilato e ribavirina, i farmaci le verranno somministrati nel seguente modo: l'interferone peghilato verrà somministrato per via sottocutanea una volta la settimana (il venerdì) per 48 settimane; la ribavirina verrà somministrata per via orale due volte al giorno come compresse, per una durata di 48 settimane. Qualora venisse assegnato al Gruppo di trattamento con l'associazione di vitamina D3, la somministrazione di interferone peghilato e ribavirina rimarranno identiche a quanto specificato sopra, con la differenza che verrà aggiunta la somministrazione per via orale, in forma di 80 gocce da mettere sul pane, una volta alla settimana (il venerdì) di vitamina D3, a partire da 4 settimane prima dell'inizio dei farmaci antivirali e poi per ulteriori 48 settimane.

Sia l'interferone peghilato che la ribavirina vengono ampiamente utilizzati, in quanto terapia di scelta, nel trattamento della epatite cronica HCV relata. La loro efficacia e la loro tollerabilità è già stata ampiamente provata in questo contesto clinico. Gli effetti collaterali più comuni dell'interferone peghilato comprendono la comparsa di una sindrome simil-influenzale, caratterizzata da febbre, dolori muscolari e articolari, la quale si manifesta alcune ore dopo la somministrazione del farmaco. Tale sintomatologia generalmente non si ripresenta dopo alcune somministrazioni del farmaco. Ulteriori effetti collaterali possibili dell'interferone peghilato comprendono lo sviluppo di turbe del tono dell'umore quali depressione o ansia, reazioni cutanee, sviluppo di fenomeni autoimmuni tra i quali con maggiore frequenza è stata descritta la tiroidite, disturbi della vista. L'interferone peghilato è

inoltre responsabile di una depressione della produzione midollare di globuli bianche e piastrine. Tutti gli effetti collaterali descritti, tranne alcuni casi di tiroidite autoimmune, sono completamente reversibili alla sospensione del trattamento. Gli effetti collaterali più comuni della ribavirina comprendono lo sviluppo di anemia emolitica e la comparsa di tosse secca e stizzosa.

Durante il trattamento con ribavirina e durante il periodo di follow up di questo studio deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace a sua scelta [esempi: metodo anticoncezionale di barriera (profilattici, diaframma), orale, iniettabile o dispositivo intrauterino] o astenersi dall'attività sessuale.

Se Lei fosse in stato di gravidanza o se iniziasse una gravidanza nel corso dello studio, oppure se stesse allattando al seno o iniziasse a farlo durante lo studio, Lei o Suo/a figlio/a potreste essere esposti a un rischio non noto, pertanto Lei non potrà partecipare a questo studio. La ribavirina può causare difetti alla nascita o decesso del feto. Deve informare il medico se entra in stato di gravidanza nei 4 mesi successivi alla fine del trattamento. Deve accettare di usare un metodo anticoncezionale efficace, come descritto sopra. Deve essere consapevole che un rischio di gravidanza sussiste anche malgrado l'uso responsabile di un metodo anticoncezionale affidabile. Deve acconsentire a informare non appena possibile lo sperimentatore in caso di utilizzo non corretto del metodo anticoncezionale o di inizio di una gravidanza durante lo studio; in entrambi i casi Lei verrà ritirata dallo studio. Il trattamento con i farmaci dello studio deve essere interrotto definitivamente. Il medico responsabile dello studio La informerà dei possibili rischi per il feto e delle opzioni possibili. Le informazioni relative alla gravidanza e all'esito della gravidanza saranno raccolte dal medico responsabile dello studio e conservate nel database dei dati di sicurezza per questo studio. Queste informazioni aiuteranno a valutare ulteriormente gli effetti dei trattamenti sulla gravidanza. (Allegato E).

Non sono stati descritti effetti collaterali di rilievo con l'utilizzo della vitamina D3 al dosaggio proposto nello studio. Esistono casi di intossicazione da vitamina D per assunzione di dosaggi enormemente più elevati di quelli proposti nello studio e comunque relativi alla forma di vitamina D attiva e non al precursore della vitamina D che invece viene impiegato nello studio. Qualora Lei decidesse di prendere parte allo Studio verrà da parte nostra posta grande attenzione all'eventuale comparsa di effetti collaterali.

Per verificare l'effetto della terapia e l'eventuale comparsa di effetti collaterali, nel corso dello studio, Le verranno effettuati periodicamente dei prelievi di sangue.

Nel caso Lei dovesse avvertire durante il trattamento un qualsiasi sintomo nuovo, dovrà consultarsi con il personale medico e paramedico della sua Unità Operativa o con il Responsabile dello studio (Dott. Pierluigi Toniutto, telefono: 0432-559806)

Lei è assolutamente libero di decidere se partecipare o meno allo studio ed ha il diritto di richiedere in ogni momento tutte le informazioni relative alla sua malattia e ai trattamenti previsti dallo studio. Un'eventuale Sua decisione di non partecipare allo studio non avrà alcuna conseguenza sulla qualità dell'assistenza che Le verrà fornita dal personale medico e paramedico. Qualora decidesse di partecipare allo studio Lei avrà il diritto di ritornare su questa decisione e di ritirarsi in qualsiasi momento dallo stesso studio, anche senza dover fornire alcuna motivazione. Ciò non avrà alcuna conseguenza sulla qualità dell'assistenza che Le verrà fornita dal personale medico e paramedico, che continueranno a fornirle tutte le cure del caso.

La partecipazione allo studio è gratuita, così come la terapia proposta le verrà fornita gratuitamente.

I dati che La riguardano, in relazione alla Sua partecipazione allo studio, saranno trattati in forma anonima e con la massima discrezionalità dai Ricercatori preposti allo studio.

Il presente studio è fornito di copertura assicurativa studio specifica, per specifici tipi di danno connessi alla ricerca, stipulata dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, Centro proponente dello studio

Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naive con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (Chronic Hepatitis Antiviral Therapy-Vitamin D); studio CHAT-D)

Il sottoscritto.....(nome e cognome)
dopo aver ricevuto le informazioni relative allo studio,
dopo aver letto il foglio informativo relativo allo studio,
dopo aver posto tutte le domande relative allo studio,
informato circa la volontarietà della partecipazione allo studio,
informato della possibilità di potersi ritirare in qualsiasi momento dallo studio,

acconsente liberamente a partecipare allo studio.

Data:.....

Firma del paziente:..... Firma del Ricercatore:.....

Firma di un testimone:.....

Allegato B

Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naive con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (Chronic Hepatitis Antiviral Therapy-Vitamin D; studio CHAT-D)

Schema di indagini e trattamento

| Giorno | Screening/ Randomizzazione | Avvio terapia | 4 [^] sett. | 8 [^] sett. | 12 [^] sett. | 24 [^] sett. | 48 [^] sett. | 72 [^] sett. |
|---|-------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Anamnesi | X | | | | | | | |
| Esame Obiettivo | X | X | X | X | X | X | X | |
| Ecografia addome | X | | | | | | | |
| Emocromo | X | | X ¹ | X | X | X | X | |
| Creatinina | X | X | X | X | X | X | X | |
| AST, ALT, γ GT, fosfatasi alcalina, bilirubina, amilasi | X | | | | | | | |
| Glicemia, insulinemia | X | X | | | | | | |
| Esame urine, elettroforesi delle proteine, ferritina, saturazione della transferrina, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi | X | | | | | | | |
| HCV-RNA quantitativo e qualitativo | X | X | X | | X | X ² | X | X |
| Genotipo HCV | X | | | | | | | |
| PTH, calcemia, fosforemia, 25 (OH) e 1,25 (OH) ₂ vitamina D | X | X | X | X | X | X | X | X |
| TSH, FT4, Ac anti tireoglobulina, anti TPO | X | | | | X | X ³ | X | |
| ANA, Ac anti LKM | X | | | | X | X ³ | X | |
| Biopsia epatica, se effettuata | X | | | | | | | |
| Fibroscan, se effettuato | X | | | | | | | |
| Genotipo IL28B C/T | X | | | | | | | |

¹Esecuzione di emocromo alla settimana di trattamento 1-2-3

²Solo se HCV RNA positivo alla settimana di trattamento 12

³Da ripetere alla settimana di trattamento 36

Allegato C

Foglio informativo per il medico di medicina generale

Egr. Collega,

con la presente desideriamo informarti che la/il paziente sig/ra.....è stata/o arruolata/o, previo consenso informato, in uno studio prospettico multicentrico nazionale randomizzato che ha come obiettivo quello di valutare l'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in associazione alla terapia standard con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta nel trattamento della epatite cronica HCV relata, sostenuta dal genotipo 1, in pazienti mai precedentemente sottoposti a terapia antivirale (studio CHAT-D).

Il protocollo dello studio prevede di randomizzare i pazienti in rapporto 1:1 a ricevere o la terapia standard con interferone peghilato α -2a o α -2b e ribavirina per 48 settimane o a ricevere una terapia con colecalciferolo al dosaggio di 20.000 UI per os alla settimana per le 4 settimane che precedono l'inizio della terapia antivirale, per poi proseguirla al medesimo dosaggio per le successive 48 settimane di terapia antivirale.

L'end point primario dello studio è rappresentato dall'ottenimento della risposta virologica sostenuta mentre end points secondari sono la valutazione dell'ottenimento della risposta virologica rapida a 4 settimane e l'ottenimento della risposta virologica precoce a 12 settimane.

Lo studio prevede l'arruolamento di 150 pazienti per braccio di trattamento, ha un periodo di reclutamento previsto di 18 mesi ed una durata complessiva di 36 mesi.

Tutti i pazienti verranno sottoposti alle consuete valutazioni cliniche e laboratoristiche previste dalla loro condizione patologica e verranno gestiti dal nostro ambulatorio senza oneri aggiuntivi che gravino sul Medico di Medicina Generale.

I pazienti potranno scegliere se partecipare all'analisi genetica di IL28B; nel caso negassero il consenso a tale indagine potranno comunque partecipare allo studio.

Lo studio è stato approvato dalla assemblea generale della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) ed è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Il responsabile scientifico e proponente dello studio è il dott. Pierluigi Toniutto, Clinica di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine (e-mail: pierluigi.toniutto@uniud.it).

Rimanendo a disposizione, ti invio i miei più cordiali saluti.

Pierluigi Toniutto

Allegato D

Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali

Il/La sottoscritto/a _____ (*inserire nome e cognome in stampatello*), prende atto di quanto segue:

Titolari del trattamento e relative finalità

Il Centro di sperimentazione SOC di Clinica Medica e l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), che ha commissionato lo studio che Le è stato descritto, ciascuno per gli ambiti di propria competenza e quindi in qualità di autonomi titolari del trattamento dei Suoi dati, in accordo alle responsabilità previste dalle normative applicabili in materia, tratteranno i Suoi dati personali, in particolare quelli sulla salute e, soltanto nella misura in cui sono indispensabili in relazione all'obiettivo dello studio, altri dati sensibili (quali quelli relativi alla Sua origine, ai Suoi stili di vita, ecc.), esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio e a fini di farmacovigilanza.

A tal fine i dati indicati saranno raccolti dal Centro di sperimentazione e trasmessi al Centro Studi AISF e alle persone o società esterne che agiscono per loro conto, ovvero a fornitori di servizi connessi alle finalità di cui sopra.

Il trattamento dei dati personali relativi al Suo stato di salute, indicati nel Modulo di Consenso Informato relativo allo studio, è indispensabile allo svolgimento dello studio stesso: il rifiuto di acconsentire al loro trattamento non Le consentirà di parteciparvi.

In caso di analisi che non potranno essere eseguite c/o il laboratorio del Centro di sperimentazione che Le propone lo studio, alcuni campioni di sangue che verranno prelevati potranno essere trasferiti al Laboratorio centrale dell' Azienda Ospedaliero Universitaria SMM). che li analizzerà per gli scopi collegati alla sperimentazione. Se deciderà di partecipare allo studio proposto, un campione del Suo sangue potrà essere utilizzato per eseguire un'analisi genetica riguardante l'interleuchina 28B (IL28B).

L'IL28B è una proteina che si è recentemente scoperto essere determinante nella risposta alla terapia antivirale per HCV: i soggetti che posseggono una variante favorevole dell'IL28B hanno più probabilità di guarire dall'epatite C.

Se acconsentirà, verrà analizzata quale variante Lei possiede, così da poter meglio interpretare il ruolo della componente genetica nella risposta alla terapia antivirale.

Al termine dello studio i campioni residui verranno distrutti.

Natura dei dati

Il medico che La seguirà nello studio La identificherà con un codice: i dati che La riguardano, raccolti nel corso dello studio, ad eccezione del Suo nominativo, saranno trasmessi al Centro Studi AISF, registrati, elaborati e conservati unitamente a tale codice, alla Sua data di nascita, al sesso, al Suo peso e alla Sua statura e tutte le informazioni relative al Suo stato di salute, così come specificato nel Modulo di Consenso Informato per la partecipazione allo studio che Le è stato

fornito. Soltanto il medico e i soggetti autorizzati dal responsabile della sperimentazione all'interno del Centro di sperimentazione potranno collegare questo codice al Suo nominativo.

Modalità del trattamento

I dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, saranno diffusi solo in forma rigorosamente anonima ed aggregata, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici.

La Sua partecipazione allo studio implica che, in conformità alle normative sulle sperimentazioni, il personale del Centro Studi AISF o delle società collegate e/o esterne che eseguono per conto della prima il monitoraggio e la verifica dello studio, il Comitato etico e le Autorità sanitarie italiane potranno conoscere i dati che La riguardano, contenuti anche nella Sua documentazione clinica originale, con modalità tali da garantire la riservatezza della Sua identità.

Esercizio dei diritti

Potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del D. lgs. 196/2003 ("Codice della privacy") (es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.) rivolgendosi direttamente al Centro di sperimentazione _____ (*indicare il nome di una persona fisica o di un ufficio responsabile e un recapito*).

Potrà interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la Sua partecipazione allo studio: in tal caso, i campioni biologici a Lei correlati verranno distrutti. Non saranno inoltre raccolti ulteriori dati che La riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

Consenso

Sottoscrivendo il presente modulo acconsento al trattamento dei miei dati personali per gli scopi della ricerca nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornitami con il presente documento.

Firma dell'interessato per consenso al trattamento dei dati per lo Studio

Data

[Parte da compilare in caso di sottoscrizione da parte di un testimone]

Il sottoscritto _____ (*nome e cognome del/della testimone in stampatello e rapporto con il paziente*) attesto che la presente informativa privacy è stata letta a _____ (*nome e cognome del/della paziente in stampatello*), il quale/la quale ne approva i termini ed acconsente al trattamento dei propri dati per

le finalità e con le modalità in essa indicate. _____ (nome e cognome del/della paziente in stampatello) acconsente al trasferimento dei propri dati come precedentemente indicato nell'informativa.

Il sottoscritto _____ (nome e cognome del/della testimone in stampatello), in qualità di Testimone, dichiara di avere ricevuto l'informativa sul trattamento dei propri dati personali ai sensi dell'art. 13 del D. lgs. 196/2003 e di acconsentire al loro trattamento per la finalità della partecipazione di _____ (nome e cognome del/della paziente in stampatello) allo studio.

Data

Firma del Testimone

Allegato E

Modulo di consenso al rilascio di informazioni per partner incinta

Titolo dello studio: Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naïves con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (Chronic Hepatitis Antiviral Therapy-Vitamin D; studio **CHAT-D**)

Numero dello studio e/o di randomizzazione del soggetto:

Data di partecipazione:

Scopo del modulo

Lei è entrata in stato di gravidanza mentre il Suo partner stava partecipando a questo studio o dopo l'ultima dose di Ribavirina secondo le indicazioni localmente approvate di ribavirina. Poiché i rischi per Lei e per il nascituro sono sconosciuti, Le chiediamo di voler gentilmente firmare un modulo di consenso per fornirci informazioni in merito all'esito della gravidanza.

Riservatezza delle informazioni

“Tutte le informazioni raccolte sull'esito della gravidanza saranno mantenute confidenziali, come previsto dalla legge (D.Lgs. n. 196/2003).

I suoi dati saranno codificati in modo da mantenere nascosta la Sua identità e quella del Suo bambino. In particolare, il suo nome non sarà riportato in nessun altro documento cartaceo (diverso dal presente modulo) o elettronico. Questi dati non saranno comunicati dal Centro Sperimentatore ad alcuno.

Tuttavia rappresentanti delle Autorità sanitarie (ad esempio Ministero della Salute) e del Comitato Etico saranno autorizzati a rivedere i registri medici relativi allo studio per poter verificare e confermare che le informazioni raccolte durante lo studio siano accurate e veritiere. In questi casi la Sua identità potrebbe essere rivelata alle persone coinvolte nella visione dei documenti ma ciò non violerà la confidenzialità e firmando questo modulo Lei acconsente a questo tipo di accesso ai Suoi dati.

Se Lei non acconsentirà a fornire le informazioni richieste, questo non condizionerà la partecipazione del Suo partner allo studio.”

Dichiarazione e firma della partner incinta

Mi sono stati spiegati i motivi per cui sono necessarie le informazioni relative all'esito della gravidanza.

Ho avuto l'opportunità di parlarne con il *Dott.* _____ che ha risposto in modo soddisfacente a tutte le mie domande.

Acconsento liberamente a permettere che i dati relativi all'esito di questa gravidanza siano conservati nel database di farmacovigilanza del Centro Studi AISF e, se necessario, siano inviati agli enti normativi.

Nome in stampatello della partner incinta

Firma della partner incinta

Data della firma

(da compilare a cura della partner incinta)

Io sottoscritto/a ho spiegato alla suddetta partner (e/o al rappresentante legale autorizzato della partner) tutti i motivi per cui il Centro Sperimentatore necessita delle informazioni relative all'esito di questa gravidanza. Le/gli verrà fornita una copia di questo modulo di autorizzazione al rilascio delle informazioni sulla partner incinta, firmato e datato.

| | | |
|--|---------------------|------------------|
| Firma dello sperimentatore/incaricato | Nome in stampatello | Data della firma |
| | | |
| Firma del testimone (se applicabile) | Nome in stampatello | Data della firma |
| | | |
| Firma del Legale Rappresentante (se applicabile) | Nome in stampatello | Data della firma |
| | | |

Allegato F
INFORMAZIONE E CONSENSO PER LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO
GENETICO

Valutazione dell'impatto della somministrazione orale di colecalciferolo in combinazione con interferone peghilato e ribavirina rispetto alla sola terapia con interferone peghilato e ribavirina nell'ottenimento della risposta virologica sostenuta in pazienti naive con epatite cronica HCV relata di genotipo 1. (Chronic Hepatitis Antiviral Therapy-Vitamin D); studio CHAT-D)

Se deciderà di partecipare allo studio proposto, un campione del Suo sangue potrà essere utilizzato per eseguire un'analisi genetica riguardante l'interleuchina 28B (IL28B).

L'IL28B è una proteina che si è recentemente scoperto essere determinante nella risposta alla terapia antivirale per HCV: i soggetti che posseggono una variante favorevole dell'IL28B hanno più probabilità di guarire dall'epatite C.

Se acconsentirà, verrà analizzata quale variante Lei possiede, così da poter meglio interpretare il ruolo della componente genetica nella risposta alla terapia antivirale.

Il campione di sangue utilizzato sarà usato per analisi genetica e/o farmacogenetica. Queste analisi utilizzeranno vari metodi scientifici per valutare le variazioni dell'acido desossiribonucleico (DNA) presenti in Lei, che influenzino la Sua malattia e/o le risposte individuali allo stesso farmaco, oppure che influenzano altre malattie non oggetto del presente studio. I geni contengono le istruzioni per costituire gli esseri viventi e sono contenuti nel DNA. I Suoi geni contengono informazioni riguardo alle Sue caratteristiche individuali. La maggior parte del DNA è identico in tutti gli esseri umani, ma le piccole variazioni che tutti hanno nei DNA possono spiegare molte delle differenze visibili fra individui umani, ma non solo; infatti, anche da parte di singoli individui vi possono essere risposte differenti allo stesso farmaco.

L'analisi verrà eseguita estraendo DNA dal Suo campione di sangue e amplificando il gene che codifica per la proteina dell'IL28B così da poterne determinare il genotipo, cioè la Sua specifica variante.

I campioni biologici verranno trattati in modo anonimo assegnando un codice la cui corrispondenza è nota solo al personale medico della Sua Unità Operativa.

Tale analisi verrà eseguita se possibile dal laboratorio dell'Unità Operativa che Le ha proposto lo studio, oppure il campione biologico potrebbe essere trasferito al laboratorio del Centro Proponente (Ente Pubblico Azienda Ospedaliero Universitaria S.M. della Misericordia); i campioni saranno conservati per la durata necessaria allo svolgimento dell'analisi e comunque non oltre il termine previsto per la durata dello studio.

Lei acconsente, firmando questo modulo, a che il materiale biologico sia utilizzato per le ricerche specificate nel Protocollo, ma anche per nuove ricerche non ancora definite, purchè abbiano l'identico scopo della ricerca principale, per la quale Lei ha prestato consenso.

Lei potrà decidere se vorrà essere informato o meno del risultato, qualora questo fosse rilevante per la sua salute, come previsto da "Autorizzazione al trattamento dei dati genetici del 22.02.2007 – Disposizioni del Garante per la Protezione dei Dati Personali".

L'utilizzo dei Suoi campioni nella ricerca può permettere lo sviluppo di un prodotto farmaceutico commerciale. Se Lei decide di firmare questo modulo di consenso, Lei accetta di dare al dott._____ il Suo campione di sangue, i sottoprodotti del Suo campione ed

ogni prodotto derivante dal campione o dall'uso del campione. Il dott. _____, altri ricercatori o aziende di ricerca potrebbero brevettare e vendere prodotti, scoperte, dati e/o informazioni derivanti da questa ricerca. Né il dott. _____ né lo Sperimentatore Principale La ricompenseranno qualora questo accadrà. Lei non avrà diritti commerciali su alcun prodotto, dati, informazioni, scoperte o materiali derivanti o prodotti dal Suo campione.

Se negherà questo consenso, non verrà pregiudicata la Sua partecipazione allo studio per il quale ha già prestato consenso.

Il sottoscritto _____ dichiara il proprio **consenso** all'analisi genetica; dichiara di voler essere informato dei risultati qualora siano determinanti per la salute Sì No

Firma dell'interessato o del tutore legale per consenso all'analisi genetica

Data