

---

# **PROGETTO SCOLTA**

## **SURVEILLANCE COHORT LONG-TERM TOXICITY ANTIRETROVIRALS/ANTIVIRALS**

[www.cisai.info](http://www.cisai.info)

Versione 6.0 – marzo 2013



## SOMMARIO

---

1. BACKGROUND	Pag 4
1.1 LO STUDIO CISAI	Pag 6
1.2 LO STUDIO SCOLTA	Pag 7
2. OBIETTIVI DEL PROGETTO - ENDPOINTS	Pag 8
3. DISEGNO DEL PROGETTO	Pag 8
4. CRITERI DI INCLUSIONE	Pag 8
5. DEFINIZIONE DI EVENTO AVVERSO	Pag 9
5.1 DEFINIZIONI PER LA CAUSALITÀ	Pag 9

6. METODOLOGIA DELLO STUDIO	Pag 10
7. TRATTAMENTO DEI DATI	Pag 15
8. CENTRI PARTECIPANTI	Pag 15
9. DURATA DELLO STUDIO	Pag 16
10. METODI DI ANALISI DEI DATI	Pag 16
10.1 DIMENSIONI DEL CAMPIONE	Pag 16
10.2 ANALISI STATISTICA	Pag 16
11. ASSICURAZIONE	Pag 17
12. ADEMPIMENTI DI LEGGE	Pag 17
13. RESPONSABILI DEL PROGETTO	Pag 20
14. BIBLIOGRAFIA	Pag 21
15. ALLEGATI	Pag 24

---

# PROGETTO SCOLTA

Squilla la tromba che già il giorno finì.

Già del coprifuoco la canzone sali.

Su, scolte, alle torri,  
guardie armate, ohilà!

Attente in silenzio vigilate.

Attente, o scolte, su vigilate.

*Inno delle scolte di Assisi (canto medievale)*

## 1. BACKGROUND

---

Ciò che è avvenuto negli anni più recenti nel campo della terapia della infezione da HIV è, fuori da ogni retorica, una vera e propria metamorfosi. Questo è vero a vari livelli. Basti pensare che nel giro di pochi anni i farmaci a disposizione per la terapia antiretrovirale sono passati da 3 a 16 moltiplicando esponenzialmente il numero di combinazioni possibili, le possibilità di successo ma anche di interazioni farmacologiche e potenzialmente di effetti indesiderati inattesi.

Il più importante aspetto di novità riguarda senza dubbio la sopravvivenza delle persone affette da tale infezione: i nuovi farmaci antiretrovirali introdotti in questi anni hanno modificato il decorso clinico dell'infezione da HIV, riducendone la mortalità e diminuendo l'incidenza delle infezioni opportunistiche ad essa correlate [1,2].

Il secondo aspetto di mutazione rispetto al passato, correlato al primo tanto da costituirne l'altra faccia della medaglia, è stato l'emergere di un vasto numero di effetti collaterali alle terapie, prima sconosciuti. Alcuni di questi, quali la sindrome lipodistrofica, hanno avuto un impatto difficile da sopportare nella vita quotidiana dei pazienti [3-6]. Benché gli studi clinici controllati (fondamentali per la registrazione di detti farmaci) abbiano affrontato tali problematiche [7-9], non hanno potuto dare risposte esaustive rispetto l'impatto della tossicità nella gestione clinica della terapia antiretrovirale. Questo per tre ordini di motivi tutti legati a limiti intrinseci alle sperimentazioni pre-marketing [10]:

- ridotto numero di pazienti, da cui l'impossibilità di scoprire reazioni avverse rare (effetto numerosità);

- rigidità dei protocolli sperimentali, che escludono sottogruppi di pazienti che nella reale situazione clinica avranno necessità del farmaco (effetto popolazione selezionata);
- brevità, con la susseguente impossibilità di valutare eventuali reazioni ritardate (effetto durata).

A tutto ciò si aggiungano le (ragionevoli) pressioni per l'introduzione nella pratica clinica dei farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV da parte delle associazioni dei malati che ha portato a registrazioni precoci di molte molecole.

La stessa situazione si presenta nel campo dell'infezione da HCV, con la recente approvazione di nuovi farmaci, di maggiore efficacia ma che presentano frequenti effetti collaterali [11]. In particolare, richiede di essere tenuta sotto osservazione la safety di queste nuove molecole se utilizzate in presenza di patologie concomitanti e coinfezioni (in particolare quella da HIV), come avverrà nelle popolazioni candidate a riceverle, al di fuori delle strette regole degli studi clinici controllati.

Date queste premesse risulta evidente la necessità di una sorveglianza attiva soprattutto focalizzata sui farmaci di recente registrazione, in quanto meno collaudati rispetto agli altri nella pratica clinica. Tale sorveglianza può permettere di valutare gli eventi inattesi, l'incidenza degli eventi gravi in popolazioni non selezionate e gli effetti a lungo termine. Gli studi di farmacovigilanza permettono infatti di colmare le lacune lasciate da una situazione artificiale quale quella della ricerca clinica controllata, caratterizzando meglio il profilo di tossicità dei farmaci.

Per farmaci da lungo tempo sul mercato è invece importante la segnalazione delle reazioni avverse inusuali, mentre quelle note sono di minor interesse.

Il PROGETTO SCOLTA (SURVEILLANCE COHORT LONG-TERM TOXICITY ANTIRETROVIRALS/ANTIVIRALS) origina con l'intento di potenziare il sistema di farmacovigilanza relativo ai farmaci antivirali e antiretrovirali di nuova introduzione e come sistema di sentinella per le reazioni avverse inattese e ritardate che insorgono in corso di qualsiasi trattamento.

Il progetto si avvarrà, per rendere più facilmente fruibile i risultati che emergeranno, di un sistema di rilevazione in rete. Ciò permetterà inoltre di incrementare nel tempo i centri sentinella che desiderino aderire al progetto.

Questo programma di farmacovigilanza sarà mirato a valutare la tossicità dei farmaci antiretrovirali di recente introduzione.

Il progetto si servirà dell'esperienza acquisita dal gruppo CISAI (Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV) che sta conducendo da diversi anni un importante studio sull'incidenza delle reazioni avverse agli inibitori della proteasi [12]. Qui di seguito verrà riportata una piccola sinossi dei risultati dello studio.

## 1.1 LO STUDIO CISAI

---

Lo studio CISAI è uno studio di coorte, multicentrico, prospettico in pazienti HIV-positivi che hanno iniziato il trattamento antiretrovirale con almeno un Inibitore della proteasi (IP). È iniziato nel settembre 1997, prevedeva l'arruolamento di tutti i pazienti osservati consecutivamente presso 10 Divisioni di Malattie infettive del Nord d'Italia appartenenti al gruppo CISAI. Gli arruolamenti sono terminati nel settembre 1999, il follow up è proseguito fino a settembre 2000.

Lo scopo dello studio era quello di valutare l'incidenza di eventi avversi nei pazienti trattati con IP, di individuare i fattori di rischio associati a tale insorgenza, di rilevare eventi rari e inaspettati e di determinare la tollerabilità nella pratica clinica

I criteri di inclusione nella coorte sono stati i seguenti: età superiore ai 18 anni, sieropositività per HIV, necessità di iniziare trattamento con almeno un IP o di sostituire tipo di IP precedentemente iniziato, consenso informato.

Sono stati arruolati 1481 pazienti con un'età media di 37.1 anni (range 18-74 anni) e con un tempo medio di osservazione di 22.2 mesi (range 1 – 37). 1066 (72%) pazienti erano maschi e 711 (48%) erano tossicodipendenti. La media dei linfociti CD4+ all'arruolamento era di 265 cell/mmc. Sono usciti dallo studio 506 pazienti: 188 sono stati persi al follow up, 248 hanno interrotto definitivamente il trattamento con IP e 23 sono morti, tutti per cause riferibili a patologie opportunistiche HIV-correlate.

Durante il periodo di studio considerato il 55.1% dei pazienti ha presentato eventi avversi di qualsiasi grado di gravità mentre il 18.2% ha presentato almeno un evento grave (grado 3 e 4); il numero medio di eventi per persona è stato di 1.08 (range 0-12).

All'analisi multivariata il rischio di sviluppo di reazioni avverse di qualsiasi grado è risultato aumentato in modo statisticamente significativo nei pazienti di sesso femminile (RR 1.4; 95% IC 1.2–1.6) e presenta una correlazione positiva con l'età. Il rischio è inoltre maggiore nei soggetti emofilici (RR 1.9; 95% CI 1.0–3.4) e nei pazienti epatopatici (RR 1.3; 95% CI 1.1–1.6). Nessun ruolo sembra essere svolto dal livello dei linfociti CD4+ all'arruolamento mentre un rischio maggiore di eventi si osserva nei pazienti con AIDS conclamato (RR 1.2 95% IC 1.1 – 1.4). Se si

valutano le reazioni severe rimangono statisticamente significativi solo il sesso femminile e l'epatopatia.

Per quanto concerne gli IP, ritonavir e l'associazione ritonavir-saquinavir HGC presentano un rischio relativo per eventi avversi di ogni grado e per eventi di grado severo significativamente maggiore se paragonati agli altri IP. Nelfinavir e Saquinavir-HGC sono le molecole con minor rischio di insorgenza di eventi avversi.

Al fine di considerare la rilevanza clinica del tempo di insorgenza degli eventi avversi è stato valutato, mediante il metodo del prodotto limite di Kaplan-Maier, i pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi. Al XII mese di trattamento la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento è stata del 41% nei pazienti trattati con ritonavir, 22% con ritonavir-saquinavir HGC, 17% con indinavir, 9% e 8% rispettivamente con nelfinavir e saquinavir HGC. Le percentuali osservate al II anno sono le seguenti: ritonavir 48%, ritonavir-saquinavir HGC 37%, indinavir 23%, saquinavir HGC 15% e nelfinavir 13%. La curva calcolata per ritonavir presenta una differenza statisticamente significativa rispetto alle altre ( $P < 0.001$ , log-rank test).

Per quanto concerne la tossicità d'organo, gli eventi gastroenterici si osservano con frequenza elevata nei pazienti trattati con ritonavir, da solo o in associazione con saquinavir-HGC, e con nelfinavir anche se in questo gruppo pochi sono gli eventi gravi. Gli eventi neurologici, metabolici ed epatici sono occorsi con un'incidenza maggiore sempre nei pazienti trattati con ritonavir e con l'associazione ritonavir-saquinavir HGC. Le reazioni allergiche si sono verificate con frequenza maggiore nei soggetti in terapia con nelfinavir anche se non è stata osservata nessuna reazione grave. Nei pazienti trattati con indinavir sono stati riscontrati i tassi più elevati per quanto riguarda gli eventi responsabili di tossicità renale.

## **1.2 LO STUDIO SCOLTA, DAL 2003 AD OGGI**

---

Lo studio è partito con l'obiettivo di durare dieci anni. In questo periodo, sono state seguite cinque principali coorti: tenofovir, lopinavir, atazanavir, darunavir e raltegravir. E' stata indagata in particolare la safety renale di tenofovir [13], il profilo di rischio cardiovascolare di lopinavir [14], la safety e durability di atazanavir boosterato e non boosterato [15], gli eventi avversi dermatologici e a carico del sistema nervoso centrale in corso di trattamento con raltegravir [16,17], efficacia e safety di darunavir in differenti posologie [18] e la frequenza di utilizzo, nonché la safety e la durability di regimi che non includevano NRTI [19].

L'approvazione di nuove molecole appartenenti a nuove classi di antiretrovirali, la prospettiva di ampliare la vigilanza sui nuovi antivirali per l'infezione da HCV, l'esperienza acquisita negli anni dal gruppo di lavoro sono tutti elementi che inducono a voler proseguire nel Progetto.

## **2. OBIETTIVI DEL PROGETTO**

---

Obiettivo del progetto è la stima dell'incidenza degli eventi avversi gravi e degli eventi non precedentemente segnalati o rari in corso di trattamento con farmaci antiretrovirali per HIV e antivirali per HCV di nuova introduzione. Ciò permetterà:

- ✓ L'identificazione di variazioni nella frequenza delle reazioni avverse gravi note e degli eventi rari
- ✓ Precoce identificazione di reazioni avverse precedentemente sconosciute
- ✓ Identificazione dei fattori di rischio e dei possibili meccanismi alla base delle reazioni avverse

Oltre a ciò, nel caso dei pazienti HIV-HCV coinfecti, sarà possibile verificare gli effetti delle terapie concomitanti rispetto all'efficacia e alla sicurezza dei trattamenti con i nuovi antivirali.

## **3. DISEGNO DEL PROGETTO**

---

Il PROGETTO SCOLTA sarà uno studio di farmacovigilanza multicentrico realizzato mediante studi di coorte; verranno infatti create coorti di pazienti che assumono ciascun nuovo farmaco, una coorte per ogni nuovo farmaco. Tali gruppi di pazienti verranno seguiti dalla data di assunzione del nuovo farmaco fino alla sospensione.

## **4. CRITERI DI INCLUSIONE**

---

Saranno arruolati pazienti che rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

A. Per gli antiretrovirali:



1. Infezione da HIV accertata sierologicamente
2. Età superiore a 18 anni
3. Necessità di iniziare trattamento antiretrovirale con un farmaco di nuova introduzione nell'arena clinica
4. Consenso informato scritto

B. Per gli antivirali:

1. Infezione da HCV accertata sierologicamente
2. Età superiore a 18 anni
3. Necessità di iniziare trattamento antivirale con un farmaco di nuova introduzione nell'arena clinica, secondo le indicazioni ISS
4. Consenso informato scritto

## 5. DEFINIZIONE DI EVENTO AVVERSO

---

Verrà considerata reazione avversa qualsiasi risposta alla terapia in corso che sia nociva, non voluta o inattesa e che avvenga alle dosi usate nell'uomo per la terapia. Sono perciò esclusi da tale definizione:

- le reazioni insorte in corso di avvelenamenti intenzionali e accidentali;
- i fallimenti terapeutici [20];

✓ La gravità degli eventi verrà stabilita utilizzando la classificazione ACTG [21]

✓ Verranno segnalate le reazioni di III e IV grado della classificazione ACTG e tutti gli eventi inattesi e rari

### 5.1 DEFINIZIONI PER LA CAUSALITÀ

---

Verranno utilizzate le categorie di casualità descritte dall'Uppsala Monitoring Centre [22]:

1. **Certa:** un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, che si verifica in una correlazione temporale plausibile con la somministrazione del farmaco, e che non può essere

spiegato da malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche. La risposta alla sospensione del farmaco (dechallenge) deve essere clinicamente plausibile. L'evento deve essere farmacologicamente o fenomenologicamente definitivo, utilizzando una soddisfacente procedura di rechallenge se necessario.

2. **Probabile:** un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, con una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del farmaco, che non può essere attribuito a malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche, e che segue una risposta ragionevole dal punto di vista clinico (dechallenge). Per completare questa definizione non sono richieste informazioni sul rechallenge .
3. **Possibile:** un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, con una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del farmaco, ma che potrebbe anche essere spiegato dalle malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche. L'informazione sulla sospensione del farmaco possono essere assenti o non chiare.
4. **Improbabile:** un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, con una correlazione temporale con la somministrazione del farmaco che rende improbabile la correlazione causale, ed in cui altri farmaci, sostanze chimiche o patologie concomitanti forniscono spiegazioni plausibili.
5. **Condizionata/Non classificata:** un evento clinico, incluse le anomalie dei test di laboratorio, segnalato come reazione avversa, sul quale sono necessari più dati per una valutazione adeguata, oppure gli ulteriori dati sono ancora sotto esame.
6. **Non valutabile/Non classificabile:** una segnalazione che suggerisce una reazione avversa che non può essere valutata perché le informazioni sono insufficienti o contraddittorie, e che non può essere completata o verificata.

## 6. METODOLOGIA DELLO STUDIO

---

Verrà eseguito arruolando consecutivamente tutti i pazienti che iniziano un farmaco di nuova introduzione nell'arena clinica. Il paziente, dopo sottoscrizione di consenso informato scritto, verrà inserito nella coorte corrispondente al "nuovo farmaco" iniziato. Si verranno così a creare diverse coorti in relazione al numero di farmaci antiretrovirali che vengano progressivamente introdotti nel mercato.

- ✓ I pazienti che assumono più di un farmaco nuovo possono venire arruolati in più coorti di osservazione.
- ✓ Trattandosi di uno studio osservazionale le scelte terapeutiche saranno interamente rimesse alla libertà del rapporto tra il paziente e il medico curante di ogni singolo centro.
- ✓ I pazienti che non si presentano per un periodo superiore ai sei mesi, usciranno dallo studio e verranno considerati persi al follow up
- ✓ Se il paziente interrompe definitivamente il trattamento del “farmaco nuovo” uscirà dallo studio. Verranno però raccolti gli eventi avversi gravi e gli eventi inattesi che compariranno entro sei mesi dall’uscita dallo studio.
- ✓ La registrazione dei dati relativi ai pazienti avverrà on-line su internet tramite un sito dedicato: [www.cisai.info](http://www.cisai.info). La trasmissione periodica dei dati, che saranno criptati, e la raccolta di questi su un database appositamente predisposto avverrà sempre tramite internet.
- ✓ Verranno segnalati tramite apposita scheda disponibile su internet tutti gli eventi di III e IV grado secondo la classificazione ACTG, con particolare attenzione a tutti gli eventi inattesi, cioè non riportati sul foglietto illustrativo del farmaco o non segnalati negli studi clinici che hanno permesso la registrazione
- ✓ Sono previsti degli aggiornamenti periodici dello stato dei pazienti (follow up) a cadenza semestrale

I dati inseriti in rete riguarderanno le seguenti caratteristiche clinico-epidemiologiche dei pazienti:

#### **A. Scheda di arruolamento antiretrovirali**

- Data di nascita
- Sesso
- Fattore di rischio per HIV
- Origine etnica
- Classe CDC

- Peso
- Altezza
- Linfociti CD4+ all'arruolamento
- HIV-RNA plasmatico all'arruolamento
- Sierologia per HCV e per HBV
- HCV-RNA plasmatico all'arruolamento
- Genotipo HCV
- Presenza di lipodistrofia all'arruolamento
- Patologie concomitanti
- Esami ematochimici
- PAS/PAD
- Data inizio nuovo farmaco
- Terapia antiretrovirale concomitante
- Data di inizio della prima terapia antiretrovirale
- Terapie concomitanti
- Anamnesi farmacologia relativa ai farmaci antiretrovirali

#### **B. Follow-up semestrale antiretrovirali**

- Stato del paziente (vivo, deceduto, perso al follow up)
- Peso
- Linfociti CD4+
- HIV-RNA plasmatico
- HCV-RNA plasmatico
- genotipo HCV
- Patologie concomitanti
- Esami ematochimici
- PAS/PAD
- Prosecuzione del trattamento
- Attuale trattamento antiretrovirale in corso
- Trattamenti concomitanti
- Data di sospensione
- Causa di sospensione

In caso di insorgenza di un evento avverso che abbia le caratteristiche sopra descritte verrà compilata in rete una scheda di segnalazione di evento con i seguenti dati

### **C. Scheda di segnalazione evento avverso antiretrovirali**

- Descrizione evento avverso
- Gravità dell' evento
- Data di insorgenza
- Farmaci concomitanti e loro durata
- Grado dell'evento
- Relazione di causalità
- Esito dell'evento
- Prosecuzione del trattamento

I pazienti che entrano nell'osservazione per la terapia HCV verranno controllati con le tempistiche previste nella pratica clinica, e le relative informazioni raccolte a inizio e fine trattamento, con una visita di follow-up a sei mesi dal termine e tempestiva segnalazione di ogni evento avverso si verifichi in corso di terapia o entro i sei mesi dal termine

### **A. Scheda di arruolamento antivirali**

- Data di nascita
- Sesso
- Fattore di rischio per HCV
- Fattore di rischio per HIV se coinfecto
- Origine etnica
- Peso
- Altezza
- Sierologia per HCV
- HCV-RNA plasmatico all'arruolamento
- Genotipo HCV
- Stadiazione infezione da HCV
- Patologie concomitanti
- Terapie concomitanti croniche
- Esami ematochimici

- Data inizio nuovo farmaco
- Terapia antivirale concomitante
- Se coinfecto con HIV:
- Data di inizio della prima terapia antiretrovirale
- Terapie antiretrovirali concomitanti
- Linfociti CD4+ all'arruolamento
- Linfociti CD4+ nadir
- HIV-RNA plasmatico all'arruolamento

#### **B. Scheda fine trattamento antivirali**

- Stato del paziente (vivo, deceduto, perso al follow up)
- Completamento terapia
- Interruzione/modifica schema di trattamento
- HCV-RNA plasmatico
- Data negativizzazione HCV RNA
- Terapie per anemizzazione
- Esami ematochimici
- Se coinfecto con HIV
- Linfociti CD4+
- HIV-RNA plasmatico
- Attuale trattamento in corso
- Eventi avversi legati a terapia antiretrovirale

In caso di insorgenza di un evento avverso che abbia le caratteristiche sopra descritte verrà compilata in rete una scheda di segnalazione di evento con i seguenti dati

#### **C. Scheda di segnalazione evento avverso antiretrovirali**

- Descrizione evento avverso
- Gravità dell' evento
- Data di insorgenza
- Farmaci concomitanti e loro durata
- Grado dell'evento
- Relazione di causalità

- Esito dell'evento
- Prosecuzione del trattamento

Nota Bene: La segnalazione dell'evento all'interno del PROGETTO SCOLTA non esime ciascun medico partecipante dall'obbligo di segnalazione dell'evento avverso come previsto dalla legge in vigore (vedi punto 12).

## 7. TRATTAMENTO DEI DATI

---

Tutto ciò che potrà identificare i pazienti rimarrà confidenziale e i dati saranno trattati nel rispetto del decreto legislativo 196 del 30 giugno 2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali o Testo unico sulla privacy) sulla privacy. In particolare, il nome dei pazienti non viene registrato nel database dello studio e di conseguenza non verrà rivelato in alcuna relazione o pubblicazione.

Tutti i centri sono collegati in rete. I dati clinico-epidemiologici vengono registrati su apposito data base in internet ([www.cisai.info](http://www.cisai.info)).

Tutte le informazioni dei pazienti, sia quelle in transito che quelle memorizzate sul server on-line, verranno crittografate per garantire ulteriormente la privacy dei pazienti coinvolti nel progetto e per evitare eventuali furti o la diffusione accidentale delle informazioni raccolte.

Ad ogni centro partecipante verrà assegnata una chiave di cifratura che verrà usata per codificare ed utilizzare soltanto le proprie informazioni.

## 8. CENTRI PARTECIPANTI

---

Parteciperanno al **PROGETTO SCOLTA** tutti i centri aderenti al gruppo CISAI. La partecipazione al progetto potrà essere parziale, riguardare cioè anche solo un farmaco.

- ✓ Vi sarà inoltre la possibilità per centri non aderenti al gruppo CISAI di partecipare in qualsiasi momento al Progetto SCOLTA, compilando un modulo di adesione presente sul sito [www.cisai.info](http://www.cisai.info).
- ✓ Il coordinamento e la supervisione del progetto saranno attuati dalla segreteria scientifica

- ✓ Ciascun centro partecipante riceverà dalla segreteria scientifica a cadenza trimestrale una newsletter contenente informazioni riguardo la situazione degli arruolamenti e i dati riassuntivi degli eventi avversi dei nuovi farmaci.

## **9. DURATA DELLO STUDIO**

---

La durata prevista del Progetto è di ulteriori cinque anni, salvo diverse disposizioni decise dal Comitato scientifico del Progetto

## **10. METODI DI ANALISI DEI DATI**

---

### **10.1 DIMENSIONI DEL CAMPIONE**

---

Trattandosi di uno studio di farmacovigilanza osservazionale non randomizzato nessun calcolo per la dimensione del campione è stato eseguito. Tuttavia sulla base dell'esperienza del precedente studio, l'introduzione sul mercato di un nuovo antiretrovirale, nella fattispecie nel finavir, ci ha permesso di arruolare entro un anno circa 200 pazienti nei dieci centri partecipanti e con questa numerosità siamo stati in grado di stimare l'incidenza di reazioni grave non rare. Aumentando il numero dei centri partecipanti ci auspichiamo che ciascuna coorte possa raggiungere una numerosità tale da permettere l'identificazione anche di eventi che occorrono ogni mille pazienti trattati.

### **10.2 ANALISI STATISTICA**

---

Su tutti i parametri saranno eseguite le statistiche descrittive consuete e cioè: media, deviazione standard, mediana, valore minimo e massimo per le variabili continue, frequenze assolute e relative per le variabili di categoria. Per quanto concerne gli eventi avversi sarà calcolato il tasso di incidenza come numero di eventi in relazione alle persone-tempo di osservazione. I tassi di incidenza e i relativi intervalli di confidenza saranno calcolati sul totale della popolazione trattata con un determinato farmaco e su strati di potenziali fattori di rischio come età, durata della malattia, epatopatia e comorbidità. Il paziente perso al follow-up conterà per il periodo in cui è stato osservato.

A scadenza annuale verranno eseguite analisi dei dati intermedie.



## 11. ASSICURAZIONE

---

Trattandosi di uno studio osservazionale di farmacovigilanza che non prevede l'utilizzo di farmaci sperimentali, non è stata prevista nessuna copertura assicurativa; peraltro lo studio è spontaneo, non sponsorizzato.

## 12. ADEMPIMENTI DI LEGGE

---

La normativa vigente in Italia è regolata da diversi decreti.

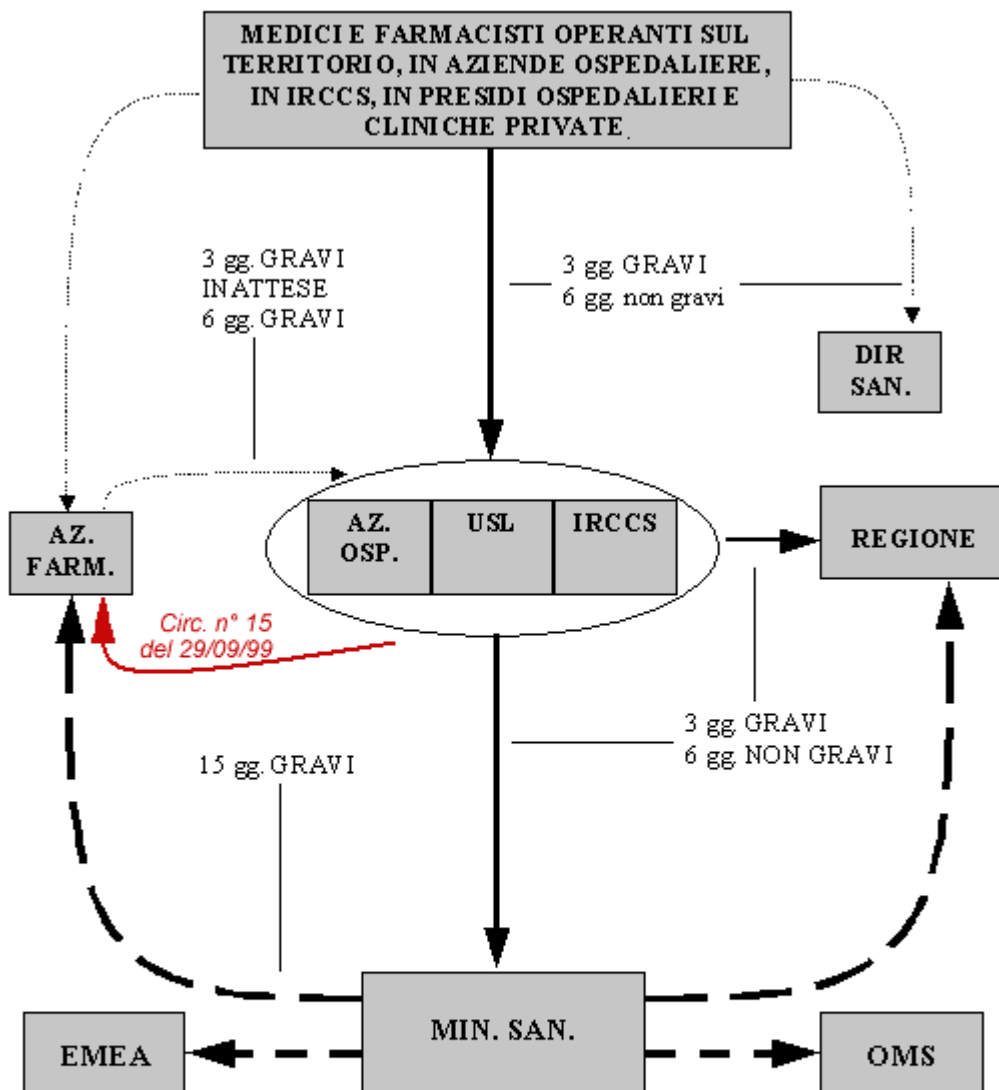
- Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 - Titolo IX FARMACOVIGILANZA - Artt. 129-134
- Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
- Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95. Attuazione della direttiva 2000/38/CE in materia di Farmacovigilanza pubblicato nella GU n. 101 del 3 maggio 2003, provvedimento che va a sostituire gli art. 2,3,4 e 11 del Decreto Legislativo 44/97 e che è entrato in vigore il 18 maggio 2003.
- Decreto 10 maggio 2001. Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta.
- Circolare Ministeriale 29 settembre 1999, n. 15. Integrazioni alla circolare 24 settembre 1997, n. 12. Trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse.
- Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici.
- Circolare 24 settembre 1997, n.12 (abrogata in parte). Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44: "Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.54 del 6 marzo 1997. I commi relativi alla farmacovigilanza (6,7,8,9,10,11,12) non sono più in vigore in quanto riferiti agli articoli del DLvo 44/97 sostituiti da quelli presenti nel DLvo 95/03.
- Decreto 7 agosto 1997. Sostituzione del Modello A allegato al decreto ministeriale 20 aprile 1991 recante approvazione dei modelli di schede e dello schema di relazione previsti dal

decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n.93, recante il regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art.9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.

- La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa di cui al D.M. 07.08.97 è ancora valida in attesa che venga modificata con la nuova normativa. Le Aziende Farmaceutiche non sono però più tenute a fornire ai medici le schede di segnalazione in quanto con l'applicazione del DLvo 8 aprile 2003, n 95 è stato abrogato in toto il D.P.R. 93/91.
- Decreto Legislativo n.44 del 18 febbraio 1997. Attuazione della Direttiva 93/39/CEE che modifica le Direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.54 del 6-3-1997
- Decreto Ministeriale del 20 aprile 1991. Approvazione dei modelli di schede e dello schema di relazione previsti dal decreto del Presidente della Repubblica 25 gennaio 1991, n.93, recante il regolamento di esecuzione delle disposizioni di cui all'art.9 del decreto-legge 30 ottobre 1987, n.443, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 dicembre 1987, n. 531, sulle modalità di attuazione della farmacovigilanza attraverso le strutture pubbliche.
- Il decreto ministeriale del 12 dicembre 2003 all'art.1 comma 1 indica che il modello A di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini, allegato del decreto 7 agosto 1997, è sostituito dalla scheda in allegato 1 del decreto.

La scheda, una volta compilata, va inviata al responsabile della FV dell'ASL o della AO di appartenenza.

Le modalità di trasmissione delle segnalazioni di reazioni avverse, riportate al punto 6 della Circolare 24 Settembre 1997 n. 12, e successiva integrazione (Circolare 29 settembre 1999, n. 15) seguono il flusso della segnalazione (fig.1 a pag.13) riportato come allegato 4 della circolare n. 12 (<http://www.farmacovigilanza.org/flusso.htm>, ultimo accesso 28 febbraio 2013).



- DIR. SAN. = Direzione sanitaria di presidio ospedaliero o clinica privata
- AZ. FARM. = Azienda farmaceutica
- AZ. OSP. = Azienda ospedaliera
- USL = Unità sanitaria locale
- IRCCS = Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico
- EMEA = Agenzia europea per la valutazione dei medicinali
- OMS = Organizzazione mondiale della sanità
- MIN. SAN. = Ministero della sanità

**Figura 1.** Flusso segnalazioni Farmacovigilanza.

## 13. RESPONSABILI DEL PROGETTO

---

GIULIANO RIZZARDINI

DIVISIONE DI MALATTIE INFETTIVE

OSPEDALE LUIGI SACCO – MILANO

TEL. 02.39043489

### **Comitato Scientifico**

PAOLO BONFANTI

GIUSEPPE DE SOCIO

ANTONIO DI BIAGIO

GIORDANO MADEDDU

PAOLO MAGGI

CANIO MARTINELLI

GIANCARLO OROFINO

GIUSTINO PARRUTI

GIOVANNI PENCO

TIZIANA QUIRINO

ELENA RICCI

FRANCESCA VICHI

### SEGRETERIA SCIENTIFICA

PAOLO BONFANTI

TIZIANA QUIRINO

### ANALISI STATISTICA

ELENA RICCI

## 14. BIBLIOGRAFIA

---

1. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Shechter MT, Montaner JS. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-454.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-850
3. Carr A, Samaras K, Burton S et al: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58
4. Carr A, Miller J, Law M, Cooper D. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia, and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-F32.
5. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-2099
6. Saint Marc T, Partisani M, Poizot Martin I et al: A syndrome of peripheral fat wasting in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1667
7. Cameron DW, Heath-Chiozzi , Danner S et al: Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-549.
8. Hammer SM, Kathleen ES, Hughes MD et al: A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4+ cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337: 725-733.
9. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA et al: Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection with Saquinavir, Zidovudine and Zalcitabine. *N Engl J Med* 1996, 334:1011-1017.

10. Ricci E, Parazzini F: Gli eventi rari: l'importanza degli studi di farmacovigilanza. *Giornale Italiano di Malattie Infettive* 2001; 7 (supplemento 2): S21 – S 23
11. Soriano V, Peters MG, Zeuzem S. New therapies for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48:313-20.
12. Bonfanti P, Valsecchi L, Parazzini F et al: Incidence of adverse reactions in HIV-patients treated with protease inhibitors: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 236-245
13. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, Penco G, Rosella E, Miccolis S, Melzi S, Mura MS, Landonio S, Ricci E, Quirino T, for the CISAI Group. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project. *Biomed Pharmacother*; 2008; 62: 6-11.
14. De Socio GV, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Madeddu G, Penco G, Gianelli E, Martinelli C, Carradori S, Quirino T, Rizzardini G; for the CISAI Study Group. Cholesterol levels in HIV-HCV infected patients treated with lopinavir/r: Results from the SCOLTA project. *Biomed Pharmacother*. 2008; 62: 16-20
15. Giuntini R, Martinelli C, Ricci E, Vichi F, Gianelli E, Madeddu G, Abeli C, Palvarini L, Penco G, Marconi P, Grosso C, Pellicanò G, Bonfanti P, Quirino T for the C.I.S.A.I. Study Group (Italian Coordinators for the Study of Allergies and HIV Infection). Efficacy and safety of boosted and unboosted atazanavir-containing regimens in real life: results from a multicenter cohort study. *HIV Med* 2010; 11: 40-45
16. Bonfanti P, Ricci E, De Socio G, Molteni C, Rusconi S, Vichi F, Penco G, Antinori A, Cordier L, Maggi P, Celesia BM, Grosso C, Quirino T. Low frequency of skin reactions in a cohort of patients on raltegravir. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1800-2.
17. Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E, Carezzi L, Martinelli C, di Biagio A, Parruti G, Orofino G, Mura MS, Bonfanti P; for the C.I.S.A.I Group. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS* 2012; 26: 2412-2415

18. Menzaghi B, Ricci E, Carezzi L, Parruti G, Orofino G, Guastavigna M, Madeddu G, Maggi P, Di Biagio A, Corsi P, Marconi P, Penco G, De Socio GV, Martinelli C, Vichi F, Celesia BM, Franzetti M, Grosso C, Molteni C, Bonfanti P, Quirino T, for the CISAI Group. Safety and durability in a cohort of HIV-positive patients treated with once and twice daily darunavir-based therapy (SCOLTA Project). *Biomed Pharmacother*, in press
19. Di Biagio A, Ricci E, Viscoli C, Mesini A, Menzaghi B, Carezzi L, Orofino G, Parruti G, Martinelli C, Madeddu G, De Socio GV, Franzetti M, Quirino T, Bonfanti P, on behalf of the CISAI Study Group. The use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors sparing regimens in treatment-experienced HIV-1 infected patients. *Curr HIV Res*, in press
20. Mariani L, Minora T, Ventresca GP. Drug surveillance and adverse reactions to drugs. The literature and importance of historical data. *Clin Ter* 1996; 147: 653-672.
21. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Version 1.0, December 2004; clarification August 2009 (consultato il 28 febbraio 2013 al link: [www.rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtable.aspx](http://www.rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtable.aspx))
22. Olsson S. National Pharmacovigilance Systems. WHO Collaborating Centre of International Drug monitoring, Uppsala, Sweden, 2<sup>nd</sup> ed, 1999

## 15. ALLEGATI

---

1. Consenso informato
2. Scheda informativa per il paziente
3. Lettera informativa per il curante
4. Sinossi dello studio
5. Centri partecipanti allo studio
6. Algoritmo per il nesso di causalità
7. ACTG adverse experience grading scales
8. Copia schede di lavoro informatiche sezione Antiretrovirals
9. Bozza schede di lavoro sezione Antivirals
10. Approvazione CE 2002