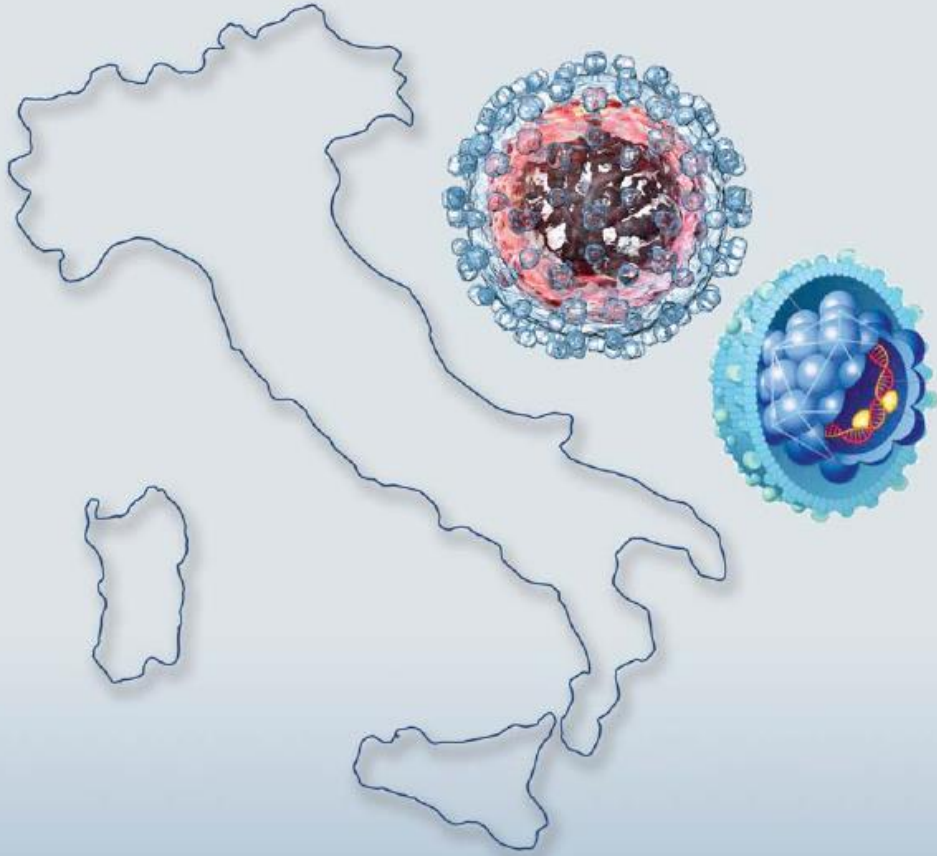


THE PITER MEETING



www.progettopiter.it

Rome, 7 May 2019

AULA POCCHIARI - Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299

Presentation of PITER HBV/HDV cohort

Maurizia Rossana Brunetto

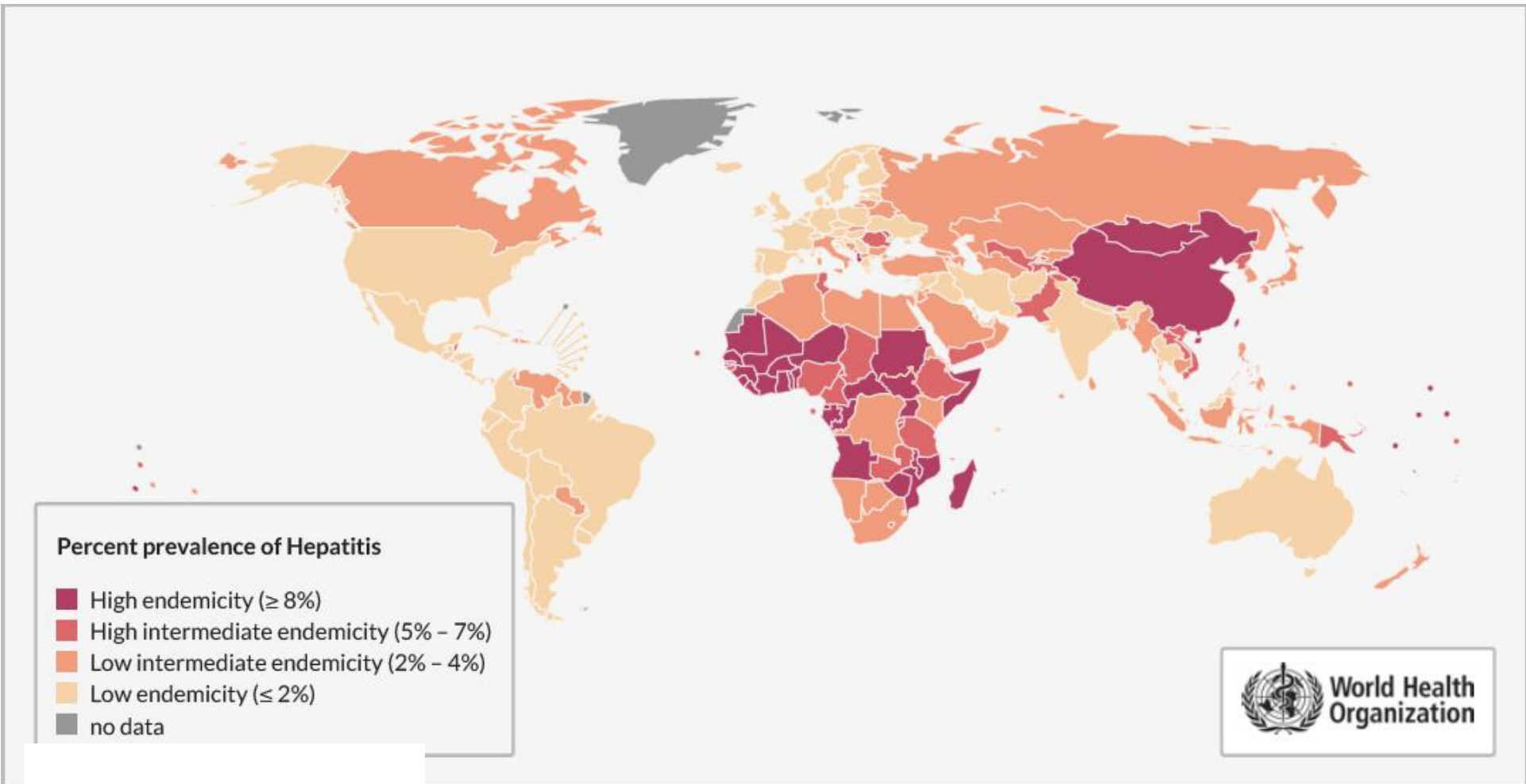
Dipt di Clinica Medica e Sperimentale – Università di Pisa
UO Epatologia – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Centro
Riferimento Regionale “*Diagnosi e trattamento delle epatopatie
croniche e del tumore di fegato*” Pisa

Disclosures

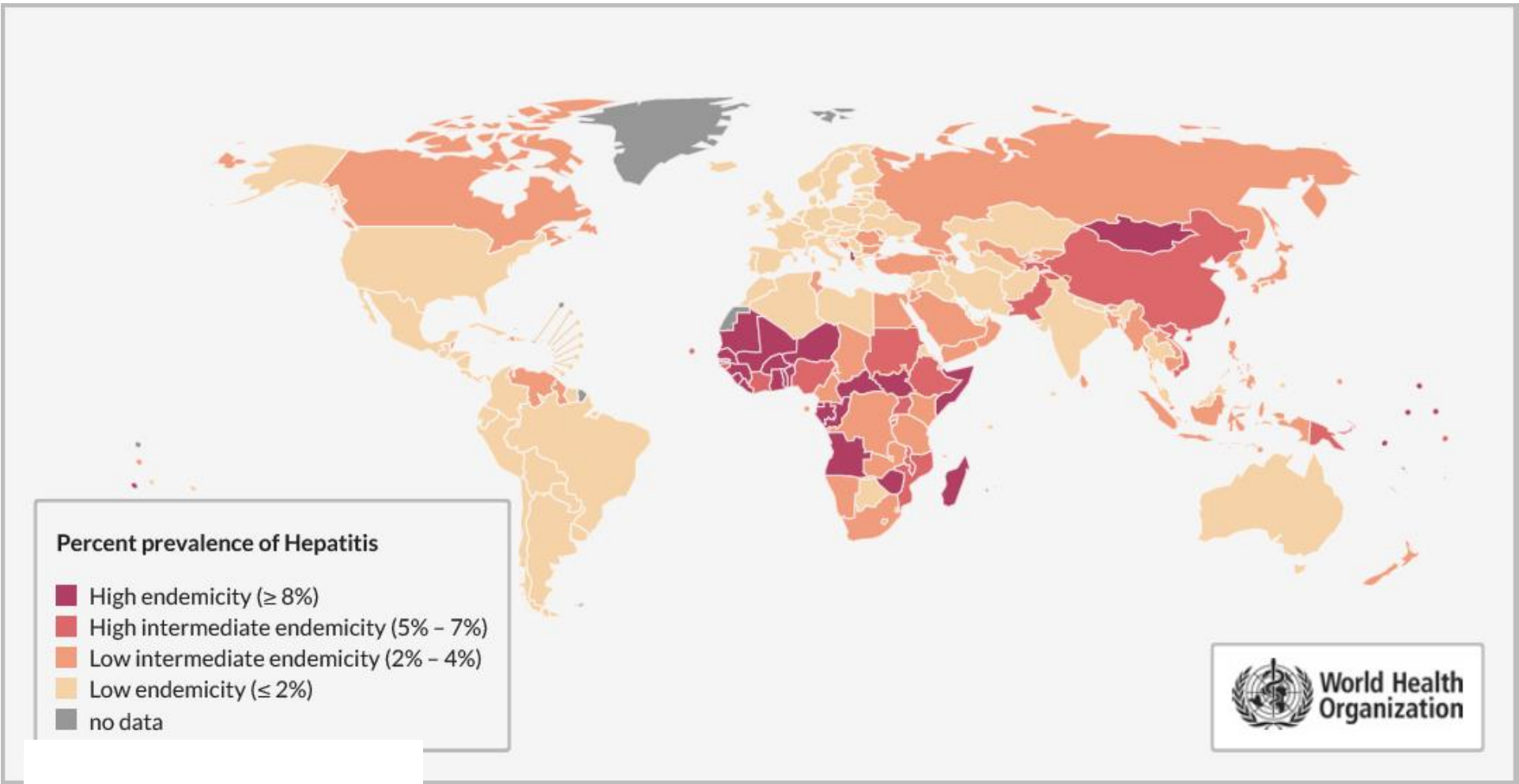
Advisory board: Abbott, AbbVie, Gilead, Roche

Speakers' bureau: AbbVie, BMS, Gilead, MSD, Janssen

Research grant: AbbVie, BMS, MSD

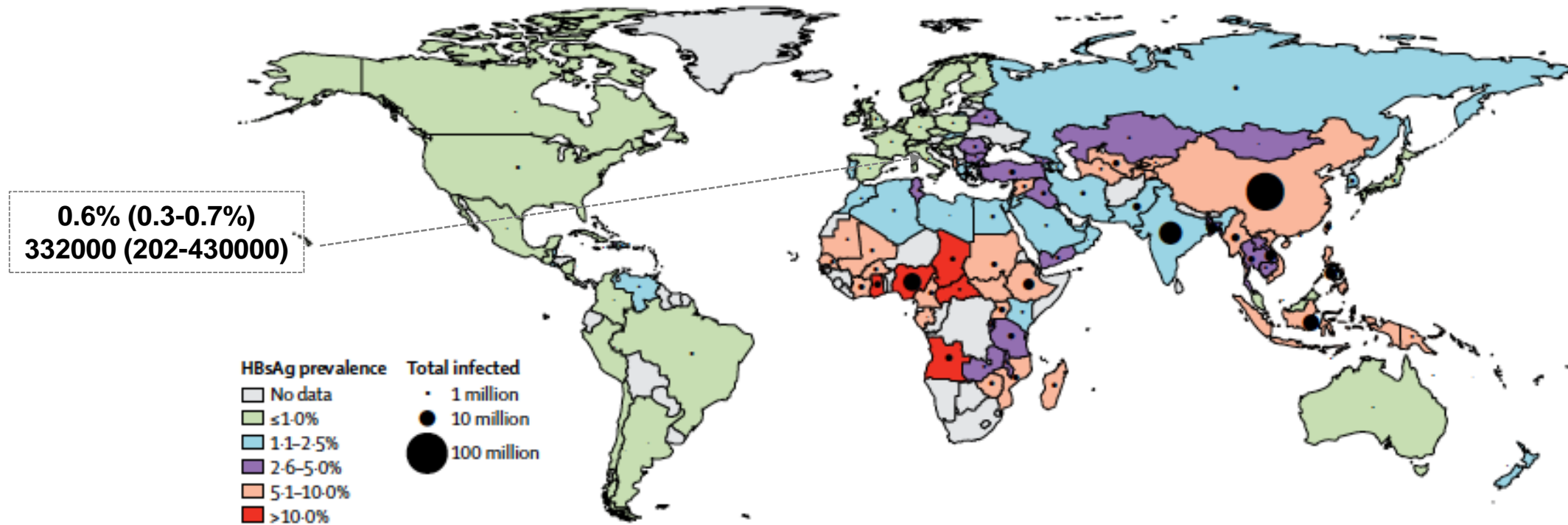


HBsAg prevalence in the prevaccination era in all ages and in under 5 years old population



HBsAg prevalence in 2015 in all ages

Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study



Estimates for countries with available data and a model (all ages)

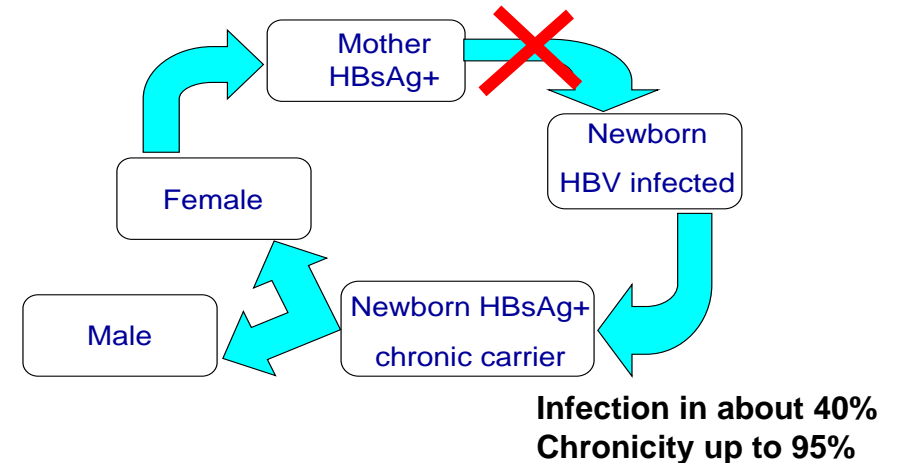
- The study was aimed to estimate the national, regional, and global prevalence of HBsAg in the general population and in the population aged 5 years in 2016, as well as coverage of prophylaxis, diagnosis, and treatment.
- In this modelling study, we used a Delphi process that included a literature review in PubMed and Embase, followed by interviews with experts, to quantify the historical epidemiology of HBV infection.

HBV infection in Italy: major factors responsible for the reduction of the endemicity

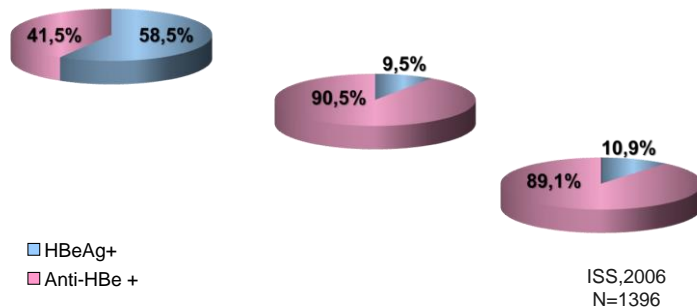
- improvement of the social-economic conditions (*pregnancy in older age; lower natality; better hygienic measures*)
- vaccination of newborns from HBsAg positive mothers (*from 1983*)
- universal vaccination (*from 1991*)

The pivotal role of mother to child transmission of HBV on the maintenance of HBV endemicity

The natural cycle of HBsAg carriage



HBV Infection in Italy: prevalence of HBeAg or anti-HBe positive cases

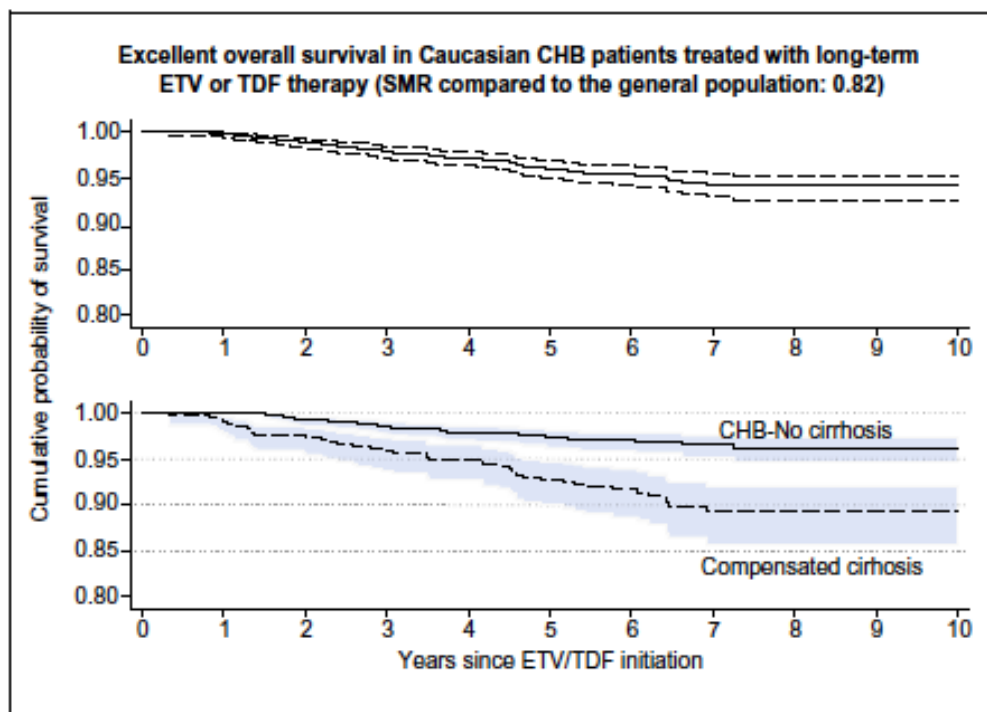


Probability to become chronic HBV carrier according to age of infection

95%	Newborns from HBsAg+/HBeAg+ mother
23% - 28%	1-5 year old children
3%	18-24 year old young adults
<1%	Immunocompetent adults

Eight-year survival in CHB patients under long-term ETV and TDF therapy is similar to the general population

1951 adult Caucasian with CHB with (27%) /without cirrhosis, without HCC at BL on NUCs for at least 12 months /median 6 years)

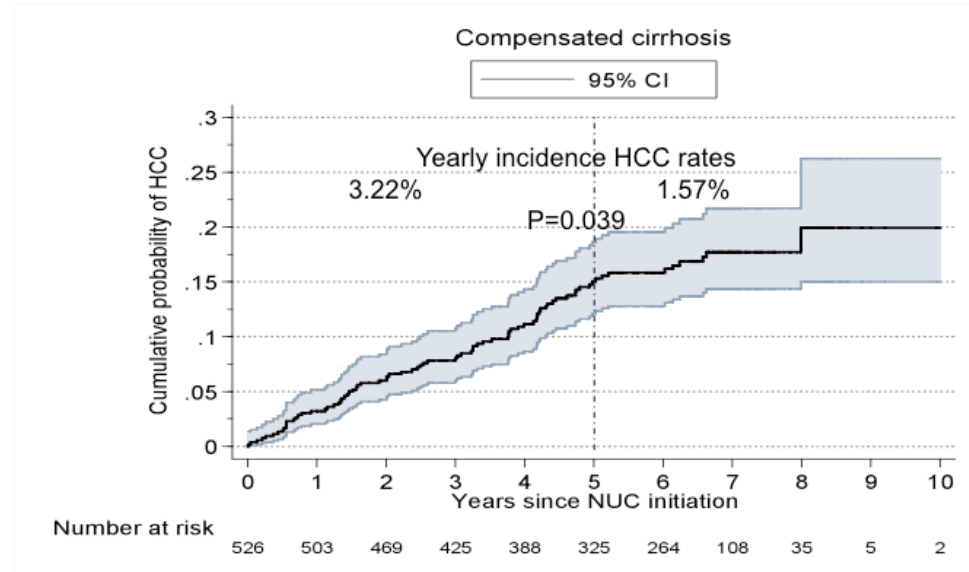
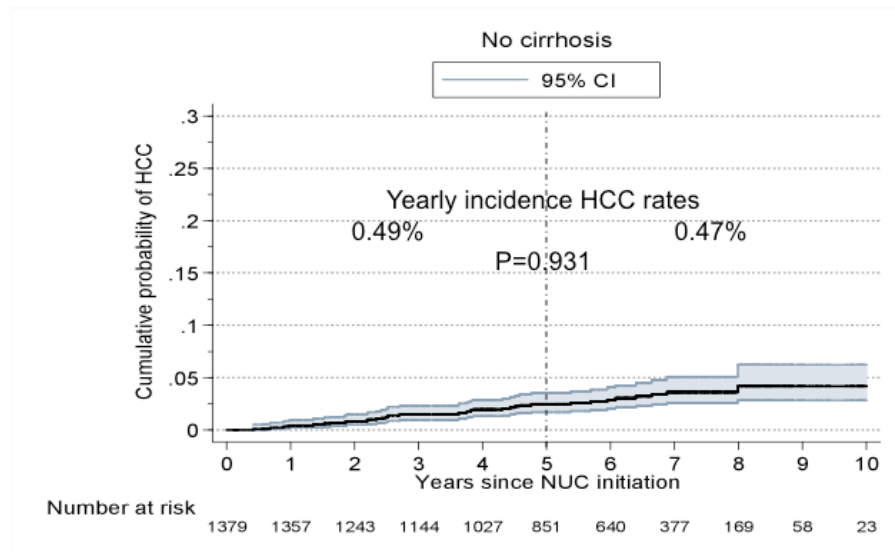


	Survival propability at			
	1 y.	3 y.	5 y.	8 y.
CHB without CI	100	98.5	97.3	96.2
CHB with CI	99.1	95.9	92.8	89.3

- Mortality of non-cirrhotics seems to be lower than that of the general population
- Mortality of cirrhotics is similar to that of the general population
- HCC is the main factor affecting patient mortality
- 2.6% of the patients had major liver related events events (death od OLT)

Overall mortality rate was 0.77 (95%CI 0.62-0.96) comparable to that of the general population, 0.82 (95%CI 0.66-1.039)

The PAGE B cohort study: 10-year cumulative probability of HCC during NUC therapy



After the first 5 years of ETV or TDF therapy in CHB patients, the HCC incidence is decreasing, with the decrease being more evident in patients with baseline cirrhosis



2016 estimates of HBsAg prevalence, treatment and prophylaxis, by country

	Historical prevalence (%)	Modelled prevalence* (1-2 to 2-4)	HBsAg-positive population, thousands* (97-195)	Treated/treatment eligible† (%)	Diagnosed (%)‡	HBsAg prevalence in children aged 5 years* (0.3 to 0.6)	HBsAg-positive population aged 5 years* (440-900)	Prophylaxis coverage (%)			
								Three-dose vaccination before age 1 year§	Timely birth dose§	HBIG and full vaccination¶	Antiviral treatment of mothers
Israel	1.75%	1.7%	142	1600/34 800 (5%)	20 100 (14%)	0.4%	640	95%	95%	19%	0%
Italy	0.60%	0.6%	332	35 000/75 800 (46%)	97 100 (29%)	<0.1%	30	94%	96%	90%	10%
Netherlands	0.20%	0.3%	47	5500/12 000 (42%)	22 500 (51%)	<0.1%	60	93%	99%	89%	50%

Denominator is the estimated HBsAg pos population

Treatment eligible reflects the estimated number of HBsAg-positive individuals (diagnosed and undiagnosed) with a high viral load ($\geq 20\,000$ IU/mL) or with cirrhosis, hepatocellular carcinoma, or liver transplantation, independent of viral load.

The need for a better characterization of the virologic profile of our HBV carriers to warrant appropriate treatment, when required

What about migrants?



Migrants and Chronic hepatitis B virus Infection

About 5.000.000 of documented migrants and about 400.000 of undocumented¹

ISTAT Data:

on January 1st 2018, **3.714.934** non –EU citizens were regularly living in Italy.

The more represented countries were:

- Morocco (443.147- estimated HBV prevalence **1.81%²**),
- Albania (430.340 – est. HBV prev. **7.11%²**),
- China (309.110 – est HBV prevalence **7.20%²**),
- Ucraina (235.245)
- Philippines (161.609 - est. HBV prev. **16.7%²**).

Immigrants from CE countries with significant HBV endemicity

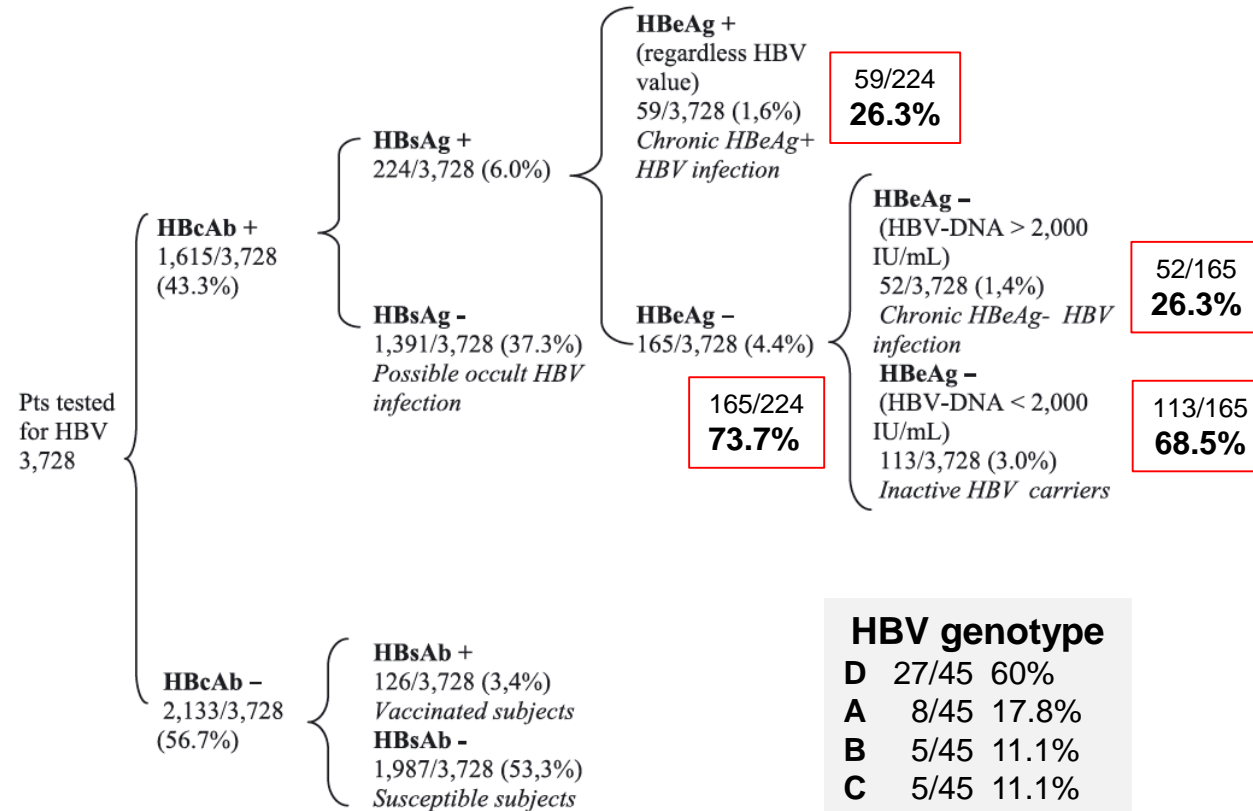
- Romania (1190000 - est. HBV prev. **4.4%²**)

Undocumented migrants: 279-461.000¹ (mainly from Nord and Sub Saharan Africa, Middle East - est. HBV prev **2.2-9%²**)

**Over 172.000 HBV
infected migrants**

*(reasonable to estimate a
number of HBV carriers
ranging from 2 to 300.000)*

Point-of-Care Screening, Prevalence, and Risk Factors for Hepatitis B Infection Among 3,728 Mainly Undocumented Migrants From Non-EU Countries in Northern Italy



- Longitudinal prospective study from January 2006 to April 2010 to assess HBV exposure in undocumented migrants who accessed the Service of International Medicine of Brescia's Local Health Authority
- Screening accepted by 3728 of 4078 (91,4%) of the subjects

The present profile of chronic hepatitis B virus infection highlights future challenges: An analysis of the Multicenter Italian MASTER-B cohort.

- Cross-sectional multicenter study, 73 Centers involved in Italy
- **2877** HBsAg carriers enrolled from 2012 to 2015

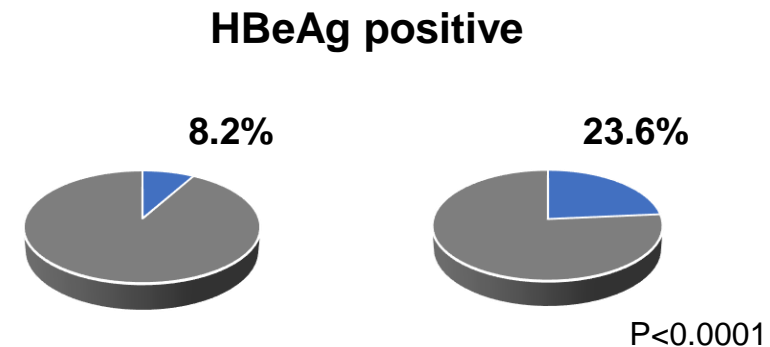
Characteristics of HBsAg positive patients (n= 2877).

Variable	Median or n	(Q1, Q3) or%
Age(years)	49.8	(36.6, 60.1)
Gender (male)	1,973	68.58%
BMI (Kg/m ²)	24.9	(22.7, 27.6)
Origin		
Italian natives	2106	73.30%
Non-Italian Natives (NINs)	767	26.70%
Provenience of NINs		
East Europe	378	49.28%
Asia	193	25.16%
Africa	171	22.29%
Other	25	3.25%
Liver biopsy	1220	41.87%
Disease stage		
Chronic infection	556	19.56%
Chronic Hepatitis	1,657	58.30%
Cirrhosis	629	22.13%
HCC	109	3.8%
HBeAg positive ^a	342	13.09%
Anti-HDV positive ^b	157	8.18%
Anti-HCV positive ^c	80	3.72%

^a Tested in 2567 patients.

^b Tested in 1895 patients.

^c Tested in 2123 patients.

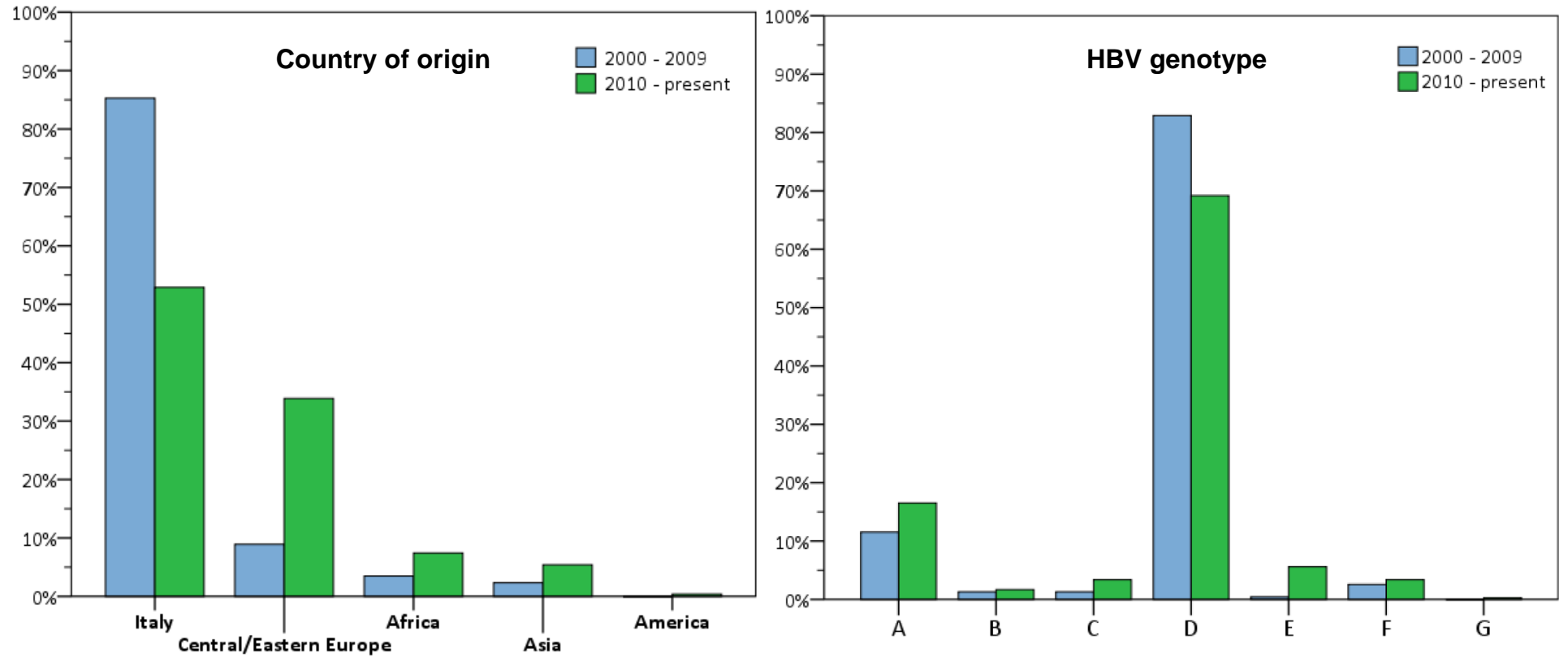


Median age of

Italian natives	54.5 (44.7-63.0) y.
Non Italian natives	35.2 (28.6-43.6) y.

$P < 0.0001$

HBsAg Carriers admitted at the UO Hepatology of Pisa: 2000-2019



		2000 – 2009	2010 - present	Total	P
		n = 258	n = 499	n = 757	
Origin	<i>Italy</i>	220 (85.3)	264 (52.9)	484 (63.9)	<0.001
	<i>Central-East EU</i>	23 (8.9)	169 (33.9)	192 (25.4)	
	<i>Africa</i>	9 (3.5)	37 (7.4)	46 (6.1)	
	<i>Asia</i>	6 (2.3)	27 (5.4)	33 (4.4)	
	<i>America</i>	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.3)	
Genotype	<i>A</i>	27 (11.5)	59 (16.5)	86 (14.6)	0.003
	<i>B</i>	3 (1.3)	6 (1.7)	9 (1.5)	
	<i>C</i>	3 (1.3)	12 (3.4)	15 (2.5)	
	<i>D</i>	194 (82.9)	247 (69.2)	441 (74.6)	
	<i>E</i>	1 (0.4)	20 (5.6)	21 (3.6)	
	<i>F</i>	6 (2.6)	12 (3.4)	18 (3.0)	
	<i>G</i>	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	
	<i>unknown</i>	24	142	166	

Median age of the 2000-2010 cohort
58.7 (25.7-84) years

Median age of the 2010-present cohort
47.8 (16-85.5) years

Diagnostic accuracy of current and new HBV markers

Genotype D: 100%

84.3%

<i>Prediction of:</i>	Inactive infection
<i>HBsAg levels HBV-DNA levels</i>	<1000 IU/mL plus <2000 IUI/mL
<i>Population</i>	209
Sensitivity	91.1%
Specificity	95.4%
PPV	87.9%
NPV	96.7%
Diagnostic Accuracy	94.5%

All carriers with
HBV-DNA < 20000
IU/ml and ALT < 40
U/l at admission

153
69%
83.3%
84.5%
67.1%
75.2%

Diagnostic accuracy of current and new HBV markers

Genotype D: 100%

84.3%

Prediction of:	Inactive infection
HBsAg levels HBV-DNA levels	<1000 IU/mL plus <2000 IUI/mL
Population	209
Sensitivity	91.1%
Specificity	95.4%
PPV	87.9%
NPV	96.7%
Diagnostic Accuracy	94.5%

All carriers with
HBV-DNA < 20000
IU/ml and ALT < 40
U/l at admission

153
69%
83.3%
84.5%
67.1%
75.2%

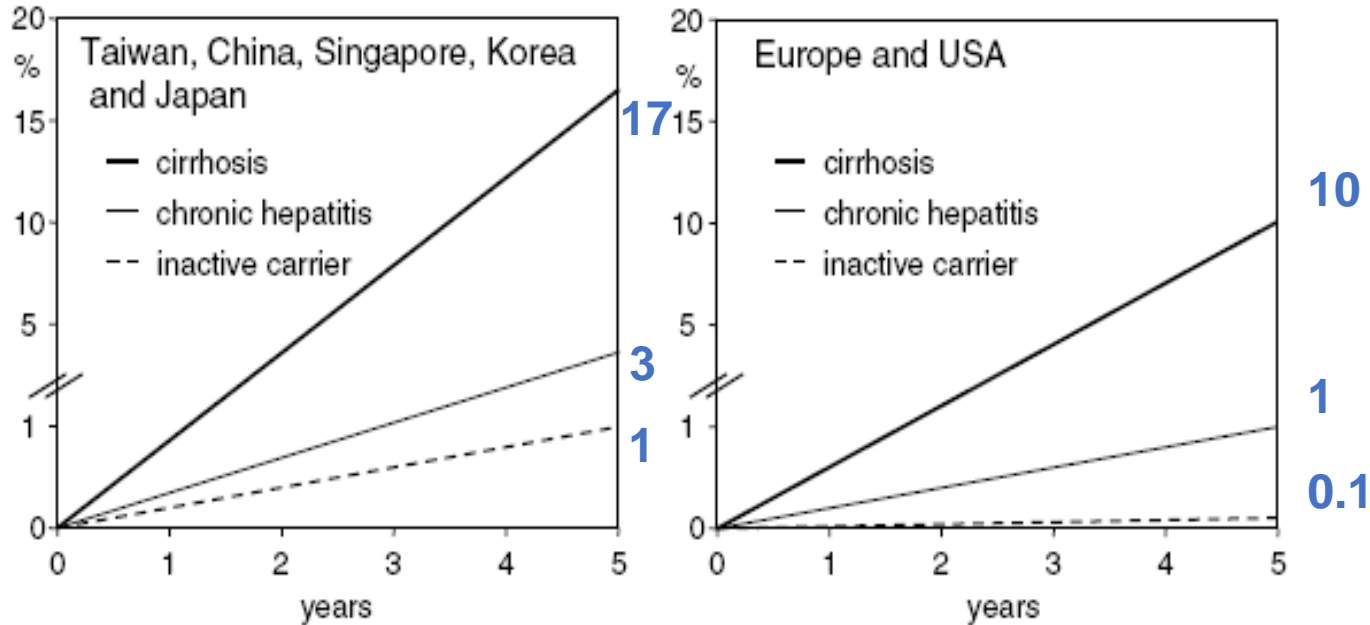
Diagnostic performance of	HBV-DNA <2000 IU/ml HBcrAg ≤ 3 Log U/ml	HBV-DNA <2000 IU/ml HBcrAg ≤ 3 Log Tot anti-HBc ≤ 16937 IU/ml
Sensitivity	95.5%	93%
Specificity	74.2%	84.4%
PPV	83.0%	88.9%
NPV	94.2%	90.3%
Diagnostic accuracy	86.8	89.5%

In HBeAg negative carriers (IC) **HBsAg >1,000-IU/mL** was associated with:

- **age ≤40-years** ($P=0.009$), **non-D HBV-genotype** ($P=0.041$) and **non Italian origin** ($P=0.003$) *at univariate analysis*;
- **non-D genotype** ($P=0.038$) and **origin** ($P=0.049$) *at multivariate analysis*

Factors influencing Chronic Hepatitis B progression

Cumulative 5 year incidence of HCC in pts with chronic hepatitis B infection according to geographical area and clinical status



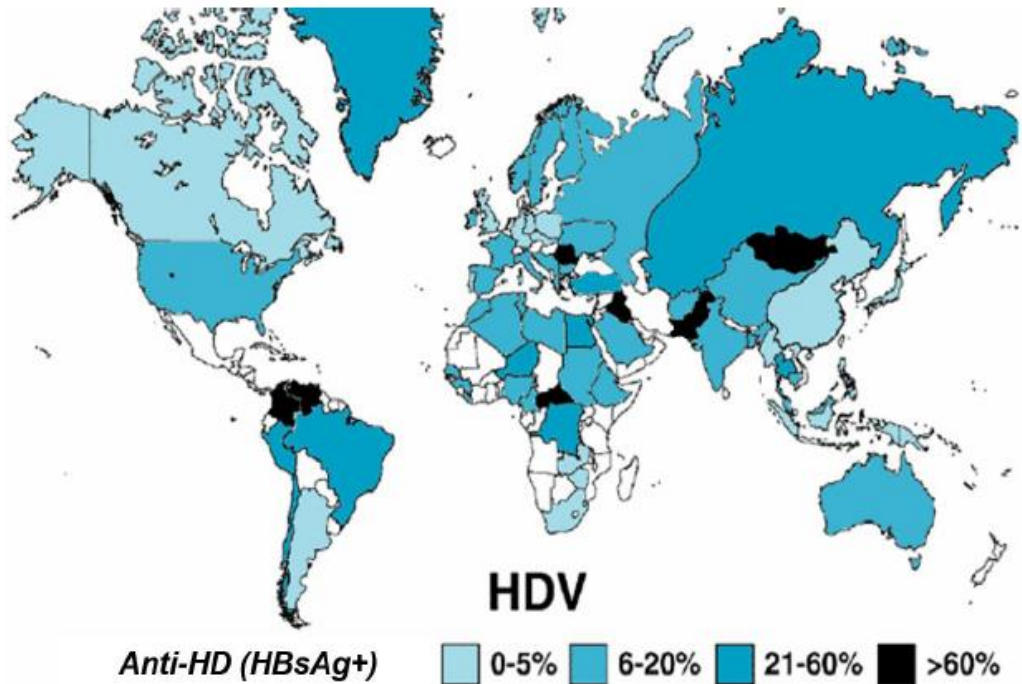
- Duration of the infection, but particularly the *years of persistence* of florid viral replication is a major factor for HCC
- The shorter duration of the HBeAg positive phase in HBV carriers from Western Countries as compared to Asians may explain, at least in part, the higher HCC risk observed in the latter even if inactive carriers

The risk of diseases progression and HCC development are influenced by:

- others **viral factors** such as **Genotype** (A vs D, B vs C), Subgenotypes (A1 vs A2, Ba vs Bj) and **viral quasispecies**
- **host's factors**: gender, immune competence, race, genetic, co-morbidities
- **Environmental factors**: nutrition, aflatoxin, alcohol

HDV infection and liver disease

HDV Global Prevalence: 15-20 Million
4-6% of HBV-Infected Population Infected with HDV



- At least 5% of people with chronic HBV infection are co-infected with HDV
- 15 – 20 million persons infected with HDV worldwide.
- However, this is a broad global estimation since many countries do not report the prevalence of HDV.
- Chronic hepatitis D shows usually a progressive course with faster progression to cirrhosis as compared to CHB

- To better characterize the virologic profile of HBV carriers followed-up in Italian Hepatology Centers according to their ethnicity
- To correlate each virologic profile with the presence/absence of liver disease and the risk of CHB progression and HCC



To update the HBV epidemiology in the hospital setting and the natural history of chronic HBV infection in a multiethnic context

- To develop adequate diagnostic algorithms to warrant an appropriate treatment in all the HBV carriers, when required
- To monitor the response rates to antiviral treatment and identify factors influencing the response in the real life



To identify tools fostering a personalized treatment

The HBV Lovers: E. Villa, S. Vella, T. Santantonio, G. Raimondo, M. Puoti, A. Marzano, P. Lampertico, L. Kondili, GB Gaeta, C. Ferrari, V. Di Marco, B.Coco and MR Brunetto

STUDIO DI COORTE – PITER HBV/HDV

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

PROTOCOLLO

1. Introduzione

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

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

PITER-HBV/HDV si propone come uno studio prospettico multicentrico di una popolazione distribuita su tutto il territorio italiano, includendo nella stessa rete anche i pazienti delle coorti locali già esistenti, per valutare complessivamente l'epidemiologia clinica dell'infezione e malattia HBV/HDV correlata in Italia.

3. Disegno dello studio

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



STUDIO DI COORTE – PITER HBV/HDV

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

3.2 Obiettivi specifici dello studio

- caratterizzare il profilo epidemiologico-clinico dell'infezione e della malattia cronica correlata all'infezione da HBV e HDV nei pazienti in cura in Italia;
- caratterizzare il profilo virologico del portatore cronico HBsAg positivo per definire la fase di infezione;
- valutare l'impatto nella pratica clinica e a lungo termine dei farmaci ad azione antivirale usati, sugli *outcome* terapeutici nei differenti contesti clinici, in considerazione anche della storia naturale dell'HBV con o senza infezione da HDV, la risposta alla terapia legata al genere e il *pattern* di comorbidità;
- valutare il profilo di comorbidità e di coinfezioni da HIV e HCV (pregresso o in atto) e la loro evoluzione in relazione a vari fattori sociodemografici;
- valutare l'impatto clinico dei farmaci usati per la terapia della malattia cronica HBV correlata sia nella patologia cronica del fegato (steatosi, cirrosi, scompenso e HCC), che nelle malattie croniche extraepatiche (diabete, ipertensione, iperlipidemia, obesità, malattia renale cronica (CKD), e malattie ossee (osteopenia, osteoporosi, deficienza di vitamina D) in presenza di monoinfezione da HBV e/o delle coinfezioni da HIV e/o HCV;
- creare e seguire nel tempo una coorte nazionale di pazienti con il profilo di infezione/malattia definito in tempo per poter valutare anche il ruolo delle nuove molecole antivirali in arrivo ed eventualmente la sospensione della terapia con analoghi nucleos/(t)idi.

3.2 Obiettivi Secondari

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

4. Coordinamento dello studio

Lo studio di coorte PITER HBV/HDV verrà coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall'Associazione Italiana Studio del Fegato (AISF) e dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), attraverso un Comitato Esecutivo (**Allegato 1**). Parteciperanno a PITER HBV/HDV i maggiori centri clinici epatologici ed infettivologici italiani, distribuiti su tutto il territorio nazionale (**Allegato 2**).

6. Studi Ancillari e Sottostudi

Potranno essere condotti studi ancillari o sottostudi, previa richiesta di valutazione da parte del Comitato Esecutivo di PITER e approvazione del Comitato Etico del centro Coordinatore (ISS).

STUDIO DI COORTE – PITER HBV/HDV

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

7. Popolazione dello studio

7.1 Numerosità della coorte

Saranno arruolati un minimo di 2.000 pazienti (numero minimo/massimo di pazienti per centro: 20/100). Tutti i pazienti dovranno soddisfare i criteri di inclusione ed esclusione.

7.2 Criteri di inclusione

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

7.3 Criteri di esclusione

- Pazienti con infezione pregressa da HBV ma HBsAg negativi.

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

8.2 Raccolta dei dati

L'ISS coordinerà tutti i flussi informativi necessari al corretto andamento dello studio. Tutte le informazioni saranno inserite in un unico Data Base centralizzato sul quale saranno effettuate tutte le operazioni di verifica. Verrà utilizzata la stessa piattaforma informatica impiegata per lo studio PITER HCV (www.progettopiter.it). L'ISS produrrà rapporti di sintesi sull'andamento dello studio che saranno periodicamente sottoposti alla valutazione del Comitato Esecutivo.

Indicativamente, la periodicità della raccolta strutturata dei dati sarà semestrale, via CRF elettronica. Nella scheda di arruolamento saranno raccolti i dati e le informazioni sintetizzate al paragrafo 8.2.1. La scheda di follow-up semestrale conterrà l'aggiornamento dei dati clinici e laboratoristici raccolti durante i sei mesi precedenti. Saranno raccolti in specifiche schede elettroniche, compilate e inviate in tempo reale, le informazioni riguardanti l'inizio di una terapia anti-HBV e per quelli infetti da HDV anche o di una eventuale terapia antivirale anti HDV e i dati relativi a importanti eventi avversi gravi, quali:

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



Let's
Start
the Journey