

18 marzo 2021

HOT TOPICS DALLA VIROLOGIA ALLA CLINICA: UN POMERIGGIO “UNUSUAL” CON VIRONET C

Webinar ore 15:00-17:15

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Francesca Ceccherini Silberstein, Antonio Craxì

Con il Patrocinio di:



Patrocini richiesti:

SIMIT

Università degli Studi di Palermo

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

RAZIONALE SCIENTIFICO

La rete collaborativa VIRONET C attualmente coinvolge più di 60 centri italiani, con più di 100 persone tra esperti virologi e clinici a livello Nazionale nella diagnosi e cura delle epatiti virali (<https://www.vironetc.org/centri-di-ricerca/>), e sta consentendo la raccolta e la condivisione di una grande quantità di informazioni riguardanti i trattamenti (ed eventuali fallimenti) con regimi basati sulla combinazione di antivirali ad azione diretta (DAA) oggi disponibili. In particolare, VIRONET C ha già raccolto all'interno di un Database anonimo (DB VIRONET C) molti dati sulla risposta virologica sostenuta (SVR12) di >4000 pazienti con infezione da HCV trattati con i nuovi DAA, inclusa la caratterizzazione del genotipo virale e le mutazioni di resistenza prima del trattamento e dopo eventuale fallimento.

Il recente utilizzo, nella pratica clinica, di regimi basati sulla combinazione di DAA, anche di breve durata (8-12 settimane), in assenza di interferone e ribavirina, altamente efficaci e attivi nei confronti di molti genotipi del virus dell'epatite C, ha rivoluzionato lo scenario di trattamento dell'epatite cronica da HCV. Di fatto, per la prima volta abbiamo la possibilità di utilizzare la terapia antivirale oltre che per guarire il singolo paziente anche come strategia a livello di popolazione, per raggiungere l'obiettivo di ridurre a livello globale questa infezione. Tuttavia, il fallimento virologico è un evento che può verificarsi, seppur oggi meno frequentemente rispetto al passato (1-5% di casi, a seconda del genotipo virale e stadio di malattia più o meno avanzata), soprattutto in presenza di regimi subottimali o troppo brevi. Esso, quando avviene, si accompagna, nella maggioranza dei casi, alla presenza di sostituzioni associate a farmacoresistenza (RAS). Esse possono essere naturalmente presenti già prima dell'inizio della terapia o svilupparsi de novo in corso di trattamento, in entrambi i casi possono rappresentare una concausa del fallimento terapeutico stesso.

Nonostante, attualmente, siano disponibili diversi regimi con DAA multi-genotipici bisogna ricordare che l'elevata variabilità genetica di HCV in termini di diversi genotipi e sottotipi, insieme alla presenza naturale e/o sviluppo di resistenza durante il trattamento sono delle caratteristiche intrinseche di questo virus che possono ancora influire sul raggiungimento della risposta virologica sostenuta.

Ad oggi conosciamo 8 genotipi di HCV, che presentano una differente distribuzione geografica. I genomi degli isolati di HCV appartenenti ai diversi genotipi differiscono di circa il 30% a livello della sequenza nucleotidica. A loro volta i genotipi di HCV sono distinti in più di 100 sottotipi, che differiscono per più del 15% a livello delle sequenze nucleotidiche (classificati con delle lettere, a, b, c, ecc).

La genotipizzazione e sottotipizzazione di HCV sono ancora importanti per la scelta e la durata dei farmaci anti-HCV e come indicato dalle linee guida nazionali e internazionali, le scelte delle terapie di prima, seconda linea (e successive) richiedono un approccio attento e rigoroso, tenendo in considerazione anche questo aspetto.

Nonostante i sottotipi di HCV 1a, 1b, 2a, 2b e 3a siano i più prevalenti a livello mondiale, recentemente, nella prospettiva di eliminazione dell'infezione da HCV, è stata rivolta una particolare attenzione anche ai genotipi e sottotipi "insoliti", meno

comuni nelle nostre aree, ma che hanno alta incidenza soprattutto in nazioni con risorse limitate, al fine di comprendere il loro potenziale impatto sulla risposta al trattamento con i DAA. Studi recenti infatti hanno dimostrato che specifici sottotipi di HCV "insoliti" avevano un tasso di risposta più basso ai DAA rispetto agli altri sottotipi più diffusi. La maggior parte di questi sottotipi "insoliti" sono caratterizzati dalla presenza di diversi polimorfismi nella regione NS5A che possono influire sull'efficacia degli inibitori NS5A come recentemente suggerito da studi in vitro.

Per quanto riguarda la distribuzione dei diversi genotipi di HCV in Italia, in una recente analisi svolta su un totale di 3469 pazienti che presentavano almeno una sequenza per i geni di HCV NS3 e/o NS5A e/o NS5B all'interno del Database VIRONET-C, è stato evidenziato come i genotipi 1a (31,1%) e 1b (31,7%) siano i più prevalenti nel nostro paese, seguiti dal genotipo 3a (18,6%). Inoltre, è stata osservata un'alta prevalenza di GT2c (8,6%), sottotipo tipico italiano del genotipo 2, meno comune in altri paesi. Da questa analisi è emerso che circa il 10% dei pazienti era infetto da sottotipi di HCV "insoliti" (incluso il GT2c). Considerando il paese di origine del paziente, è stata osservata anche una diversa distribuzione geografica di questi sottotipi "insoliti", in particolare, i sottotipi GT2c e GT3h sono stati trovati principalmente in pazienti provenienti dall'Italia, mentre gli altri sottotipi "insoliti" di GT3 sono stati trovati prevalentemente in pazienti asiatici. I sottotipi "insoliti" GT1 e GT4 sono stati trovati in pazienti africani. Ciò è in linea con la distribuzione comune di questi sottotipi in queste aree geografiche. Tra i 342 pazienti infettati con sottotipi "insoliti", 261 erano naïve ai DAA e 81 avevano fallito un regime contenente DAA. Più specificamente, i pazienti con sottotipi "insoliti" di GT1 erano particolarmente presenti nella popolazione naïve, mentre i sottotipi "insoliti" di GT3 e GT4 erano rappresentati principalmente nei fallimenti, con un'alta prevalenza dei sottotipi GT3h e GT4r.

Pertanto, soprattutto nel contesto di regimi di breve durata, non è da sottovalutare oltre alle specifiche condizioni cliniche del paziente, la presenza di specifici genotipi/sottotipi HCV (talvolta rari) che possono rispondere diversamente al trattamento. Grazie al sequenziamento del virus è possibile determinare oltre alle mutazioni di resistenza, anche l'esattezza del genotipo/sottotipo del paziente e contribuire a una costante sorveglianza epidemiologica al fine di sviluppare le più efficaci strategie di eliminazione di questo virus a livello mondiale.

Di fatto, anche se i fallimenti ad oggi sono sempre di meno, rimane sempre necessario verificare tutte le possibili cause di fallimento virologico, tra cui il genotipo diverso dall'atteso, l'identificazione di un sottotipo raro, la presenza di resistenza, una carica virale molto elevata, malattia molto avanzata, una scarsa compliance del paziente, un trattamento non ottimale, una breve durata, e/o potenziali interazioni farmaco-farmaco.

Alla luce di queste considerazioni, un momento di incontro tra clinici e virologi impegnati nel campo del trattamento anti-HCV con i nuovi DAAs, può essere un'eccellente occasione per confrontarsi e aggiornarsi sullo stato di avanzamento di studi comuni in corso sulla resistenza ai farmaci antivirali e soprattutto sulla circolazione e gestione di questi "insoliti" sottotipi di HCV.

FACULTY

Massimo Andreoni, *Roma*

Francesca Ceccherini Silberstein, *Roma*

Antonio Craxì, *Palermo*

Velia Chiara Di Maio, *Roma*

Giovanni Di Perri, *Torino*

Federico Garcia, *Granada*

Carlo Federico Perno, *Roma*

Massimo Puoti, *Milano*

Maurizio Zazzi, *Siena*

SEGRETERIA SCIENTIFICA E ORGANIZZATIVA

**Fondazione Italiana per gli Studi di Resistenza ai Farmaci anti HCV
(VIRONET C)**

E-mail: segreteria@vironetc.org

OBIETTIVO

L'evento intende affrontare in un'ottica virologico-clinica gli aspetti fondamentali di una gestione razionale e multidisciplinare del paziente con epatite C cronica. Grande attenzione verrà posta ai test diagnostici di genotipizzazione e al test di sequenziamento HCV che può aiutare a personalizzare il trattamento aumentando le probabilità di risposta in base al profilo di resistenza osservato, ma

anche all'identificazione e caratterizzazione di sottotipi "insoliti" di HCV meno comuni, che iniziamo a riscontrare anche in Italia. Tale incontro consentirebbe un aggiornamento sulla prevalenza e caratterizzazione virologica di questi "insoliti" sottotipi di HCV e sul loro impatto diagnostico, clinico, terapeutico nonché epidemiologico.

FORMAT

L'incontro ECM viene organizzato sotto forma di webinar e include una parte di aggiornamento della Fondazione Vironet C e degli studi in corso, due letture ed una tavola rotonda finale in grado di coinvolgere clinici e virologi che hanno già maturato esperienza nella gestione dei DAA e di "insoliti" sottotipi di HCV.

Sarà inviato ai partecipanti prima dell'incontro un questionario conoscitivo con domande specifiche per inquadrare le metodiche di genotipizzazione e di sequenziamento usate nei diversi laboratori di virologia e ricavare una stima del numero di pazienti seguiti e trattati con HCV e "insoliti" sottotipi. Le risposte fornite verranno raccolte in un database ed analizzate. Verrà preparata una presentazione che sarà illustrata e discussa durante la tavola rotonda.

PROGRAMMA

- 14:50 Autenticazione dei partecipanti sulla piattaforma
- 15:00 Saluto del Presidente e introduzione (**A. Craxì**)
- 15:05 Aggiornamento Fondazione Vironet C e Database Vironet C (**F. Ceccherini Silberstein, V.C. di Maio**)
- 15:15 Aggiornamento degli studi in corso (2019-2020) (**F. Ceccherini Silberstein**)
- 15:30 “Unusual” HCV Subtypes: A relevant issue in diagnostics and treatment? (**F. Garcia**)
- 15:50 Prevalence and Resistance Analysis of “Unusual” HCV Subtypes (**V.C. di Maio**)
- 16:10 Discussione plenaria (**Moderatori: M. Puoti, A. Craxì**)
- 16:20 Presentazione dei risultati del questionario conoscitivo (**M. Zazzi, C. F. Perno**)
- 16:40 Tavola rotonda – Gestione clinica e di laboratorio dei sottotipi “unusual” (**Discussant: M. Andreoni, G. Di Perri, A. Craxì; partecipano: Tutti i relatori**)
- 17:15 Questionario ECM e valutazione evento

CREDITI ECM E DESTINATARI

Il Provider **HealthData Consulting srl** (n.546) ha assegnato al convegno **3 crediti formativi**.

La partecipazione è **gratuita** e riservata a **150 partecipanti** tra **Biologi** e **Medici chirurghi** specialisti in: *Microbiologia e virologia, Gastroenterologia, Malattie infettive, Medicina interna, Patologia clinica.*

Per iscriversi è necessario effettuare la procedura online sul sito **www.hdcons.it**

Il giorno precedente l'inizio del Corso verrà inviata agli iscritti una mail contenente link e credenziali di accesso.

Con la sponsorizzazione non condizionante di

abbvie



GILEAD



MSD

PROVIDER E.C.M.



HealthData Consulting S.r.l.

Via Morghen, 27 - 10143 Torino (TO)

Tel. 011 0267950 (centralino) - Fax 0110267954

www.hdcons.it - segreteria@hdcons.it

**SEGRETERIA SCIENTIFICA E
ORGANIZZATIVA**



**Fondazione Italiana per gli Studi di Resistenza ai
Farmaci anti HCV (VIRONET C)**

E-mail: segreteria@vironetc.org