



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Prof. Leonardo Calza		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			
	ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)	INDICE UNICO	<i>Punti</i>
3 lavori in estenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Armenia D, Santoro MM, Bellocchi MC, Carioti L, Galli L, Galli A, Scutari R, Salsi E, Mussini C, Sterrantino G, Calza L, et al. <i>Viral resistance burden and APOBEC editing correlate with virological response in heavily treatment-experienced people living with multi-drug resistant HIV.</i> INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2022	0,94	1
	Calza L, Bon I, Tadolini M, et al. <i>COVID-19 in patients with HIV-1 infection: a single-centre experience in northern Italy.</i> INFECTION 2021	0,9	1
	Calza L, Borderi M, Colangeli V, et al. <i>Weight gain in treatment-naive HIV-1-infected patients starting abacavir/lamivudine/dolutegravir or tenofovir alafenamide/emtricitabine/bictegravir.</i> AIDS 2022	0,81	1
Totale			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>		
Tipologia (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS)	Titolo	Punti
<i>aggiungere linee se necessario</i>		
Totale		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof. Leonardo Calza (Professore associato)
	Dr. Renato Pascale (Ricercatore tipo a)
	Prof.ssa Marina Tadolini (Professore associato)
	Supplente: dr. Matteo Rinaldi (Ricercatore tipo a)

TITOLO DEL PROGETTO			
Occult hepatitis B virus infection and HBV reactivation after switching to long acting therapy in patients living with HIV-1			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Osservazionale, prospettico, multicentrico	
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>	<i>Punti</i>	
(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista		
Obiettivi		
<p>The primary objective of the present project will be to investigate the risk of HBV reactivation (from virological reactivation to overt HBV infection) in HIV-1 carriers with occult HBV infection (OBI, is characterized by the absence of surface antigenemia, HBsAg negativity, with the presence of HBV-core antibody, HBcAb) and switching from antiretroviral therapy (ART) including nucleos(t)ides to long-acting formulation.</p>		
Pazienti e metodi		
<p>Observational prospective, multicenter, single-arm study with additional procedure in people living with HIV-1 and having serological markers of previous HBV infection: anti-core antibodies and/or antibodies against surface antigen (HBsAb) and switching from nucleoside analogue therapy to long-acting therapy including cabotegravir (CAB, HIV-1 integrase inhibitor) + rilpivirine (RPV, non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor) intramuscularly 1 time every 2 months.</p> <p>The study will include subjects living with HIV, followed at the San Luigi Center (Infectious Diseases), IRCCS Ospedale San Raffaele in Milan, Integrated Infectious Risk Management Department, San Orsola Hospital in Bologna, and the Department of Mental and Physical Health and Medicine prevention, University of Campania L. Vanvitelli of Naples, who agree to the switch from the current antiretroviral regimen which includes drugs active on HIV/HBV to long acting therapy.</p>		
<u>Inclusion criteria:</u>		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- Age ≥ 18 years and informed consent to participate in the study
- HIV infection
- Stable antiretroviral therapy (ART) in the six months prior to enrollment without virological failure defined by HIV-RNA > 50 copies/mL in at least two consecutive determinations
- Positive HBV anti-core antibodies (HBcAb) in the absence of hepatitis B surface antigen (HBsAg)
- Absence of mutations associated with resistance to integrase inhibitors (INSTIs) and reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) by HIV genotypic resistance testing
- CD4 Nadir > 200 cells/mm³

Exclusion criteria:

- Any contraindications to the use of one or more long-acting drugs
- Non-expression or withdrawal of informed consent to participate in the study
- Pregnancy
- Lack of HIV genotypic resistance testing
- Virological failure (HIV-RNA ≥ 50 copies/mL in at least 2 consecutive determinations) in the 6 months prior to enrollment
- Therapeutic interruptions in the six months prior to enrollment, excluding interruptions lasting less than a month due to tolerability
- CD4 Nadir ≤ 200 cells/mm³
- Presence of biochemical signs of hepatocellular necrosis (AST, ALT $>$ normal values as indicated in laboratory tests).
- Cirrhosis and/or fibrosis score $> F3$ assessed by transient elastography (FibroScan).

Study procedures:

Quantification of HBV-DNA at baseline (start of long-acting therapy) weeks 12, 24 and 48 after the start of long-acting therapy (blood samples collection at baseline-start of long-acting therapy and weeks 12, 24 and 48 after the start of long-acting therapy).

Quantification of HBV-RNA at baseline and at weeks 12, 24 and 48 after the start of long-acting therapy (blood samples collection at baseline-start of long-acting therapy and weeks 12, 24 and 48 after the start of long-acting therapy).



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

According to an "intent to treat" (ITT-E) approach, the population of all study participants who receive at least one dose of the drug (i.e. ART regimen with long-acting drugs) will be analyzed. The ITT-E population will be used for analysis on the primary objective (the proportion of patients with HBV-DNA reactivation at 48 weeks).

The per-protocol (PP) population will consist of participants in the ITT population except for protocol deviations. The ITT and PP populations will be used for secondary analyses. All analyzes will be performed with SAS Software, version 9.4.

Risultati attesi

It is well known that OBI may still have the potential to be severely reactivated in HIV-1 carriers when antiretroviral treatment including drugs active against HIV/HBV is discontinued. Therefore, this our study will allow us to provide pivotal information for the management of OBI in the new era of simplified ART treatment with long-acting ART (LART) formulation for HIV-1 infection, through the evaluation of factors associated with HBV reactivation and possibly overt HBV infection in OBI patients.

Attività formativa e di ricerca dell'Assegnista

L'Assegnista deve aver conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Malattie Infettive, oltre ad aver maturato durante la formazione specialistica un'adeguata esperienza nella gestione clinica delle persone con infezione da HIV.

L'Assegnista dovrà occuparsi dell'arruolamento dei pazienti, effettuare le visite mediche previste dallo studio durante il periodo di osservazione e provvedere alla raccolta dei dati richiesti dallo studio. Dovrà quindi procedere all'analisi dei dati raccolti per verificare il raggiungimento degli obiettivi dello studio.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Punti



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

L'Assegnista deve aver conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia e la Specializzazione in Malattie Infettive, oltre ad aver maturato durante la formazione specialistica un'adeguata esperienza nella gestione clinica delle persone con infezione da HIV.

L'Assegnista dovrà sottoporre settimanalmente una relazione verbale della propria attività alla verifica da parte del Tutor responsabile o di altro Medico Strutturato in servizio presso gli Ambulatori della Clinica di Malattie Infettive del Policlinico S.Orsola-Malpighi. L'Assegnista dovrà inoltre sottoporre mensilmente una relazione scritta della propria attività al Tutor responsabile.

L'Assegnista dovrà occuparsi dell'arruolamento dei pazienti, effettuare le visite mediche previste dallo studio durante il periodo di osservazione e provvedere alla raccolta dei dati richiesti dallo studio.

Obiettivi primari e secondari.

Primary objectives

To study the risk of HBV reactivation (from the phase of possible virological reactivation (HBV-DNA ≥ 10 IU/mL) when the indices of liver necrosis are within normal limits) to full-blown HBV infection, characterized by positive HBV-DNA, possible positivity of surface antigen (HBsAg) with or without altered hepatic necrosis indices in HIV-1 patients with OBI with switch from ART which includes nucleos(t)ide analogues active on the two HIV/HBV viruses to the long-term formulation duration of action in which nucleos(t)ide analogues active on the two viruses are not included.

Secondary objectives

To evaluate the effect, in the context of HBV reactivation, of HBV-RNA as a surrogate marker of the transcriptional activity of the covalently closed circular cccDNA which is an HBV replication intermediate present at the hepatocyte level. Examine the mutational profile of HBV domains (pre-S1 and S genes, X gene), mutations in the nucleocapsid promoter region and the pre-core/core variant, capable of influencing HBV replication efficiency, including also the analysis of mutants characterized by viral escape.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA
Arruolamento dei pazienti, visite mediche previste dallo studio durante il periodo di osservazione, raccolta e analisi dei dati richiesti dallo studio.
N° ore a settimana: 18
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ
U.O. Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di S.Orsola.

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.