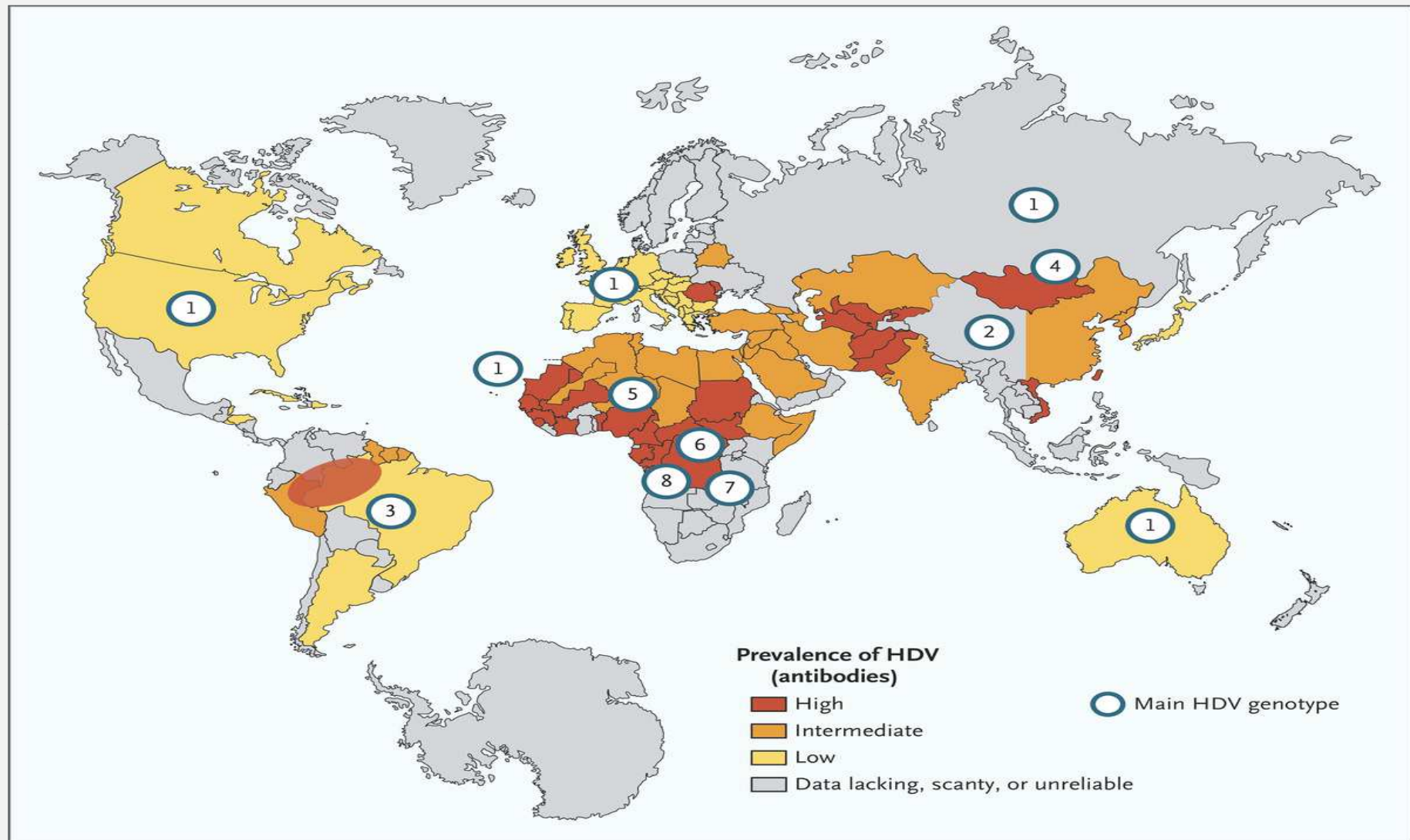


EPATITE DELTA E BULEVIRTIDE: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SACCO

Dott. Francesco Caruso, Medico in formazione specialistica

Dipartimento di Malattie Infettive, ASST «Fatebenefratelli-Sacco», Milano



T Asselah, M Rizzetto. *N Engl J Med* 2023;389:58-70.

IL DECORSO DELL'INFEZIONE HBV/HDV

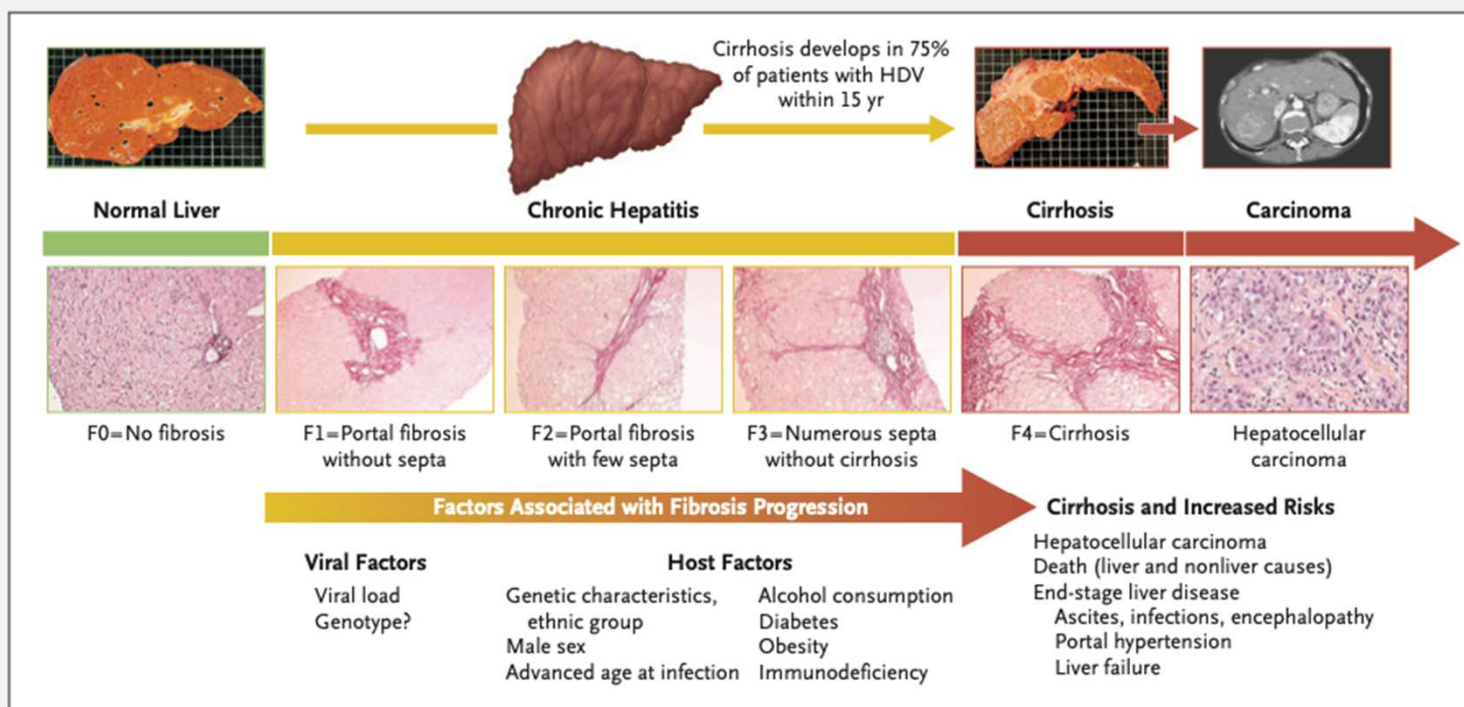
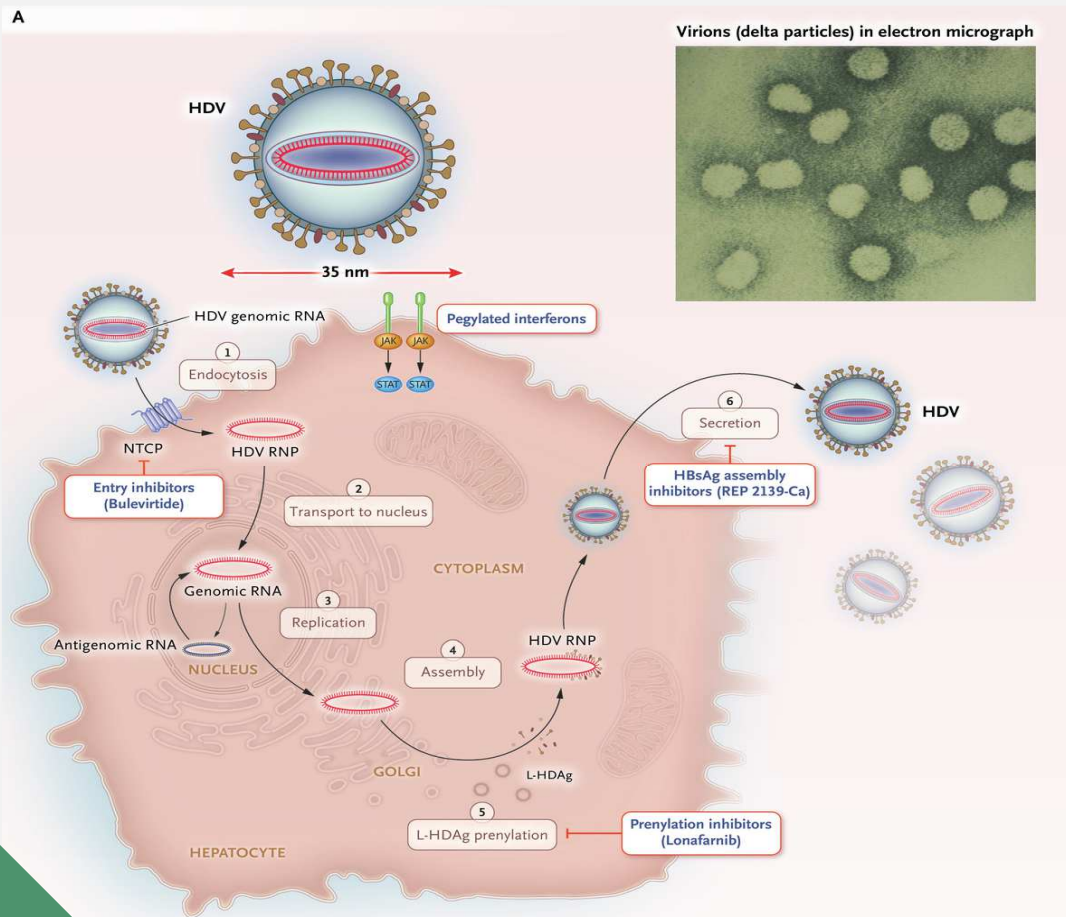


Figure 5. Natural History of Chronic Hepatitis D.

Chronic hepatitis D is associated with a more rapid progression to cirrhosis and a higher risk of hepatocellular carcinoma than HBV monoinfection. Identifying patients in whom fibrosis progresses rapidly would be crucial for determining the prognosis, but mechanisms of fibrotic progression are poorly understood. Histologic findings (hematoxylin and eosin stain) are shown. Liver fibrosis is assessed with the use of Metavir staging, which ranges from F0 (no fibrosis) to F4 (cirrhosis). Some HDV genotypes may influence disease activity. Persistent HDV viremia is a factor in disease progression and a predictor of death. In liver disease in general, factors associated with fibrosis are male sex, older age at infection, excessive alcohol consumption, obesity, diabetes, and immunodeficiency.

IL MECCANISMO D'AZIONE DI BULEVIRTIDE

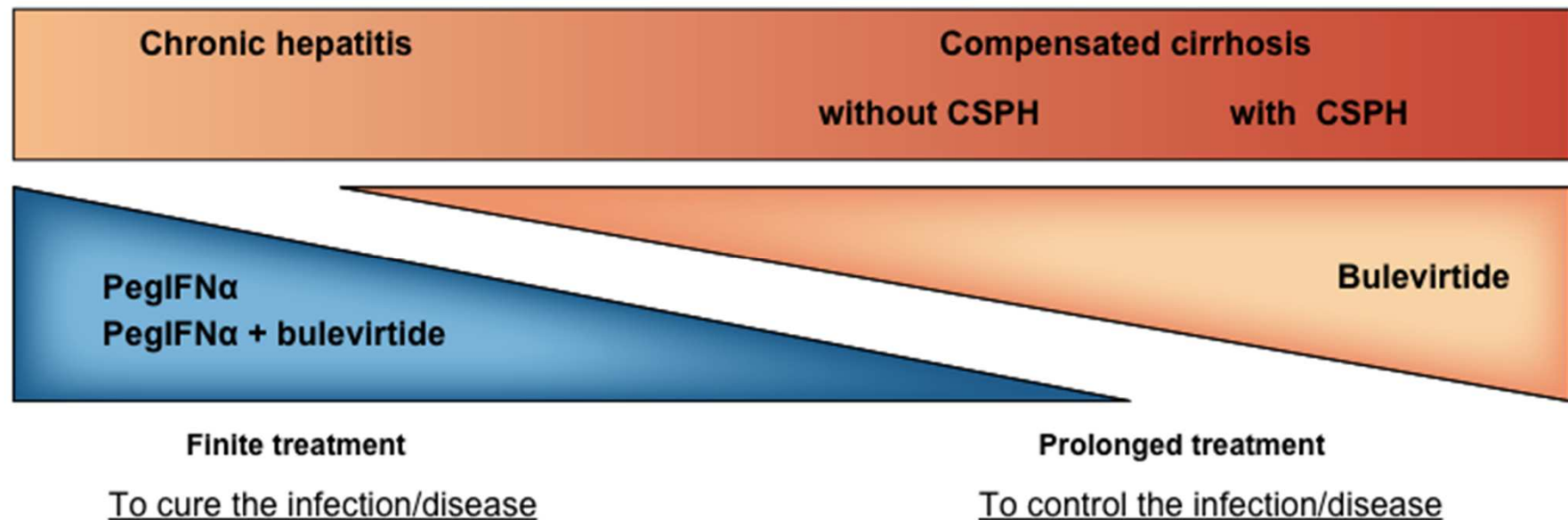


Bulevirtide agisce come inibitore dell'entry attraverso il legame con NTCP, un trasportatore di sali biliari e principale recettore di HBsAg.

Inibendo questo trasportatore, Bulevirtide è in grado di impedire l'ingresso di HDV ed HBV nell'epatocita, causando contestualmente un aumento degli acidi biliari in circolo.

- Bulevirtide 2 mg ha ricevuto, il 31 Luglio 2020, l'approvazione condizionata da parte di EMA per il trattamento dei pazienti con Epatite Delta Cronica (CHD) compensata.
- Il 13 Aprile 2023 l'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità di Bulevirtide 2 mg per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite Delta (HDV) in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata.

UN IPOTETICO FUTURO IN COMBINAZIONE?



Additional factors influencing the treatment schedule

- Phase of HBV infection (HBeAg/anti-HBe status; HBV DNA and HBsAg levels)
- IFNα contraindication, tolerability
- Patient's will and compliance to treatment

L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SACCO

PAZIENTE A

- Donna di 64 anni
- Infezione da HBV/HDV nota dal 2004
- Nel 2005 sottoposta a terapia con PEG IFN- α + Lamivudina, trattamento sospeso per intolleranza.
- In terapia con Tenofovir dal 2007
- Cirrosi (Child-Pugh A), nota steatosi ed obesità
- Al Baseline HBV-DNA <20R IU/mL, HBeAg negativo, HDV-RNA 40.277.546 IU/mL, AST 183 U/L, ALT 138 U/L

PAZIENTE B

- Donna di 46 anni, originaria della Romania
- Infezione da HBV/HDV nota dal 2013
- Nel 2016 sottoposta a terapia con PEG IFN- α , sospeso dopo 4 mesi per intolleranza
- In terapia con Tenofovir dal 2022
- Cirrosi (Child-Pugh A)
- Al Baseline: HBV DNA <20R IU/L, HBeAg 16.5 IU/mL, HDV-RNA 11.839.602 IU/L, AST 29 U/L, ALT 35 U/L

PAZIENTE C

- Uomo di 59 anni
- Infezione da HBV/HDV nota dal 1988
- Nel 2009 sottoposto a terapia con PEG IFN- α , interrotta per mancata negativizzazione della viremia dopo 12 mesi.
- Pregressa infezione HCV, eradicata spontaneamente
- Dal 1988 nota infezione da HIV, in TARV dal 1999. Attualmente in terapia con BIC/FTC/TAF
- Cirrosi (Child-Pugh A), obeso, potus
- Al Baseline: HBV-DNA <20R UI/L, HBeAg negativo, HDV-RNA >100 Milioni UI/L, AST 123 U/L, ALT 140 U/L

PAZIENTE D

- Uomo di 49 anni
 - Infezione da HBV/HDV nota dal 1992
 - Inizialmente seguito presso altro centro, perso al follow-up per oltre 10 anni, seguito dai nostri ambulatori dal 2019
 - In terapia con Tenofovir dal 2019
 - Cirrosi (Child-Pugh A), obeso
-
- Al Baseline HBV-DNA 52 UI/L, HBeAg negativo, HDV-RNA 26.103.445 UI/L, AST 86 U/L, ALT 118 U/L

OVERVIEW DEI 4 PAZIENTI AL BASELINE

Paziente	A	B	C	D
Anno di Nascita	1959	1987	1964	1974
Anno diagnosi	2004	2013	1988	1992
AST (U/L)	183	29	123	86
ALT (U/L)	138	35	140	118
Bilirubina (mg/dL)	0.84	0.29	0.74	0.54
HBV-DNA (IU/mL)	<20 Rilevato	<20 Rilevato	<20 Rilevato	52
HBsAg (IU/mL)	9443	19084	14932	16979
HBeAg (IU/mL)	Negativo	16.5	Negativo	Negativo
HDV-RNA (IU/mL)	40.277.546	11.839.602	>100.000.000	26.103.445

- Tutti i pazienti sono stati trattati con autonome somministrazioni di Bulevirtide sottocutanea 2mg qd
- I pazienti hanno proseguito le terapie precedentemente in corso, sia per il trattamento di HBV che per altre comorbidità in atto

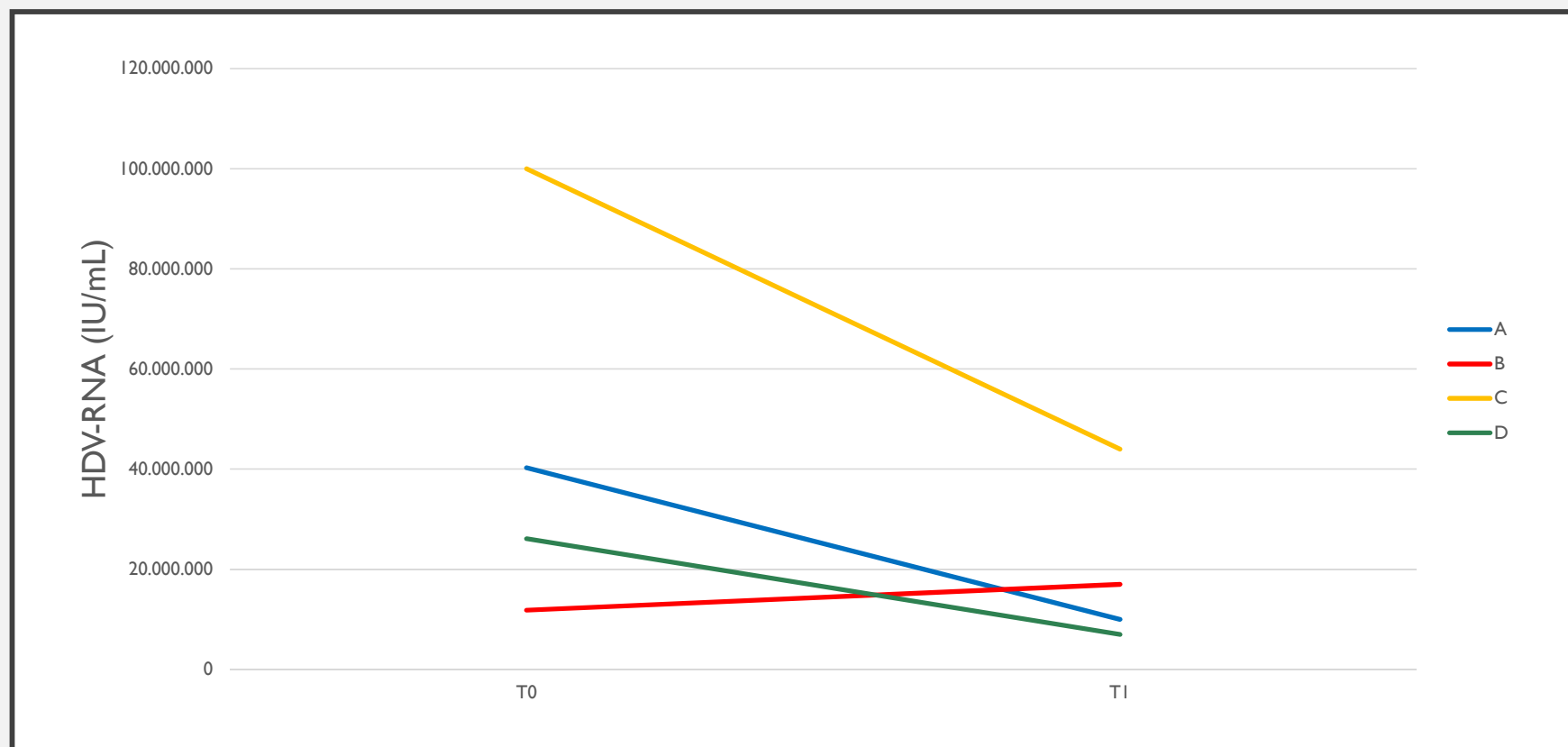
OVERVIEW DEI PAZIENTI DOPO 4 SETTIMANE

Paziente	A	B	C	D
AST (U/L)	99	30	94	80
ALT (U/L)	82	35	95	102
Bilirubina (mg/dL)	0.99	0.46	1.35	0.51
HBV-DNA (IU/mL)	<10 Rilevato	<10 Rilevato	<10 Rilevato	<10 Rilevato
HBsAg (IU/mL)	9874	22461	19036	13610
HDV-RNA (IU/mL)	10.042.832	17.232.193	44.259.145	6.910.116

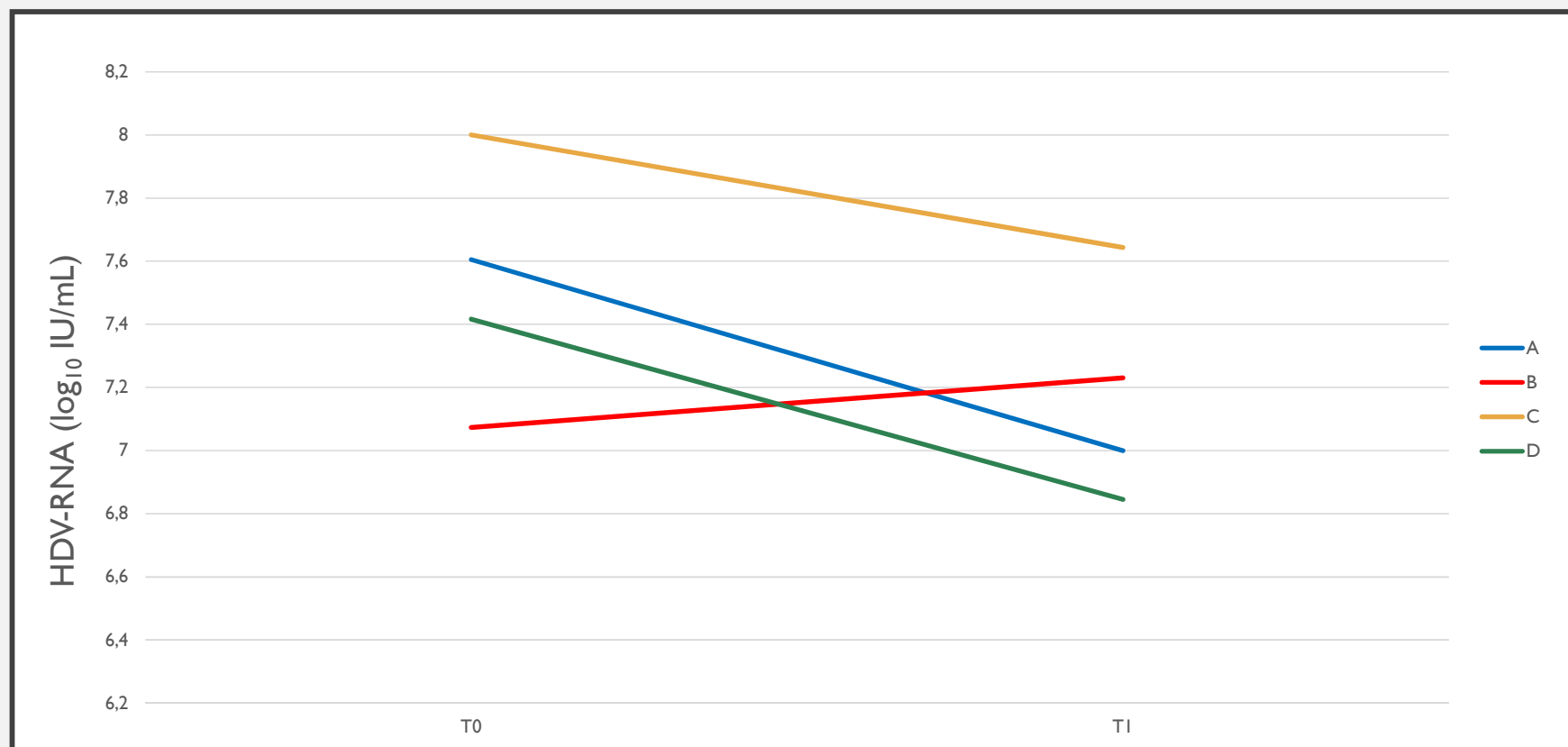
OVERVIEW DEI PAZIENTI DOPO 8 SETTIMANE

Paziente	A	B	C	D
AST (U/L)	52	//	//	76
ALT (U/L)	32	//	//	96
Bilirubina (mg/dL)	0.97	//	//	0.97
HBV-DNA (IU/mL)	<10 Non Rilevato	//	//	<10 Rilevato
HBsAg (IU/mL)	10.412	//	//	17.032
HDV-RNA (IU/mL)	3.086.816	//	//	3.663.361

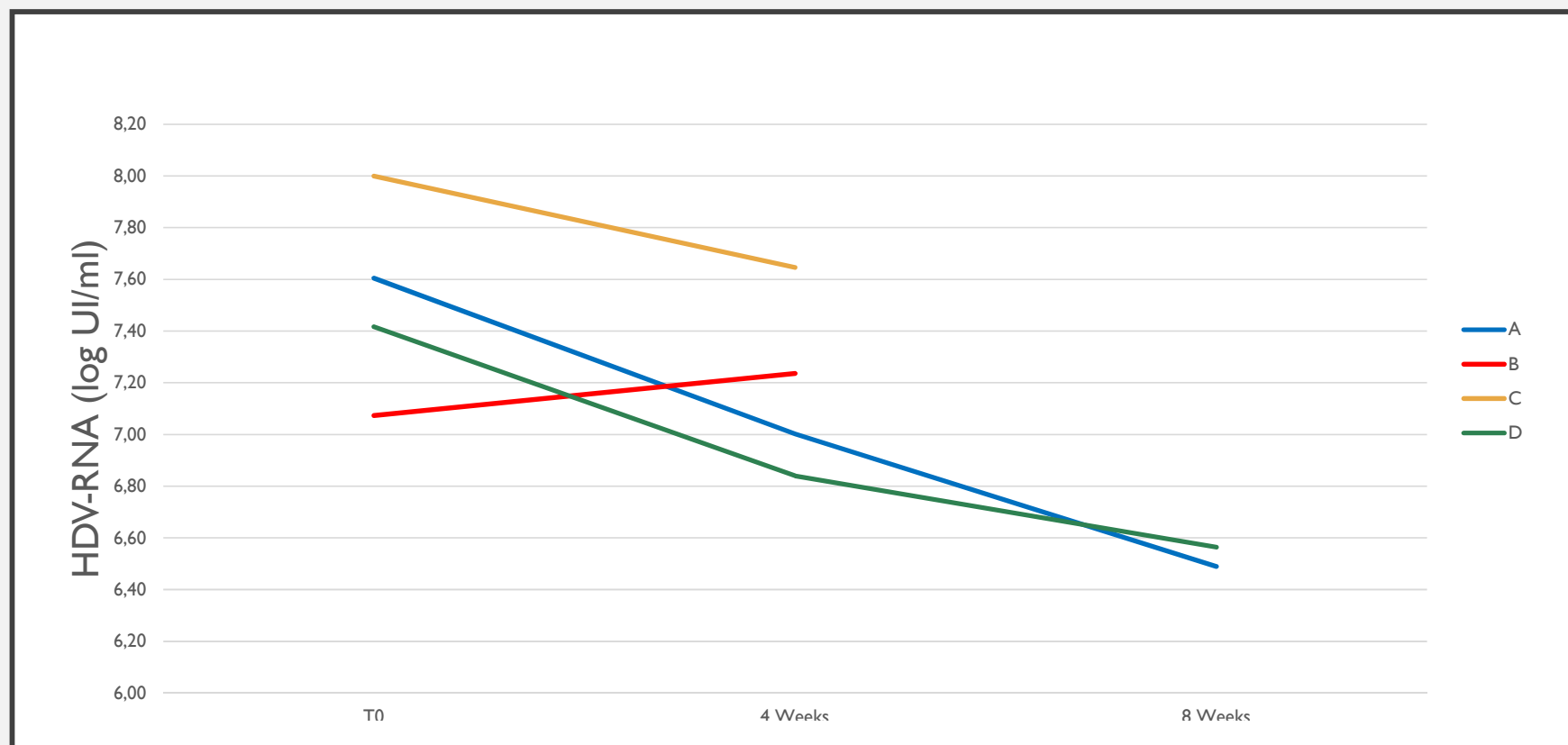
ANDAMENTO DI HDV-RNA A 4 SETTIMANE DALL'INIZIO DELLA TERAPIA



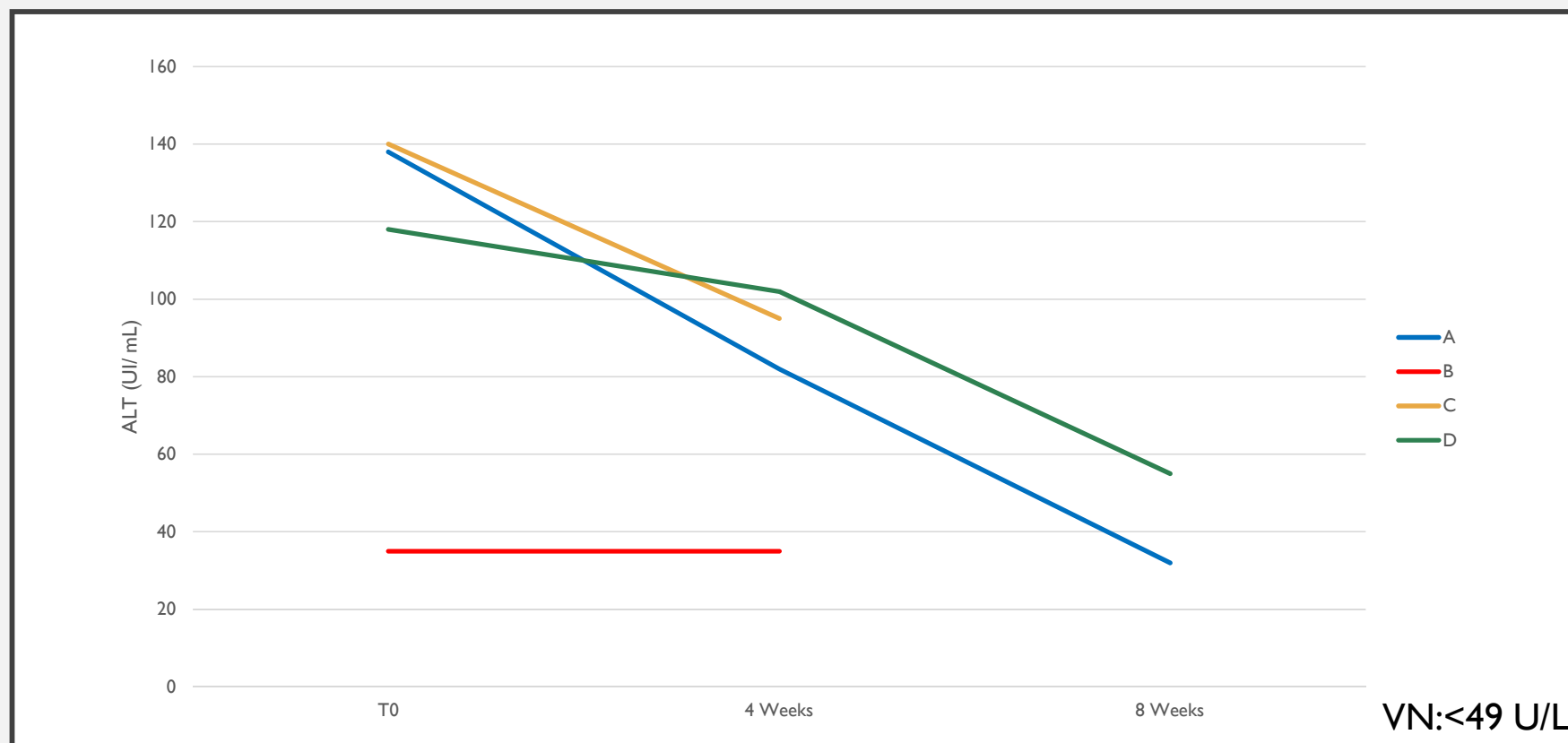
ANDAMENTO DI HDV-RNA A 4 SETTIMANE DALL'INIZIO DELLA TERAPIA



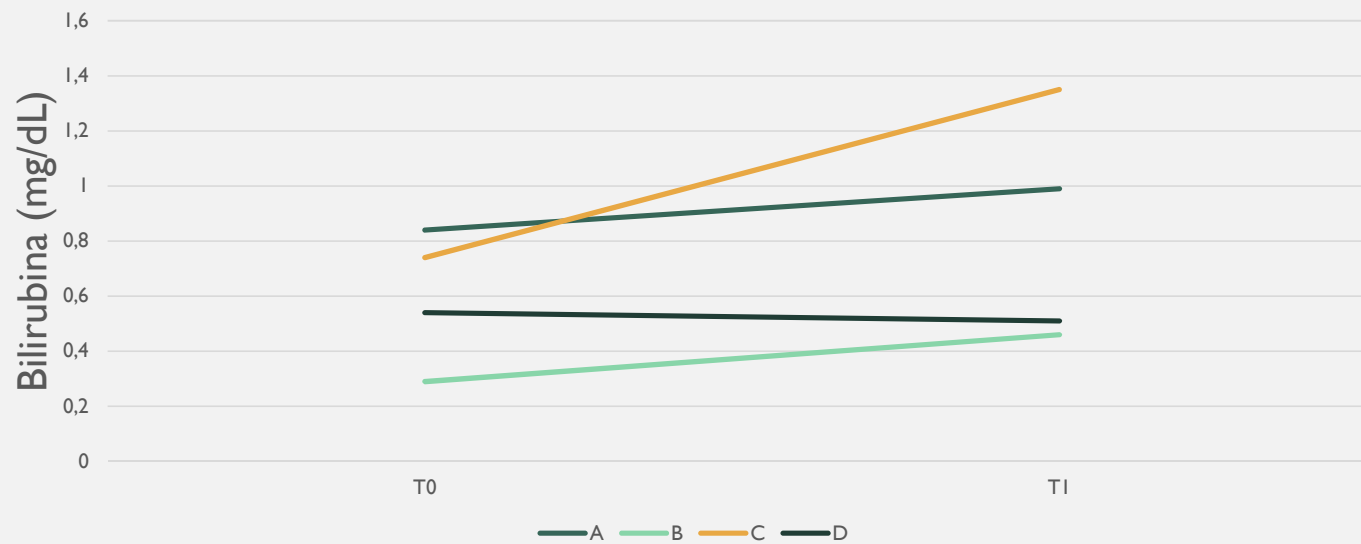
ANDAMENTO DI HDV-RNA A 8 SETTIMANE DALL'INIZIO DELLA TERAPIA



ANDAMENTO DELLE TRANSAMINASI A 8 SETTIMANE DALL'INIZIO DELLA TERAPIA



ANDAMENTO DELLA BILIRUBINEMIA TOTALE



VN: <1.2 mg/dL

- Tutti i pazienti hanno ben tollerato la terapia, nonché hanno riferito una buona aderenza senza riportare importanti reazioni avverse sistemiche o locali.
- In un solo caso si è presentato un effetto collaterale minore, un prurito lieve, che non ha necessitato di terapia specifica, né ha determinato la sospensione del trattamento

QUALI SONO ATTUALMENTE GLI ENDPOINT?

Table 4. Primary endpoints for clinical trials of new anti-HDV treatments.

	Maintenance treatment	Finite treatment
<u>FDA</u> Developing drugs for CHD treatment (October 2019)	Surrogate endpoint likely to predict clinical benefit: ≥2 log reduction in HDV RNA and ALT normalisation (acceptable)	Undetectable HDV RNA and ALT normalisation (the timing of assessment according to treatment strategy)
<u>EASL-AASLD</u> HBV treatment endpoints conference (March 2019)	≥2 log reduction in HDV RNA (might suffice)	Undetectable HDV RNA at 6 months after end of treatment ALT normalisation (desired) HBsAg loss (ideal)

ALT, alanine aminotransferase; CHD, chronic hepatitis D; HBsAg, HBV surface antigen; HDV, hepatitis D virus.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):433-460. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.001. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37364791.

INTERROGATIVI APERTI

- Bulevirtide sarà una terapia da assumere in cronico o rimarrà un trattamento per un periodo finito?
- Bulevertide sarà utilizzata in combinazione o come farmaco autonomo?
- Quale sarà il ruolo della terapia sul lungo termine?

Il destino di Bulevertide è ancora da scrivere

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**

RINGRAZIAMENTI

**DOTT. A. GIACOMELLI
DOTT. C. MAGNI**

**E TUTTO IL
DIPARTIMENTO DI
MALATTIE INFETTIVE
DELL'OSPEDALE «L.
SACCO»**