

# „Wie umgehen mit Bulevirtid in der Praxis?“

bng Workshop Ulm 14.07.2023

Nektarios Dikopoulos

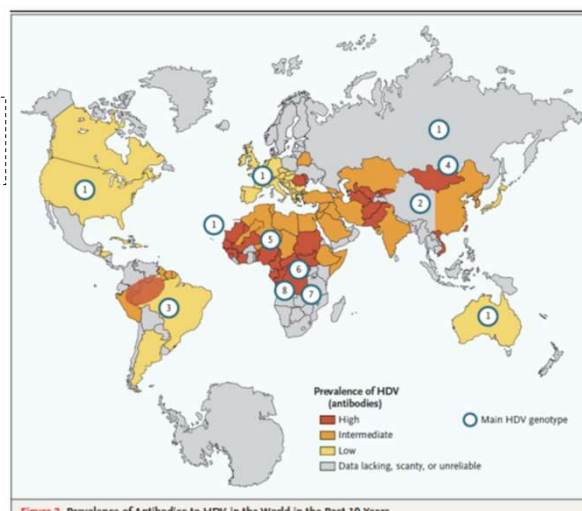
Medicover Ulm MVZ

[www.medicover.de](http://www.medicover.de)

## HDV – Prävalenz / Häufigkeit

- GT 1 in Europa / Nordamerika
- Ansprechen auf IFN gering
- Chronisch progressiver Verlauf

- GT 3 in der Amazonas-Region
- Fulminante HDV-Fälle
- Aggressiver Verlauf



- GT 5 in Zentralafrika
- Besseres Ansprechen auf IFN

# HDV – natürlicher Verlauf

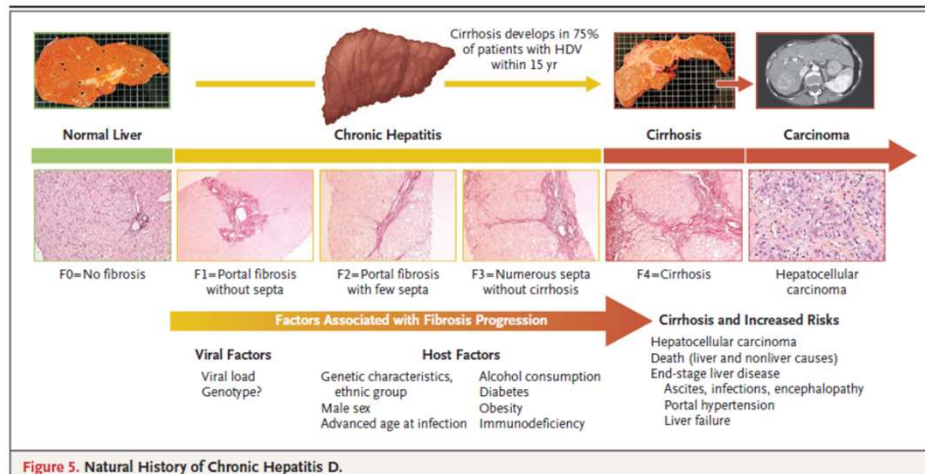
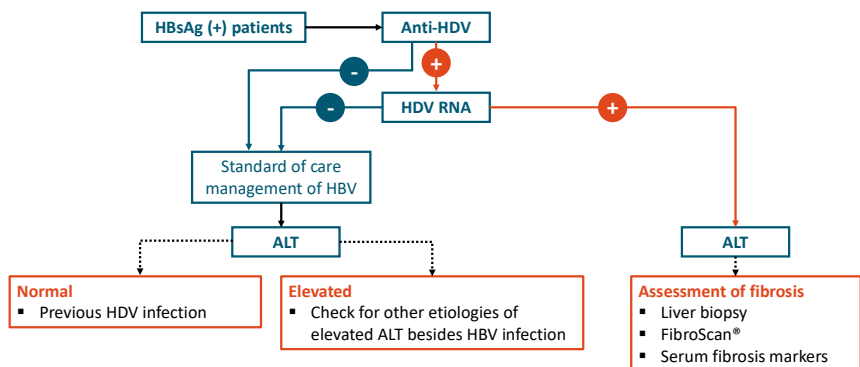


Figure 5. Natural History of Chronic Hepatitis D.

n engl j med 389;1 nejm.org July 6, 2023

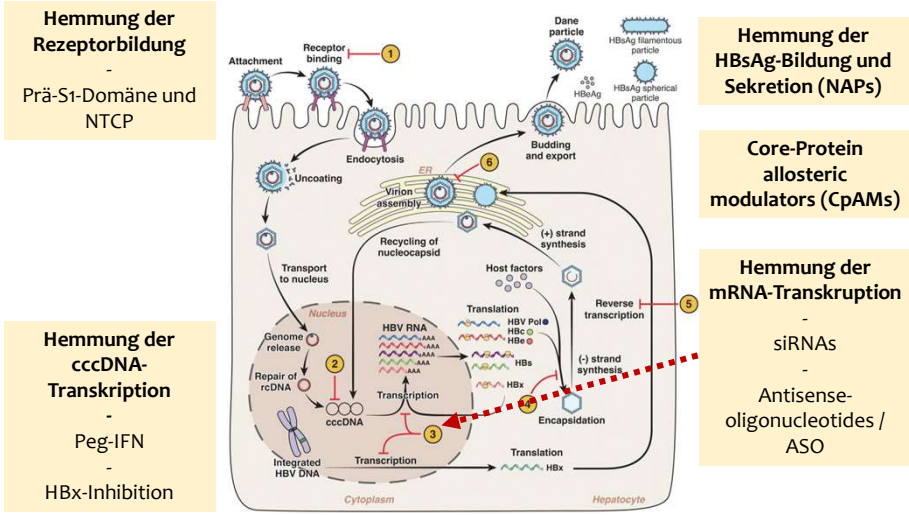
## Algorithm for the Evaluation of HDV



Adapted from: Shah. Gastroenterol Rep (Oxf). 2019;7:396.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Neue Therapieansätze bei HBV



**Hemmung der Rezeptorbildung**  
- Prä-S1-Domäne und NTCP

**Hemmung der cccDNA-Transkription**  
- Peg-IFN  
- HBx-Inhibition

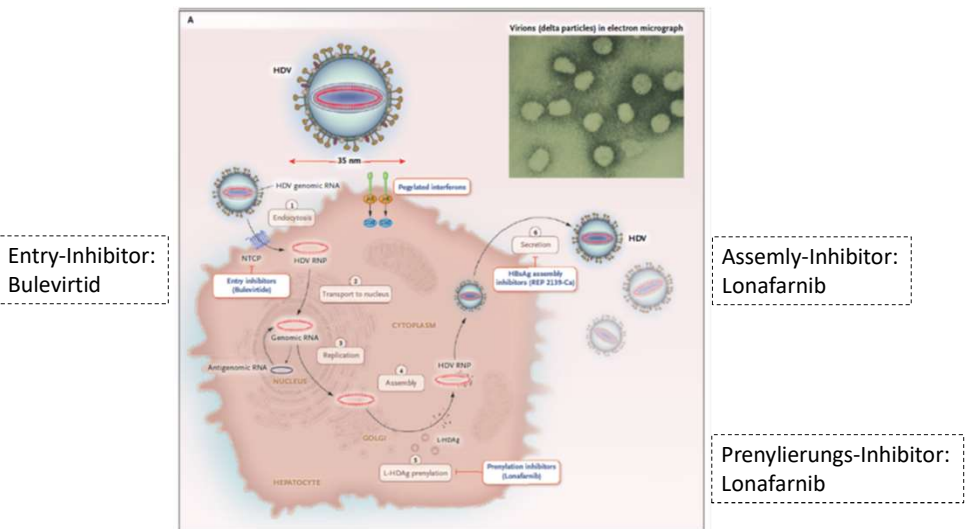
**Hemmung der HBsAg-Bildung und Sekretion (NAPs)**

**Core-Protein allosteric modulators (CpAMs)**

**Hemmung der mRNA-Transkription**  
- siRNAs  
- Antisense-oligonucleotides / ASO

Gastroenterology 2023;164:42-60

## HDV – therapeutische Ansätze



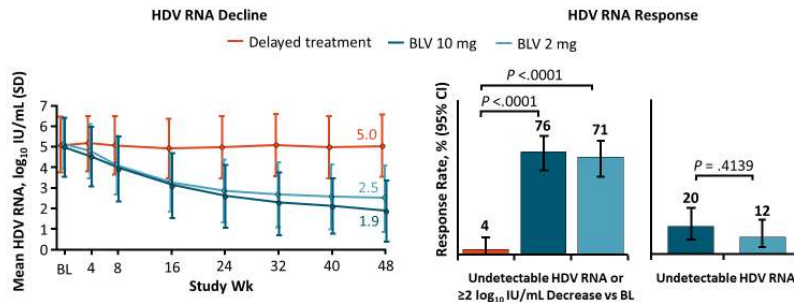
Entry-Inhibitor:  
Bulevirtid

Assembly-Inhibitor:  
Lonafarnib

Prenylierungs-Inhibitor:  
Lonafarnib

n engl j med 389;1 nejm.org July 6, 2023

### MYR301: HDV RNA Response at Wk 48



Wedemeyer. EASL 2022. Abstr GS006.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

### Bulevirtid 2 vs. 10 mg tgl. s.c. – 96 Wochen Daten

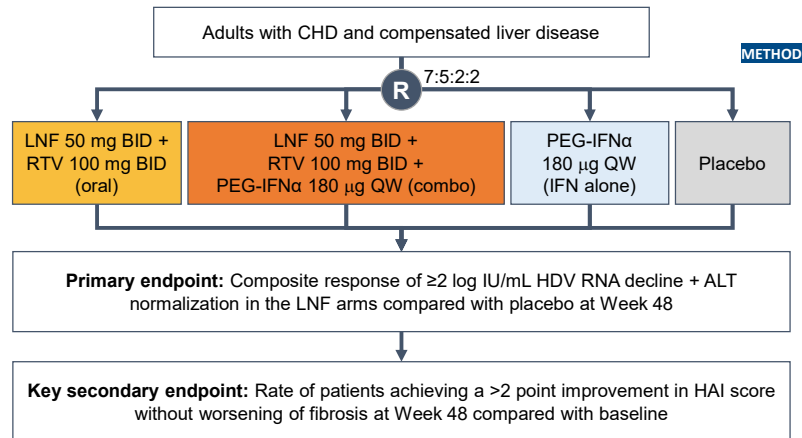
Efficacy and safety results for BLV at Weeks 48 and 96.

Baseline characteristics	
Age, years, mean (SD)	41.8 (8.4)
Sex, male, %	57
Ethnicity, White, %	83
Compensated cirrhosis, %	47
HDV RNA, log <sub>10</sub> IU/mL, mean (SD)	5.05 (1.34)
ALT, U/L, mean (SD)	110.9 (69.0)
LS, kPa, mean (SD)	15 (8.9)
Concomitant NA therapy, %	61

	Arm A Delayed Treatment/BLV 10mg (N = 51)		Arm B BLV 2 mg (N = 49)		Arm C BLV 10 mg (N = 50)	
	Week 48	Week 96 (48 week BLV 10 mg)	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
<b>Combined Response:</b>						
Responder n (%)	1 (2)	20 (39)	22 (45)	27 (55)	24 (48)	28 (56)
95% CI (%)	(0, 10)	(26, 54)	(31, 60)	(40, 69)	(34, 63)	(41, 70)
<b>Viral Response:</b>						
Responder n (%)	2 (4)	46 (90)	36 (73)	37 (76)	38 (76)	41 (82)
95% CI (%)	(0, 13)	(79, 97)	(59, 85)	(61, 87)	(62, 87)	(69, 91)
<b>Undetectable HDV RNA:</b>						
Responder n (%)	0	12 (24)	6 (12)	10 (20)	10 (20)	18 (36)
95% CI (%)	(0, 7)	(13, 38)	(5, 25)	(10, 34)	(10, 34)	(23, 51)
<b>ALT normalization:</b>						
Responder n (%)	6 (12)	22 (43)	25 (51)	31 (63)	28 (56)	32 (64)
95% CI (%)	(4, 24)	(29, 58)	(36, 66)	(48, 77)	(41, 70)	(49, 77)
<b>Change from BL in HDV RNA levels (log<sub>10</sub> IU/mL):</b>						
least square means (95% CI)	0.0 (-0.4, 0.3)	-3.6 (-4.0, -3.3)	-2.6 (-3.0, -2.3)	-3.2 (-3.6, 2.8)	-3.0 (-3.4, -2.7)	-3.6 (-4, -3.2)
<b>Change from BL in HDsAg levels (log<sub>10</sub> IU/mL):</b>						
least square means (95% CI)	0.0 (-0.1, 0.1)	-0.2 (-0.3, 0.0)	0.1 (-0.0, 0.2)	-0.2 (-0.4, -0.1)	0.1 (0.0, 0.2)	-0.1 (-0.3, 0.0)
<b>Change from BL in liver stiffness (kPa):</b>						
least square means (95% CI)	0.9 (-0.8, 2.6)	-3.0 (-4.6, -1.5)	-3.1 (-4.7, -1.5)	-4.0 (-5.6, -2.5)	-3.2 (-4.9, -1.5)	-4.7 (-6.3, -3.2)
<b>Adverse Events at Week 96</b>						
Number (%) of patients with:						
Any AE	39 (77)	47 (96)	41 (84)	47 (96)	44 (88)	48 (96)
Any Grade ≥3-4 AE	4 (8)	7 (14)	5 (10)	9 (18)	4 (8)	8 (16)
Any AE related to BLV	0	22 (43)	24 (49)	25 (51)	36 (72)	36 (72)
Any SAE	1 (2)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	4 (8)

BL, baseline; CI, confidence interval.  
Undetectable HDV RNA defined as below lower limit of quantification (target not detected). ALT normalization defined as <31 U/L for females and <41 U/L for males (Russian sites); or <34 U/L for females and <49 U/L for males (all other sites). Confidence intervals were calculated using Clopper-Pearson (exact) for proportions.  
Includes 1 death due to plasma cell myeloma not related to study treatment.

## Lonafarnib +/- Peg-IFN- 3D-LIVR-Study



Etzion O, et al. EASL 2023; GS-012

## Lonafarnib +/- Peg-IFN- 3D-LIVR-Study

Primary endpoints*	Oral (n=178)	Combo (n=125)	IFN alone (n=52)	Placebo (n=52)
<b>Composite primary (ITT population)</b>	10.1% (p=0.0044)	19.2% (p<0.0001)	9.6%	1.9%
$\geq 2$ log decline in HDV RNA	14.6% (p=0.0026)	32% (p<0.0001)	36.5%	3.8%
ALT normalization	24.7% (p=0.003)	34.4% (p<0.001)	11.5%	7.7%
<b>Secondary endpoint*</b>	<b>Oral (n=107)</b>	<b>Combo (n=66)</b>	<b>IFN alone (n=26)</b>	<b>Placebo (n=30)</b>
$>2$ point improvement in HAI without worsening of fibrosis	33% (p=0.61)	53% (p=0.0139)	38% (p=0.46)	27%

- All patients were on a background of entecavir or tenofovir throughout
- Paired liver biopsies were obtained at baseline and at Week 48
- Follow-up continued for 24 weeks beyond the primary endpoint

Etzion O, et al. EASL 2023; GS-012

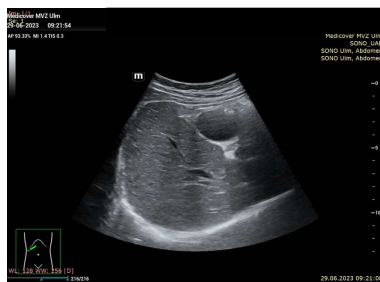
## 30 jähriger Patient mit Hepatitis B und D

### Übersicht Laborbefunde

- Z.n. Peg-IFNa-Therapie für 72 Wochen:  
Relapse
- Antivirale Therapie mit Tenofovir 245 mg
- Hohen Therapiewunsch, Angst vor HCC und  
Zirrhose
- Derzeit „Flüchtlingsstatus“ – **noch keine  
reguläre Krankenversicherung!!!**

Parameter	Einh.	Ref.werte	28.06.2023
<b>Hämatologische Diagnostik</b>			
<b>Blutbild</b>			
Leukozyten	Tsd/jL	4,2 - 9,1	5,13
Erythrozyten	Mio/jL	4,63 - 6,08	5,16
Hämoglobin	g/dL	13,7 - 17,5	14,5
Hämatokrit	%	40,1 - 51,0	43,1
MCH (HbE)	pg	26,7 - 32,2	28,1
MCV (mittl. Ery.Vol.)	fL	79,0 - 92,2	83,5
MCHC (mittl. Hb.Konz.)	g/dL	32,3 - 36,5	33,6
Thrombocyten	Tsd/jL	150 - 337	270
<b>Leber, Galle, Pankreas</b>			
GOT(ALT)	U/L	10 - 50	102+
GPT(ALT)	U/L	10 - 50	147+
Gamma-GT	U/L	10 - 71	44
alkal. Phosphatase	U/L	40 - 130	64
direktes Bilirubin	mg/dL	< 0,30	0,44+
Gesamtbilirubin	mg/dL	< 1,2	0,9
<b>Gerinnung</b>			
Quick	%	80 - 130	70 -
<b>Infektiologie</b>			
HbV-RNA Nachweis (quantitativ)	IU/mL		1787280
HbV-DNA-Nachweis (IU/ml)	kA		16
HbS-Antigen quantitativ		< 0,05	>13000,00
HbE-Antigen			negativ

## 30 jähriger Patient mit Hepatitis B und D



Elastographie (pSWE):  
11,73 kPa: Fibrose II°



# Würden Sie diesen Patienten mit Bulevirtid behandeln?

**Addendum „Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis-D-Virusinfektion“ zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)<sup>1</sup>**  
 Juli 2023 – AWMF-Registernummer: 021-11

**Autoren/Steuergruppe**

Lisa Sandmann<sup>1,5</sup>, Thomas Berg<sup>2</sup>, Katja Deterding<sup>1</sup>, Nadine Fischer<sup>3</sup>, Holger Hinrichsen<sup>4</sup>, Jörg Petersen<sup>6</sup>, Frank Tacke<sup>6</sup>, Markus Comberg<sup>1,7,8,9</sup>

**Empfehlung 1.1.1.** neu 2023

Bei allen Patienten mit chronischer HDV-Infektion und nachweisbarer HDV-RNA soll die Möglichkeit einer antiviralen Therapie geprüft werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]  
 Literatur: Evidenztabelle 2 bis 4

Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität, fortgeschrittener Fibrose und/oder kompensierter Leberzirrhose sollten dabei vordringlich antiviral behandelt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

- Therapieindikation ist gegeben
- HDV-RNA deutlich erhöht
  - AST/ALT deutlich erhöht
  - Fibrose mind. Grad II

- Pat. mit fortgeschrittener Lebererkrankung
- i.d.R. kompensierte Leberzirrhose oder fortgeschrittene Fibrose
- Meistens Z.n. Peg-IFN ohne Ansprechen

- Pat. ohne fortgeschrittene Leberschädigung
- Noch nie Peg-IFN
- Günstige Kriterien für Ansprechen
- Peg-IFN 48 – 72 Wochen

- Evtl. in speziellen Einzelfällen

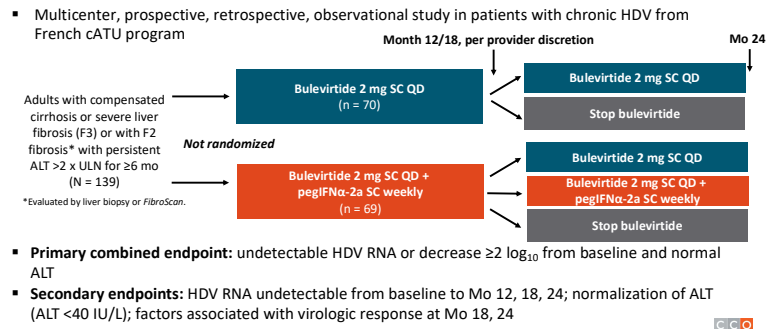
Tabelle 4: Vor- und Nachteile der verfügbaren Therapiekonzepte mit Bulevirtid bzw. PEG-IFN (Konsens)

	Vorteile	Nachteile
<b>Bulevirtid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bedingte Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde [39]</li> <li>- Gute Verträglichkeit [40,41,45,46]</li> <li>- Ca. 50% virologisches und biochemisches Ansprechen nach 48 Wochen Therapiedauer [40,41,45,46]</li> <li>- Ein Einsatz bei fortgeschrittener Leberzirrhose scheint sicher zu sein [51]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Langzeitdaten aufgrund der neuen Verfügbarkeit noch nicht vorhanden</li> <li>- Effekt auf klinische Endpunkte bisher noch nicht untersucht</li> <li>- Kein Effekt auf HBsAg [40,41,45,46]</li> <li>- Therapiedauer nicht definiert (aktuell Dauertherapie) [39]</li> <li>- Tägliche subkutane Gabe [39]</li> </ul>
<b>Pegyliertes Interferon alfa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Begrenzte Therapiedauer [25,26]</li> <li>- Langzeitdaten vorhanden und Effekt auf klinische Endpunkte wurden untersucht [22,28,33]</li> <li>- Wöchentliche Gabe [52]</li> <li>- Bekannte Substanz mit viel Erfahrung in der klinischen Anwendung [55]</li> <li>- HBsAg-Verlust selten, aber möglich [26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nur ca. 25% virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende [55] (Späte HDV-RNA Relapse möglich [56]).</li> <li>- Subkutane Gabe [52]</li> <li>- Nebenwirkungsprofil</li> <li>- Bei Thrombopenie Dosisanpassungen erforderlich [52] bzw. nicht empfohlen [1]</li> <li>- Bei Autoimmunerkrankungen kontraindiziert [52]</li> <li>- Bei Leberzirrhose ab Stadium Child-Pugh B oder dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert [52]</li> <li>- Anwendungsbegrenzung* [52]</li> </ul>
<b>Pegyliertes Interferon alfa plus Bulevirtid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Synergistischer Effekt möglich [53]</li> <li>- HBsAg-Verlust möglich [42]</li> <li>- Begrenzte Therapiedauer denkbar [41,42]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es liegen noch keine publizierten Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vor, sondern nur Kongressdaten sowie publizierte Fallserien aus Beobachtungsstudien [41–43,47,77–80]</li> </ul>

\* PEG-IFN-2a ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose [52].

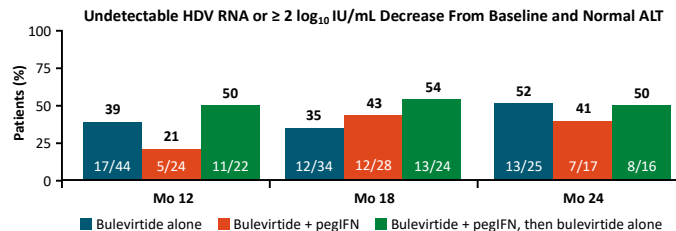
## BLV + Peg-IFNa Kombinationstherapie

### Bulevirtide ± PegIFNα-2a for Chronic HDV Infection: Study Design



## BLV + Peg-IFNa Kombinationstherapie

### Bulevirtide ± PegIFNα-2a for Chronic HDV Infection: On-Treatment Primary Combined Endpoint



- 52% of patients receiving bulevirtide monotherapy achieved a combined response at Month 24
- Bulevirtide monotherapy did not perform differently than when combined with pegIFN
- De Ledinghen, AASLD 2022, Abstr 28. Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)



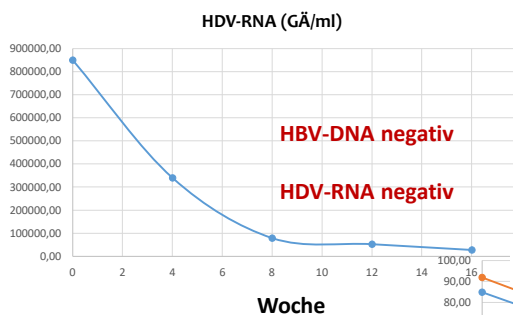
## 34 jährige Patientin aus Kamerun mit HBV/HDV

- **Chronische Hepatitis B/D**
- HBV-DNA negativ, HBsAg positiv, HDV-RNA  $7 \times 10^5$  GÄ/ml
- AST 150 U/l, ALT 142 U/l, gGT 450 U/l, AP 180 U/l
- Bilirubin 4,5 mg/dl, Quick 63%, Thrombozyten 68.000 /  $\mu$ l
- **Leberzirrhose CHILD A, Z.n. Dekompensation mit Aszites**
- Pat. ist schwanger in letzten Trimenon
- Wie würden Sie die Patientin behandeln ?

- HBV-DNA negativ
- HDV-RNA deutlich erhöht!!

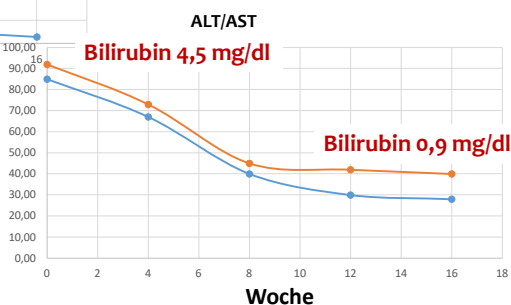
Bei HBsAg-Nachweis immer auch auf HDV testen!

## Therapie mit Bulevirtid 2 mg s.c. tgl.



- Virologisches Ansprechen
- Biochemisches Ansprechen
- Verbesserung der Leberfunktion

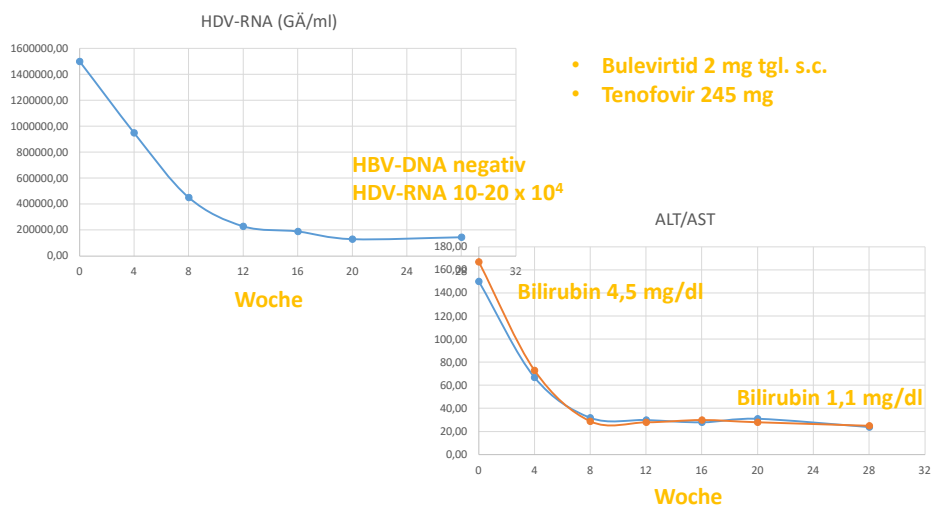
- Komplikationslose Entbindung
- Kompensierte Leberfunktion
- Kein HCC



## 55 jähriger Patient mit HBV/HDV

- Chronische Hepatitis B/D-Infektion
- **Bekannte Leberzirrhose CHILD A**
- Z.n. Peg-Interferon für 36 Monate, Abbruch bei Non-Response
- HBV-DNA  $2 \times 10^6$  IU/ml, HDV-RNA  $6 \times 10^6$  GÄ/ml
- AST 150 U/l, ALT 180 U/l, Bilirubin 4,5 mg/dl, Quick 72%, Thrombozyten 95.000/ $\mu$ l
- Wie würden Sie den Patienten behandeln?

## 55 jähriger Patient mit HBV/HDV



## Wie führt man eine Bulevirtid-Therapie durch

- Aufklärung ggf. mit Übersetzer / Dolmetscher
- Vor-Ort-Demonstration (Durchstechflasche – Auflösen –Aufziehen –s.c.-Injektion)
- Labor, HDV-RNA zu Woche 4/8/12, dann alle 3 / 6 Monate
- HBsAg zu Beginn und dann alle 12 Monate
- **WANN kann man aufhören ???**

## Was ist HepDcare?

Ein Programm das Patienten unterstützt während ihrer Bulevirtid Therapie.


Email: [info@hepdcare.com](mailto:info@hepdcare.com)



### Wie kann HepDcare den Patienten helfen?

- Individuelle Injektionstrainings qualifizierte Pflegekräfte
- Injektionserinnerungen per SMS und E-Mail
- Informationsmaterialien - Telefongespräche Gesundheitscoach
- Kostenlose Service-Hotline (werktags von 8 bis 20 Uhr)

### Wer kann von HepDcare profitieren?

- Wohnsitz in Deutschland 
- Patienten, die Bulevirtid erhalten

### Weitere Vorteile

- kostenlos für Patienten
- Mehrsprachig (Deutsch, Englisch, Russisch, Türkisch, Arabisch, Rumänisch, Mongolisch...)



## 43 jährige Patienten mit HBV/HDV

- Bekannte chronische HBV/HDV mit fortgeschrittener Fibrose
- HBeAg negativ, HBsAg 4.500 IU/ml
- Tenofovir seit 2001, Z.n. IFN für 6 Monate ohne Erfolg
- Bis dahin keine HDV-Therapie

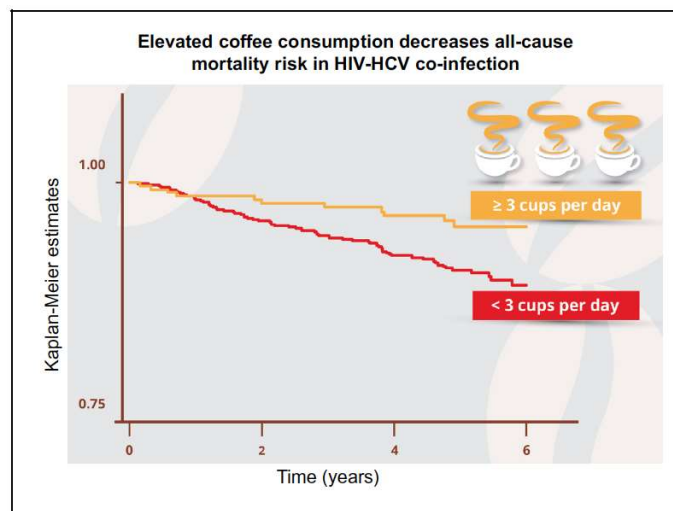
## 43 jährige Patienten mit HBV/HDV

Würden Sie in dieser Situation einen NUC-STOP empfehlen?

- Von 2017-2018 Peg-Interferon 180 mg/Wo. für insgesamt 72 Wochen
- Hierunter HDV-RNA negativ
- Nach Therapieende 2018: HDV-RNA-Anstieg bis auf 5.000 GE/ml, HBsAg 1.000 IU/ml, HBV-DNA negativ
- Von 2019 bis 2020: HDV-RNA 500 – 2.000 GE/ml, HBsAg 500 IU/ml
- Seit 2021: HDV-RNA negativ, HBV-DNA negativ, HBsAg 50 IU/ml, keine anti-HBs-AK

## FAZIT

- Die meisten Patienten mit chronischer HDV haben eine Therapieindikation
- Peg-Interferon und Bulevirtid sollten zur Therapie eingesetzt werden
- Bulevirtid bisher bei Patienten mit fortgeschrittener Leberschädigung ohne weitere Therapieoptionen
- Erfahrungen bisher gut – BLV in den meisten Fällen effektiv zur Hemmung der Progression und in allen Fällen bisher sehr gut verträglich und sicher!



Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 1157–1167