

Il paziente con epatite Delta: nuove frontiere per i percorsi diagnostico-terapeutici



L'epidemiologia dell'epatite Delta e nuovi strumenti
terapeutici: Il contributo dello studio PITER

Prof. ssa Loreta Kondili

Centro Nazionale per la Salute Globale

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ'

6 Giugno 2023

Disclosures

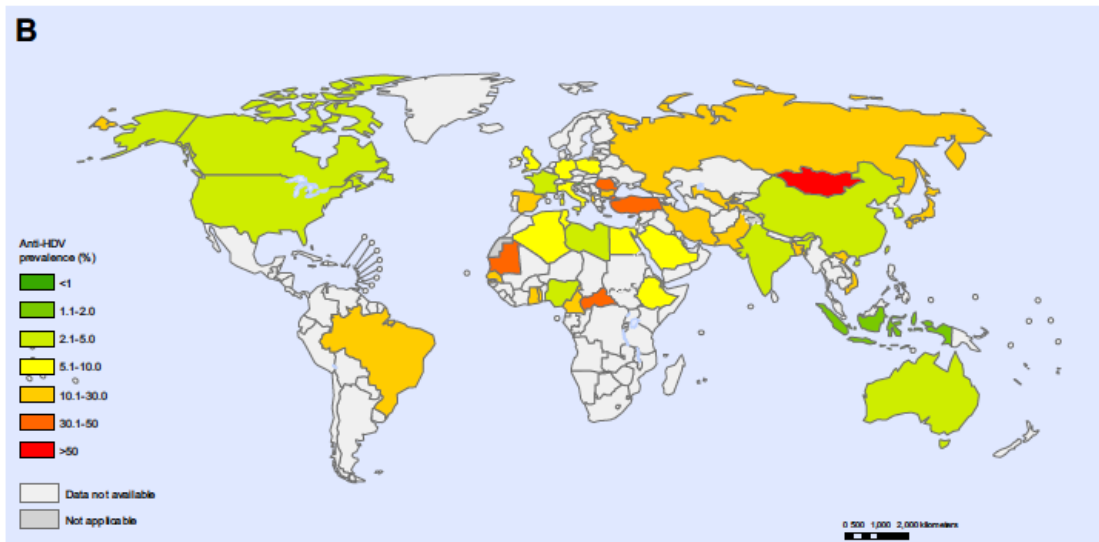
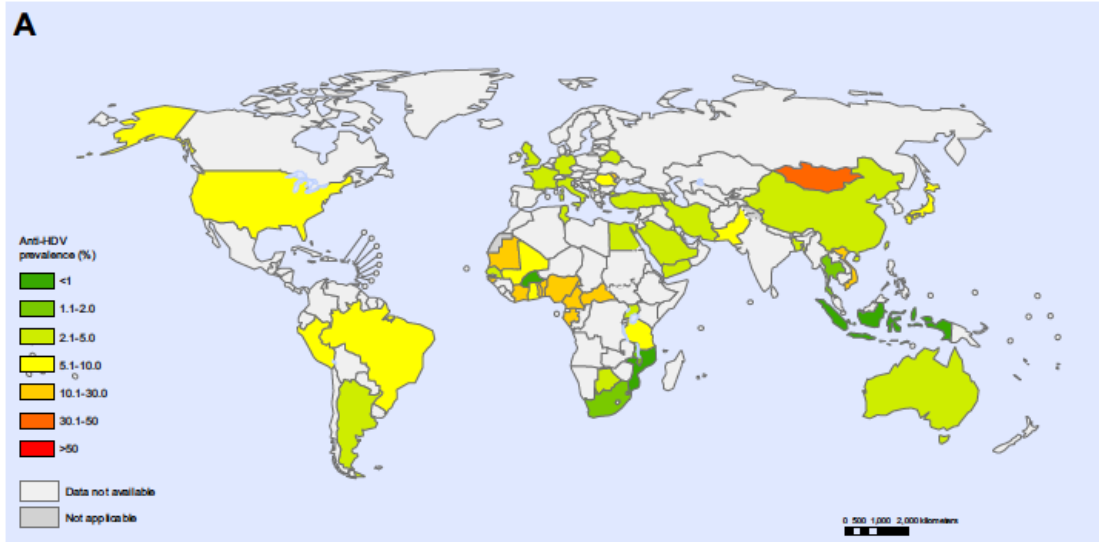
- Loreta A. Kondili received consultancy and lecturer grants from Abbvie and Gilead Science

QUALI SONO LE CAUSE DELL'EPATITE D?

- Il **virus Delta (HDV)** rientra nella categoria dei virus cosiddetti “difettivi” poiché ha bisogno della contemporanea presenza del virus B per potersi riprodurre.
- L'epatite D può svilupparsi solo in soggetti HBsAg positivi, cioè, soggetti affetti da Epatite B.
- Ci sono due modalità d'infezione da HDV:
 - la **co-infezione Delta**, che è la condizione in cui la trasmissione dei virus D e HBV sono contemporanei-cronicizza in circa il 2% dei casi;
 - la **super-infezione Delta**, che è la condizione in cui un soggetto già portatore cronico di HBV si infetta con il virus Delta. Lo stato di portatore di HBsAg fornisce infatti la nicchia biologica nella quale il virus difettivo può replicare indefinitivamente.

Epidemiologia HDV

HBsAg positive general population



HBsAg positive Hepatology clinic population

- **Stimate 15-20 milioni di persone nel mondo, ma la reale prevalenza non è nota**
- **Presente in non meno del 4.5% (95% CI 3.6-5.7) dei portatori di HBsAg**, caratterizzata da ampie differenze geografiche e non ricalca esattamente quella dell'HBV;
- La **distribuzione geografica** è eterogenea con prevalenze più elevate in Mongolia, Repubblica di Moldova, Africa tropicale e del bacino Amazzonico.
- **Gruppi di popolazione** (PWID, pazienti emodializzati, MSM, pazienti coinfezti HCV e HIV) hanno riportato evidenze di **una prevalenza più alta di infezione da HDV**
- I diversi approcci metodologici contribuiscono all'eterogeneità nelle stime di prevalenza di HDV
- **Tra i pazienti HBsAg positivi la prevalenza di infezione da HDV è più alta in pazienti con una malattia severa del fegato**
- Fattori di rischio simili a quelli dell'infezione da HBV, ma la via di trasmissione verticale è meno efficace per HDV

CHI È A RISCHIO DI AVER CONTRATTO L'EPATITE D?

- Persone infette da virus dell'epatite B (**HBsAg positivi**)
- **POTRESTI ESSERE A RISCHIO DI AVER CONTRATTO L'EPATITE D**
- se sei stato a contatto con **sangue** o **secrezioni corporee**;
- se hai fatto uso, anche occasionale, di **droghe intravenose**;
- se sei **emofilico di lunga data**, a causa delle trasfusioni;
- se sei in **terapia emodialitica** a lungo termine;
- se lavori o sei paziente in **strutture sanitarie**;
- se lavori in **carcere** o sei un detenuto;
- se hai avuto **rapporti sessuali non protetti** con partner a rischio;
- se ti sei fatto/a fare tatuaggi o piercing con **aghi non sterili**;
- se convivi e scambi oggetti personali con **persone infette**;
- se hai soggiornato in **paesi dove l'epatite D è diffusa** e non hai fatto attenzione all'igiene.

- QUANTO DURA L'INFEZIONE DA EPATITE D?

- La maggioranza delle infezioni Delta si presenta sotto forma di epatite acuta di gravità variabile a seconda della presenza o meno di danno epatico preesistente. L'infezione tende a cronicizzare nel 90% dei casi. Il tempo di incubazione può arrivare fino a sei mesi come nel caso dell'Epatite B o C.

- QUALI SONO I SINTOMI?

Le manifestazioni cliniche sono ampiamente variabili a seconda che si sviluppi un'epatite acuta (sintomi non distinguibili dalle altre forme di epatite acuta, A, B e C) o si sia di fronte ad una riaccensione di malattia cronica.

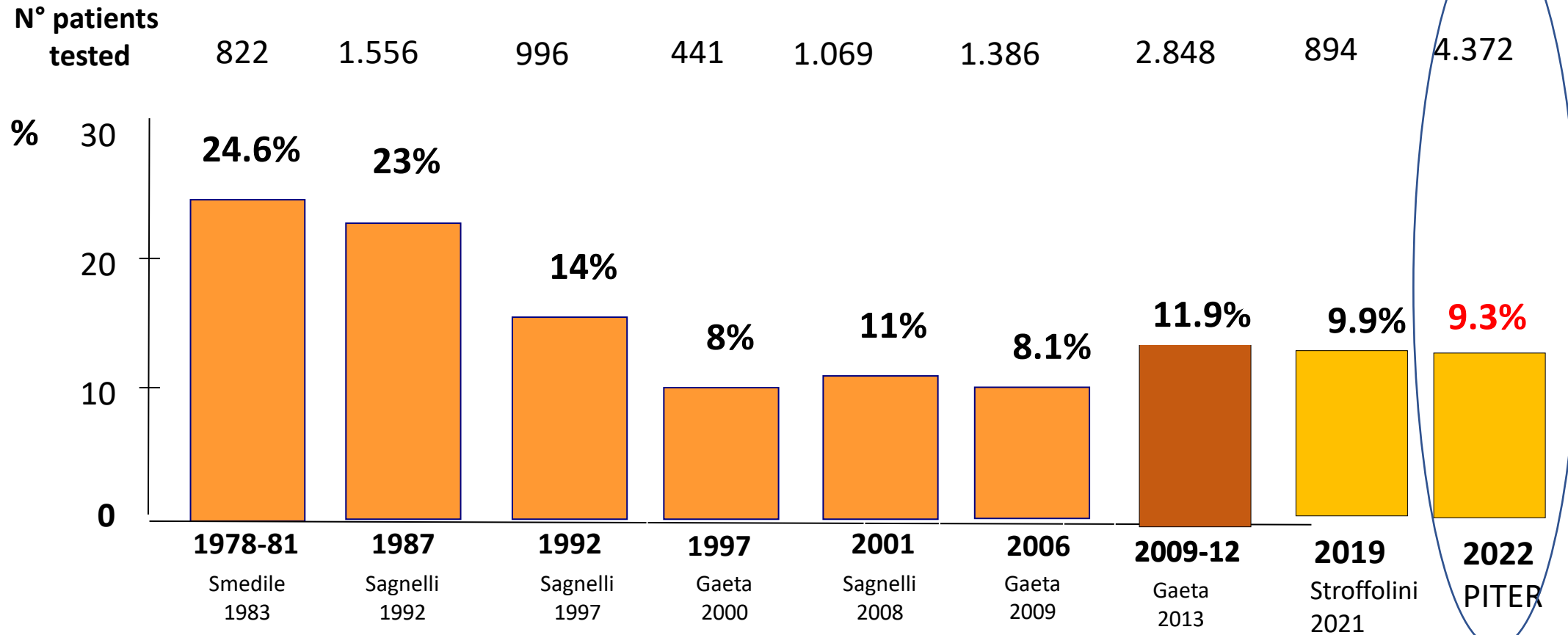
- COME SI FA LA DIAGNOSI?

L'epatite D viene diagnosticata con un **prelievo sanguigno e relativo test:**

- Anticorpi anti HDV-IgG e IgM e HDV-RNA

Anti-HD prevalence in HBsAg-carriers with liver disease in Italy

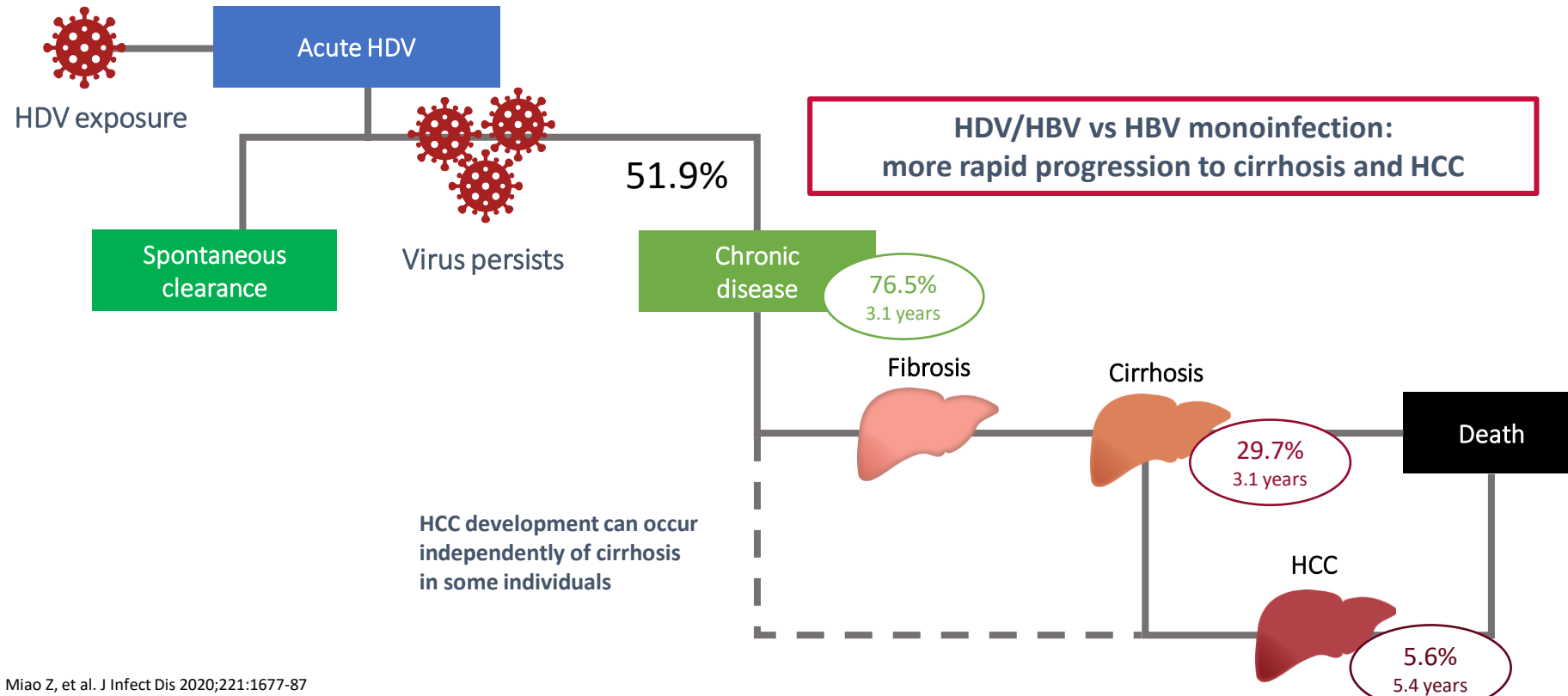
Il paziente con epatite Delta: nuove frontiere per i percorsi diagnostico-terapeutici



Anti HDV positività: 9.3%
Migranti -12.3%
Italiani-----8%

Clinical course of hepatitis delta

Il paziente con epatite Delta: nuove frontiere per i percorsi diagnostico-terapeutici



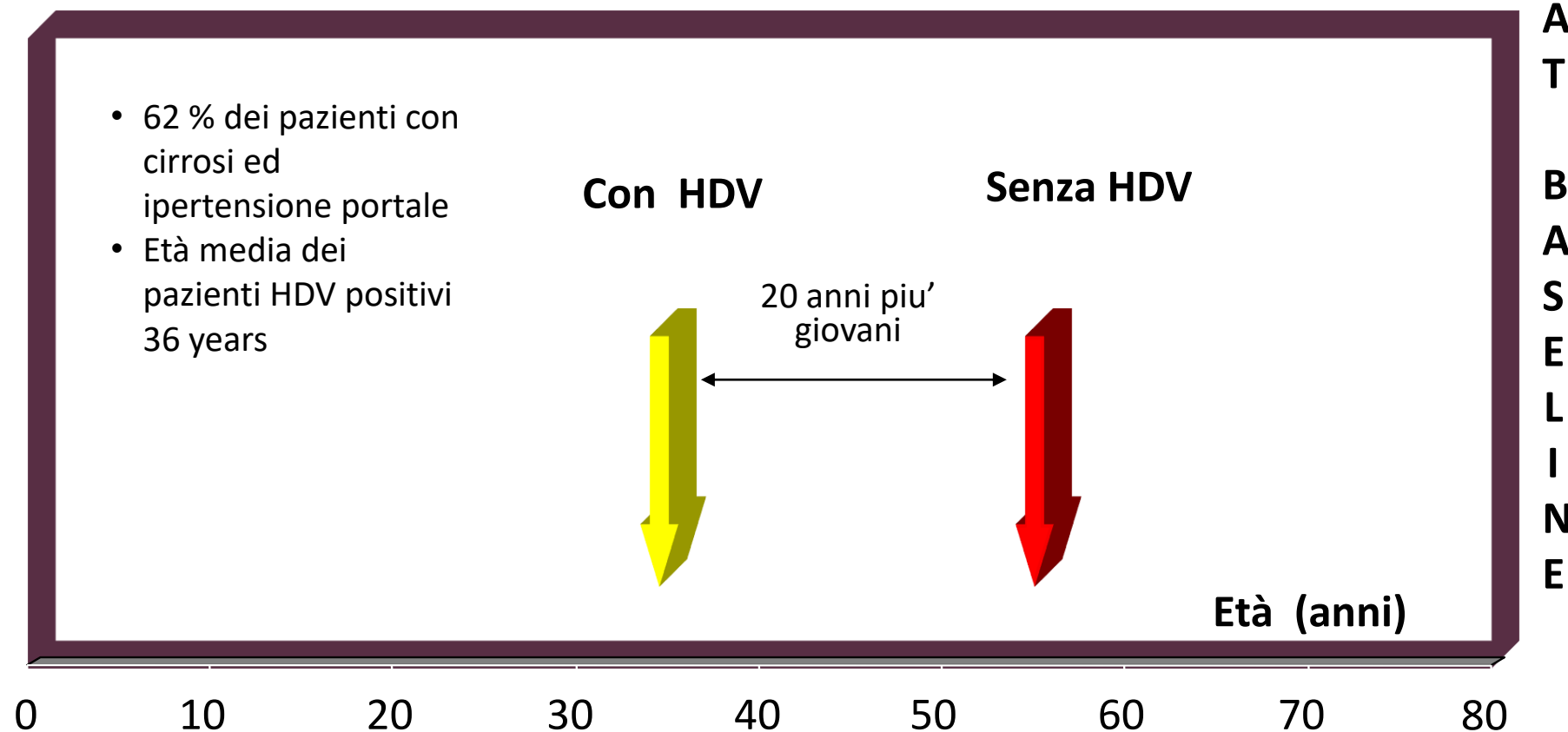
Miao Z, et al. J Infect Dis 2020;221:1677-87
World Health Organization. Hepatitis delta fact sheet. July 2020.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>. Accessed March 2021.

HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HCC: hepatocellular carcinoma; HDV: hepatitis delta virus.

Il picco di prevalenza della cirrosi in pazienti con malattia del fegato

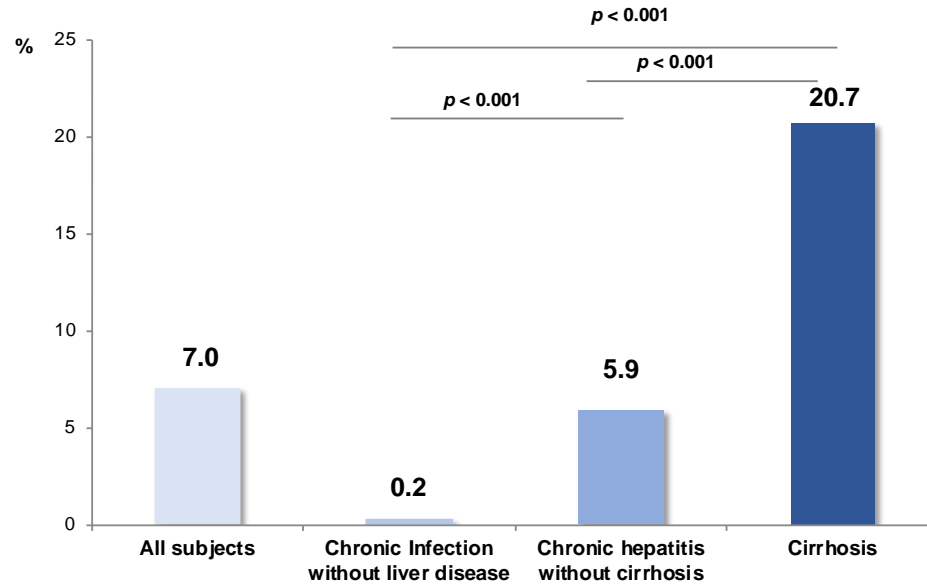
601 pazienti: 371 maschi/230 femmine
età mediana 47 anni (range 10-78)

Torino, Bologna, Napoli e Palermo

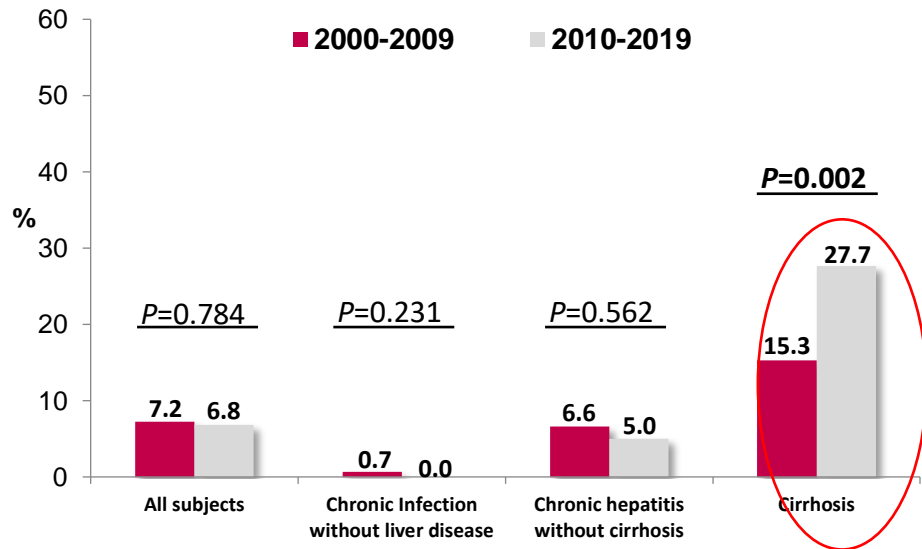


HDV coinfection over a 20 year observation period

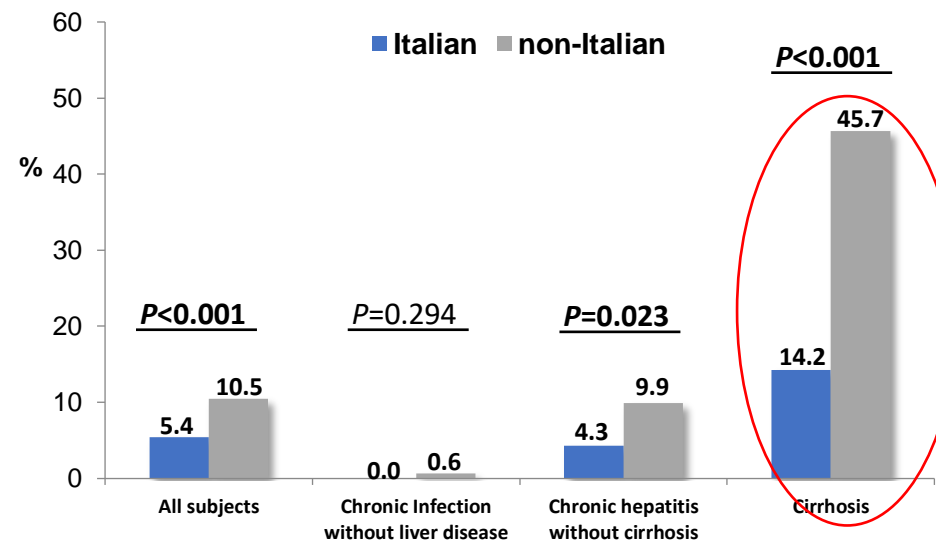
1798 chronic HBsAg positive individuals (828 first decade, 970 second decade)



By decade

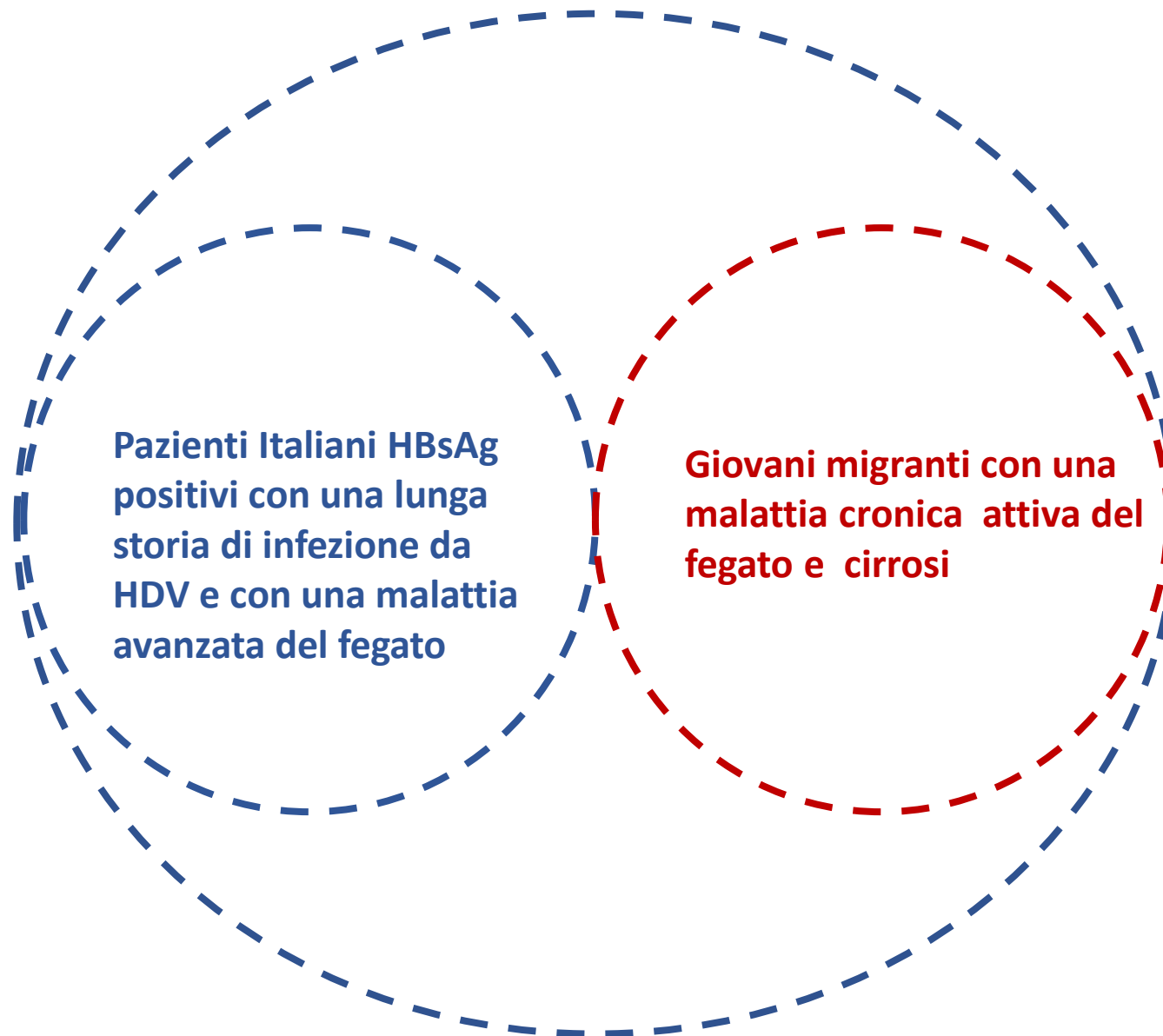


By origin



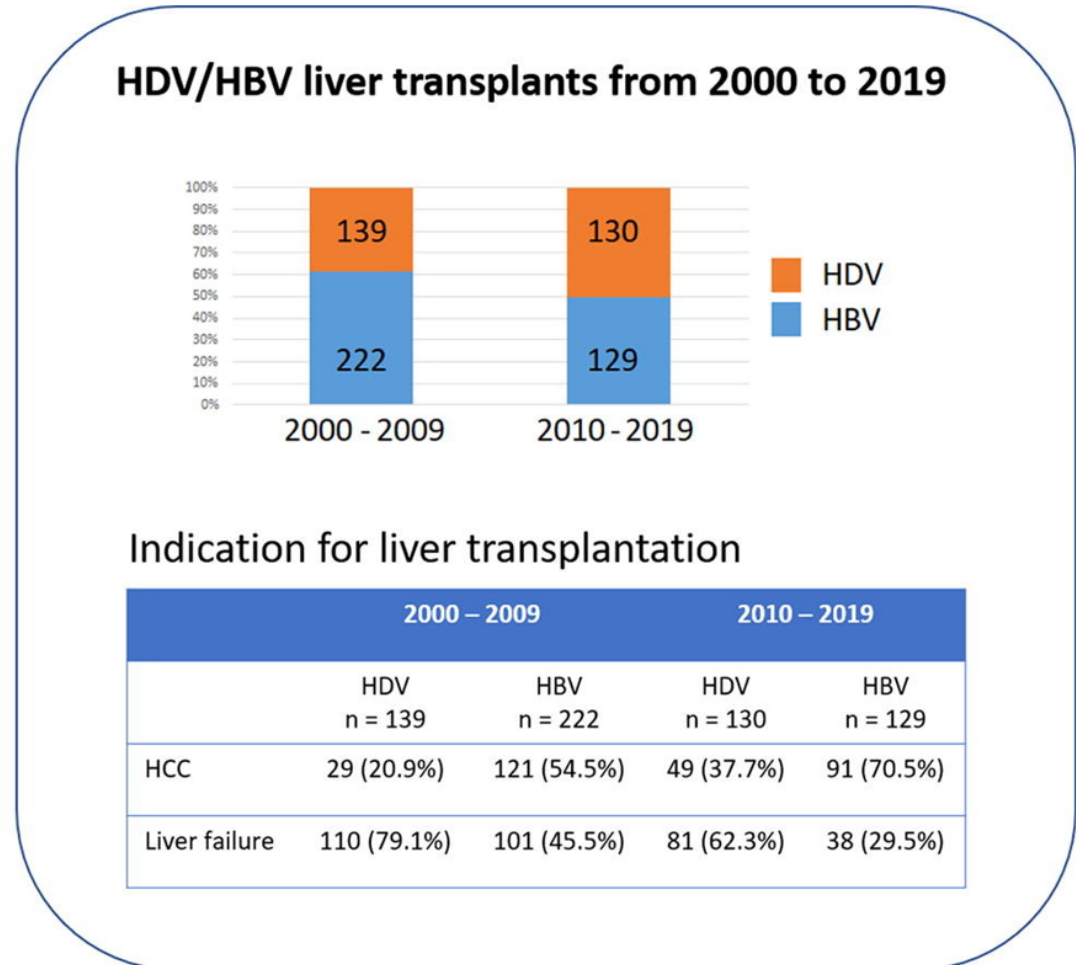
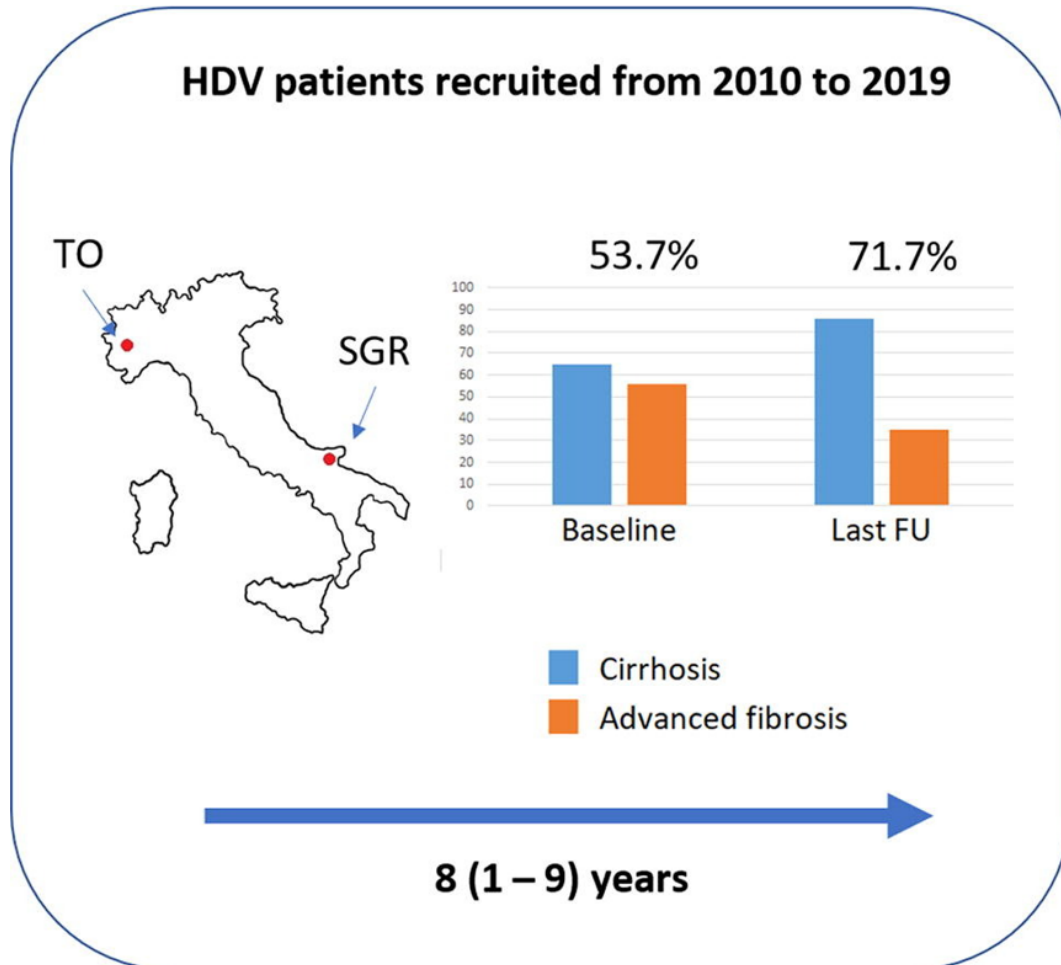
L'infezione HDV in Italia

**Il paziente
con epatite Delta:**
nuove frontiere per i percorsi
diagnostico-terapeutici



The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease

Studied 121 Italian natives from Torino and San Giovanni Rotondo



ITALY
PITER Map



**Totale pazienti analizzati:
4729**

**Pazienti Testati per anti HDV :
77% (3679)**

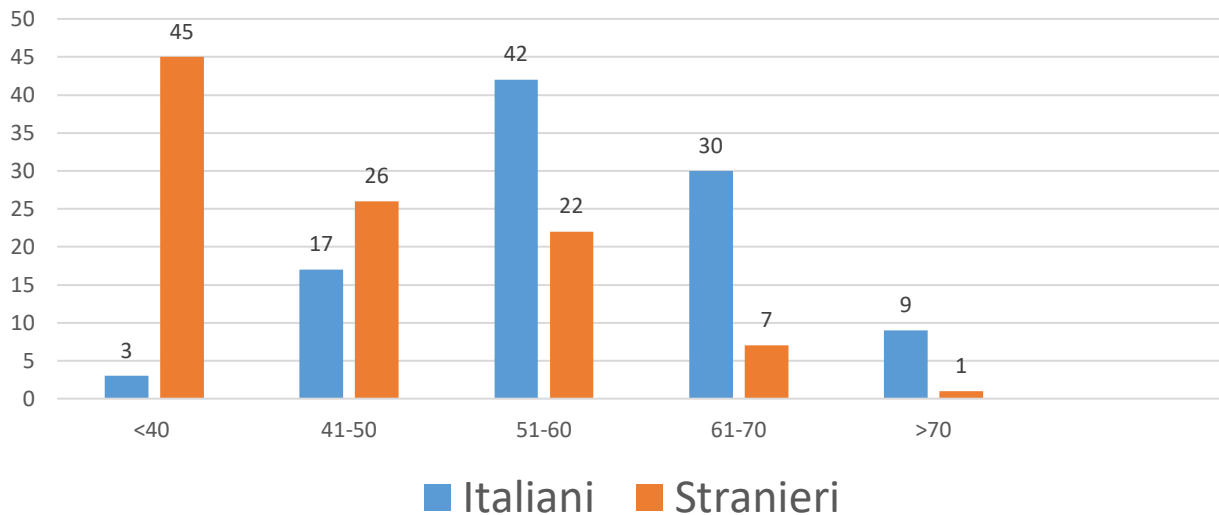
**22.3 % dei pazienti HBsAg pos
arruolati non hanno effettuato
lo screening per HDV**

**Pazienti anti HDV Ig neg:
90,7% (3.336)**

**Pazienti anti HDV Ig pos:
9,3% (343)**

**Pazienti HDV RNA pos:
66% (118/ 178)**

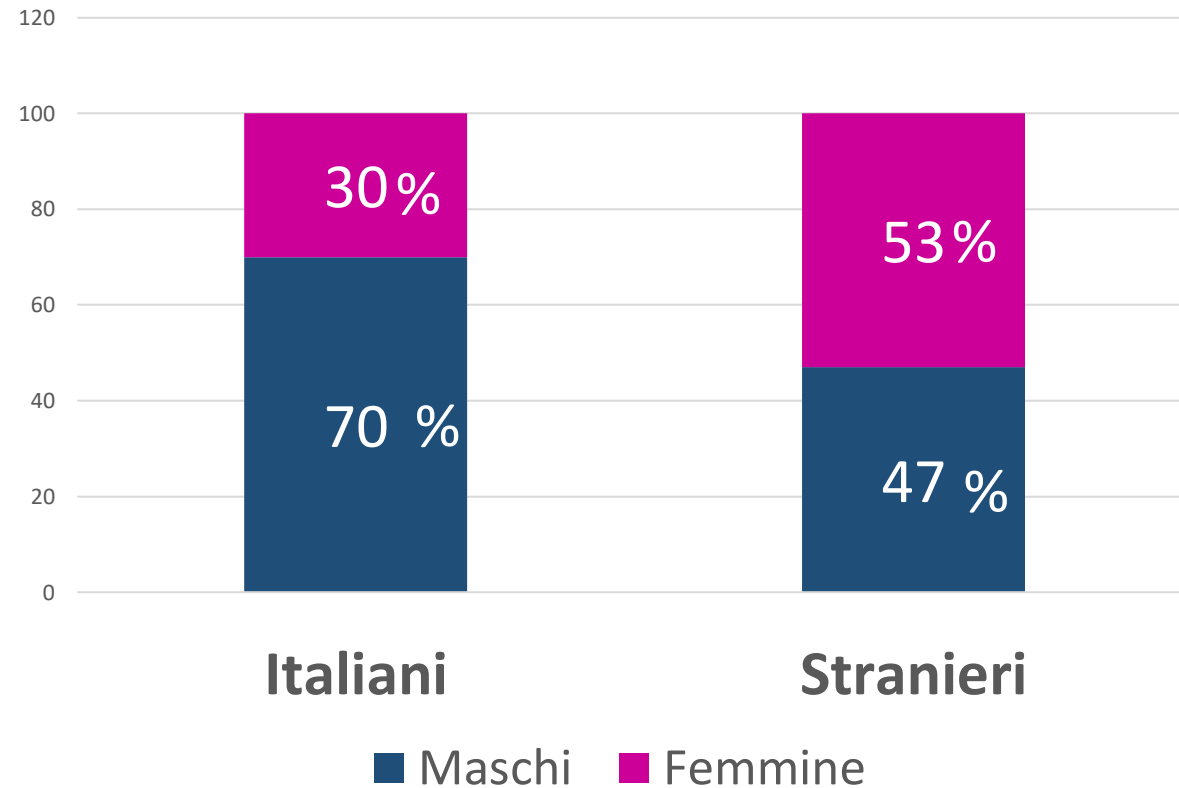
Infezione da HDV per età



Italiani: età mediana: 57 anni (IQR 53-64 anni)

Stranieri: età mediana: 43 anni (IQR 35-53 anni)

Infezione da HDV per genere



Caratteristiche dei soggetti con coinfezione HBV/HDV arruolati della coorte PITER:

Il paziente con epatite Delta:
nuove frontiere per i percorsi diagnostico-terapeutici

Dati in Itinere _ HBsAg monoinfetti e HBV-HDV co-infetti



		Monoinfetti HBsAg+ % (N3.336)*	HBV HDV coinfetti % (N=343)	p
ALT	Alterate Mean (Numero pazienti)	59 (133)	67 (70)	0.1
AST	Alterate	58 (130)	60 (63)	0.7
Cirrosi	Si	22.5 (714)	69.9 (240)	<0.000
Complicanze cirrosi	Varici EG, EPS, Ascite	3.2 (106)	14.2 (49)	<0.000
Piastrinopenia	<=150.000/uL	18 (566)	53.6 (176)	<0.000

*Interim Data Ottobre 2022**
% sono calcolati sui dati disponibili

Caratteristiche dei soggetti con coinfezione HBV/HDV arruolati della coorte PITER: Italiani versus non-nativi italiani

		Italiani % (N=224)	Non-Italiani % (N=105)	p
ALT	Alterate	59 (133)	66.7(70)	0.1
AST	Alterate	57.8 (130)	60 (63)	0.7
Cirrosi	Si	75.5 (169)	57.1 (60)	<0.000
Complicanze cirrosi	Varici EG, EPS, Ascite	17.4 (39)	9.5 (10)	0.06
Piastrinopenia	<=150.000/uL	59.8 (134)	40 (42)	0.001
Terapia HBV	In atto	76.4 (172)	68.6 (72)	0.1

*Non tutti i dati sono disponibili. Le % sono calcolate sui dati disponibili

Cofattori del danno del fegato e Comorbidità dei pazienti con coinfezione da HDV

**Il paziente
con epatite Delta:**
nuove frontiere per i percorsi
diagnostico-terapeutici

Italiani vs non-nativi italiani

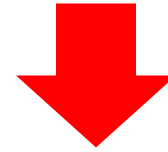
		Italiani % (N=224)*	Non-Italiani % (N =105)*	p
Uso Alcol	Si >3 bicchieri	35.5 (70) 20 (12)	35.4 (34) 25.9 (7)	0.9
HCV	Ab+	14.9 (30)	1.1 (1)	<0.0001
HIV	Ab+	5.1 (10)	1.1 (1)	0.1
BMI	Normopeso Sovrapeso Obeso (>30)	37.8 (62) 10.4 (17)	35.1 (32) 10.9 (10)	0.7
Diabete	Si	7.6 (17)	1.9 (2)	0.04
Ipertensione	Si	20.9 (47)	6.7 (7)	0.001
Altre comorbidità		36.4 (82)	39% (41)	0.6
Numero comorbidità				
0		51 (115)	58 (61)	
1-2		40.8 (92)	38.9 (40)	0.2
>2		8 (18)	3.8 (4)	



Non tutti i dati sono disponibili
Le % sono calcolati sui dati disponibili

Anti-HD

DEVE ESSERE TESTATO IN TUTTI HBsAG POSITIVI



positivo

IgM anti-HD
malattia

HDV-RNA
replicazione virale

HBV
HBeAg/anti-HBe
HBV-DNA
qtHBsAg



negativo*



positivo

**Esposizione precedente con la
risoluzione dell'infezione**

Infezione attiva e malattie del fegato

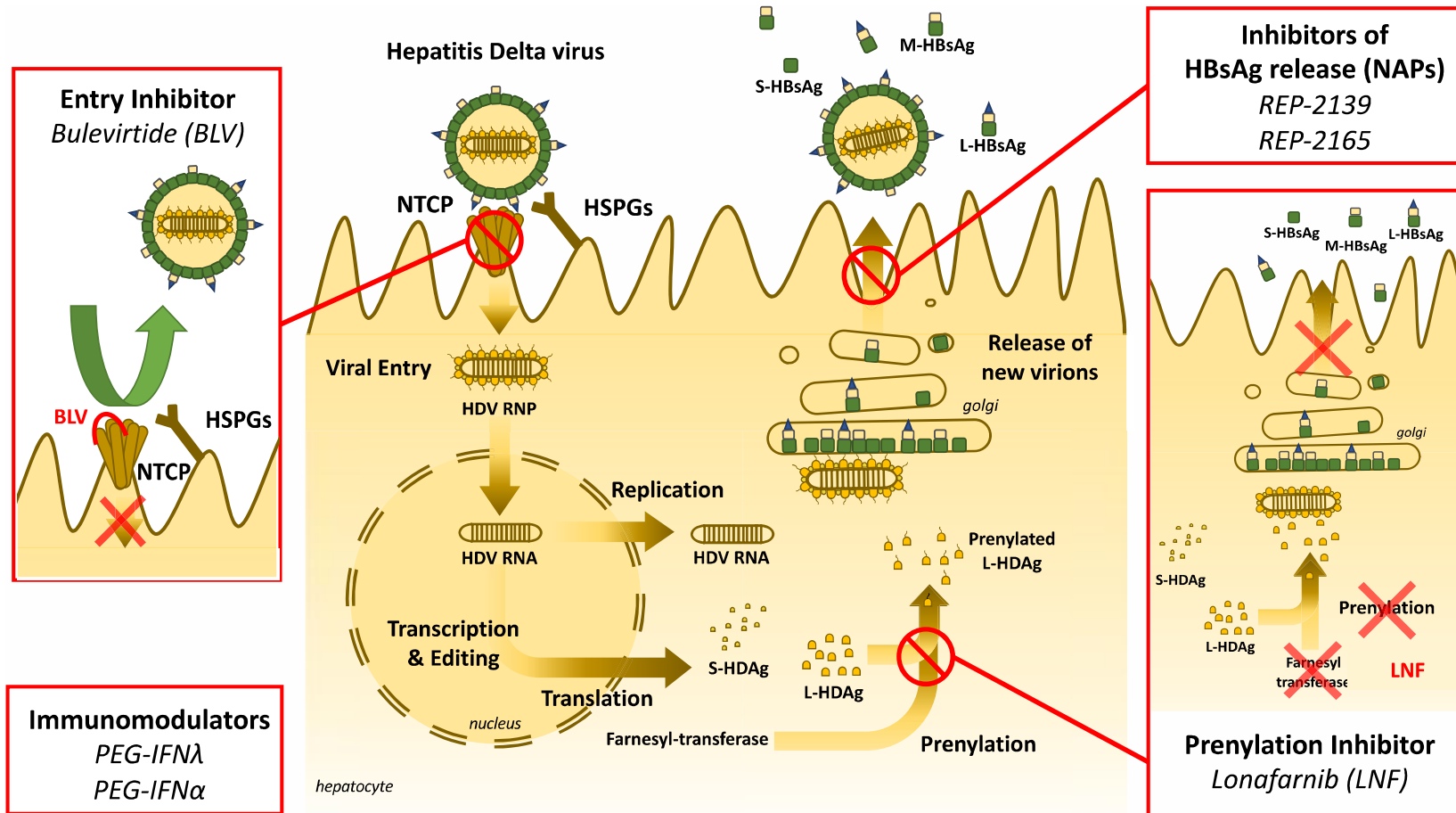
* Eventualmente da ritestare in pazienti con malattia avanzata/cirrosi

Conclusioni

- La prevalenza di anti HD nei pazienti HBsAg in cura è di circa 9%.
- Oltre 22% dei pazienti HBsAg non sono mai stati testati per l'infezione da virus delta.
- In pazienti testati per HDV RNA (circa 50%) l'infezione attiva è diagnosticata in circa 66% dei pazienti
- I pazienti coinfecti hanno una prevalenza significativamente più alta di cirrosi e delle sue complicanze sia rispetto ai pazienti monoinfetti che italiani verso non nativi Italiani
- I non nativi in Italia anche se più giovani hanno un'alta prevalenza della cirrosi (57.7%)

Therapeutic Targets for HDV Infection

Il paziente con epatite Delta: nuove frontiere per i percorsi diagnostico-terapeutici



Approved HDV Treatments

- No approved HDV treatment in most parts of the world
- Interferons (IFN)
 - Standard IFN α and Pegylated IFN α
- Nucleos(t)ide analogues (NAs)
 - Recommended to use in combination with new HDV treatments to prevent hepatitis flare secondary to HBV reactivation when HDV is suppressed

Guidance on Treating HDV

- AASLD and EASL guidelines recommend **pegIFN α** for patients with elevated HDV RNA levels and elevated ALT^{1,2}
 - Treatment duration: 12 mo
 - Treatment success: undetectable HDV RNA 24 wk after end of treatment
 - Virologic response typically associated with ALT normalization
- Nucleos(t)ide analogues used to treat HBV are **not active against HDV**¹⁻³
- HBV vaccination is the best way of preventing HDV infection³

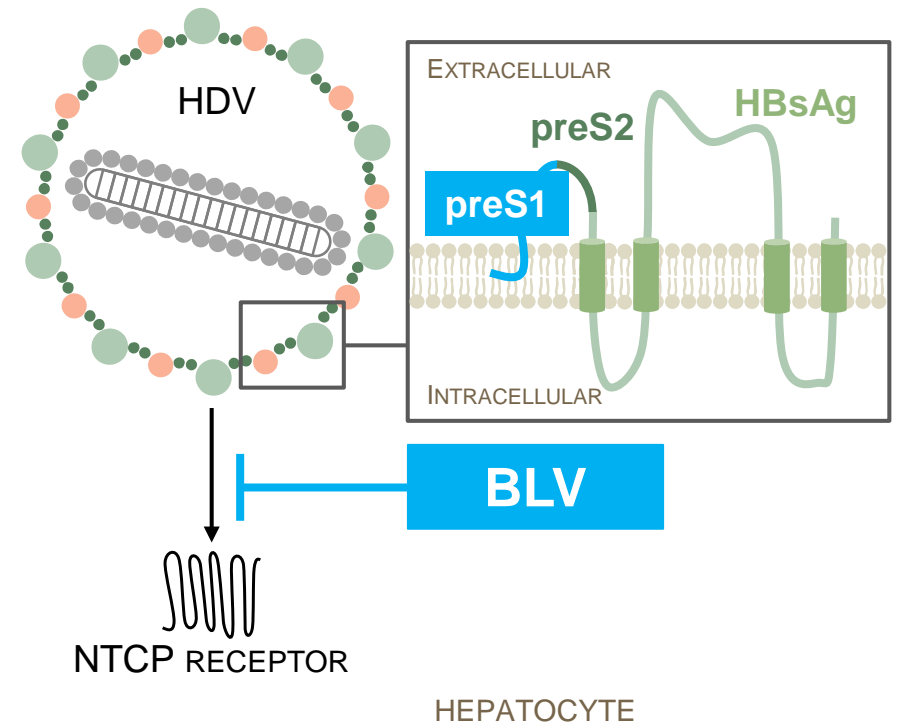
Definitions of HDV Treatment Response

- Virological response*
 - ≥ 2 log decrease in HDV RNA during treatment
 - Undetectable HDV RNA at end of treatment and 24 weeks post-treatment
 - HBsAg loss (functional cure)
- Biochemical response*
 - Normalization of ALT
- Histological response
 - Decrease inflammation and fibrosis
- Clinical response
 - Decrease incidence of cirrhosis, decompensation, HCC, and death

*Responses assessed in clinical practice

Bulevirtide (BLV)

- First-in-class entry inhibitor for treatment of CHD
- Linear 47-amino acid chemically synthesized lipopeptide
- Specifically binds to NTCP at the basolateral membrane of hepatocytes; NTCP is used by HBV and HDV to enter hepatocytes¹
- Conditionally approved in Europe in July 2020 for treatment of compensated CHD based on completed phase 2 studies^{2,3,4,5}



HBsAg, hepatitis B surface antigen; NTCP, sodium taurocholate cotransporting polypeptide.

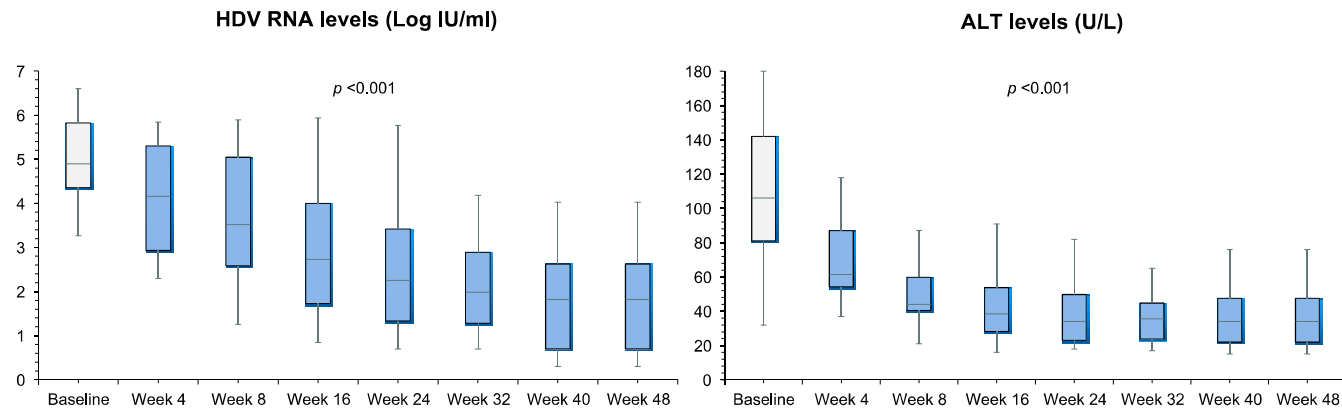
1. Ni Y, et al. Gastroenterology 2014;146:1070-83; 2. Wedemeyer H, et al. Lancet Infect Dis, 2022 (accepted for publication); 3. Wedemeyer H, et al. EASL 2020, # AS072; 4. Wedemeyer H, et al. EASL 2021, poster 2730. 5. Lampertico P, et al. J Hepatol 2022 (accepted for publication)

Terapia con Bulevertide in pazienti con Epatite Cronica o Cirrosi Compensata

- Treatment with BLV was superior to control as assessed by the combined biochemical and viral response at Week 48
 - BLV 10 mg results do not support an efficacy advantage vs BLV 2 mg
 - Treatment benefit was consistent across subgroups including patients with cirrhosis
- The proportion with undetectable HDV RNA was similar between the BLV 2 mg and 10 mg groups at Week 48
- Both treatment groups showed greater liver stiffness responses compared to delayed treatment
- No resistance development to BLV was observed through 48 weeks; poster 1406/SAT385 (*Hollnberger J. et al*) presents detailed analysis
- **BLV 2 mg is safe and efficacious over 48-week treatment**

Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension

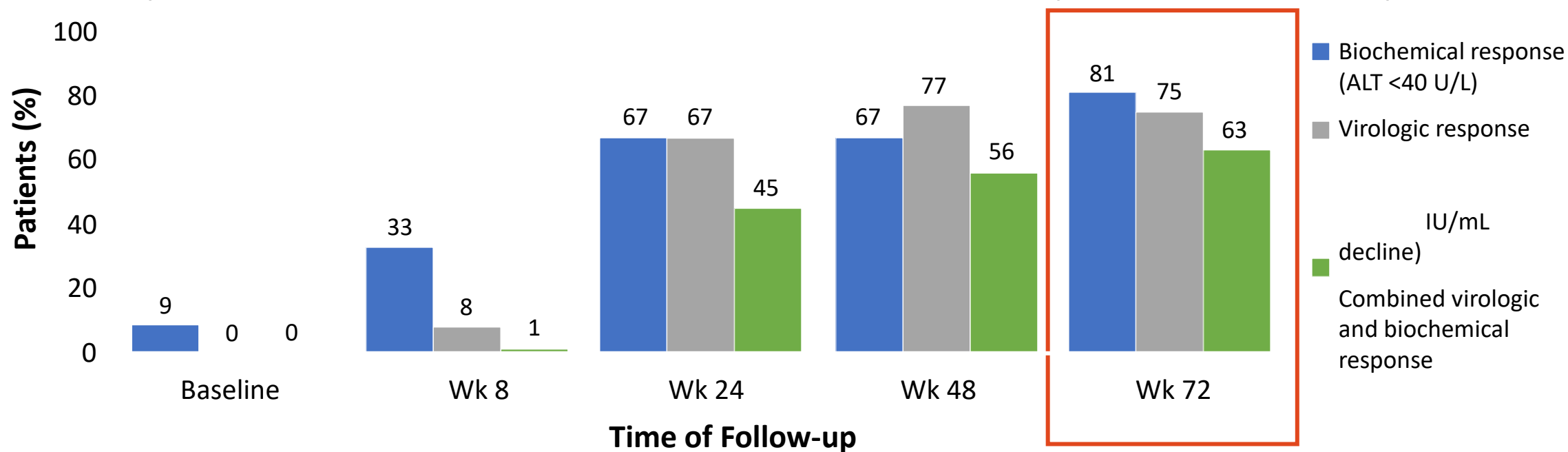
18 patients with HDV-related cirrhosis and clinically significant portal hypertension treated with bulevirtide monotherapy 2 mg/day for 48 weeks



Results at week 48

- 78% Virological response (≥ 2 log decline)
- 23% HDV RNA undetectable (< 6 IU/ml)
- 11% Virological non-responders (< 1 log decline at wk 24)
- 83% Biochemical response (ALT cut-off 41 U/L ♀; 59 U/L ♂)
- 67% Combined response
- Improved biochemical variables (AST, GGT, gammaglobulins)
- Improved liver function parameters (albumin, cholinesterase)
- No symptomatic adverse effects
- Asymptomatic increase in bile acids

Bulevirtide Treatment of Patients With HDV and Compensated Cirrhosis (HEP4Di): Safety and Efficacy



- **Treatment-related AE:** significant bile acid increases, mild transient pruritus (10%), and injection-site reactions (4%)
- **Liver-related events:** hepatic decompensation due to portal vein thrombosis (n = 1), de novo HCC (n = 2), liver transplant (n = 3)

Overall Safety Summary

Patients With, n (%)		Delayed Treatment: n=51	BLV 2 mg: n=49	BLV 10 mg: n=50
Any AE		39 (77)	40 (82)	44 (88)
Any Grade 3–4 AE		3 (6)	5 (10)	4 (8)
Any SAE		1 (2)*	2 (4) [†]	1 (2) [‡]
Any AE leading to withdrawal of BLV		0	0	0
Any AE related to BLV		0	24 (49)	36 (72)
Death		0	0	0
AEs of interest [§]	Headache	0	9 (18)	10 (20)
	Dizziness	0	2 (4)	2 (4)
	Nausea	2 (4)	3 (6)	4 (8)
	Pruritis	0	6 (12)	8 (16)
	Fatigue	1 (2)	5 (10)	8 (16)
	Injection site reactions [¶]	0	8 (16)	15 (30)

- There were no SAEs related to BLV or AEs leading to discontinuation of study drug
- Injection site reactions were mild to moderate in severity and occurred at a higher frequency with BLV 10 mg

Bulevirtide and Lonafarnib: Unanswered Questions

- Long-term safety and efficacy data
- Decision to use in combination therapy
 - With or without pegIFN
- Duration of therapy
- Futility rules not defined

Back to Patient Case

- Currently, the most appropriate treatment option for the patient is **BLV monotherapy**
 - Italy: prescription possible soon
 - The addition of pegIFN to BLV should be considered on a case-by-case basis, if the patient is able to tolerate
- Approach to BLV monitoring
 - HDV RNA and ALT: every 4 wk for first 3 mo, monitor at longer intervals thereafter
 - Safety and tolerability (eg, injection-site reactions)
 - Asymptomatic bile salt increase known to occur on BLV; no clear monitoring recommendations available, but unlikely needed on therapy based on current data

Key Messages

**Il paziente
con epatite Delta:**
nuove frontiere per i percorsi
diagnostico-terapeutici

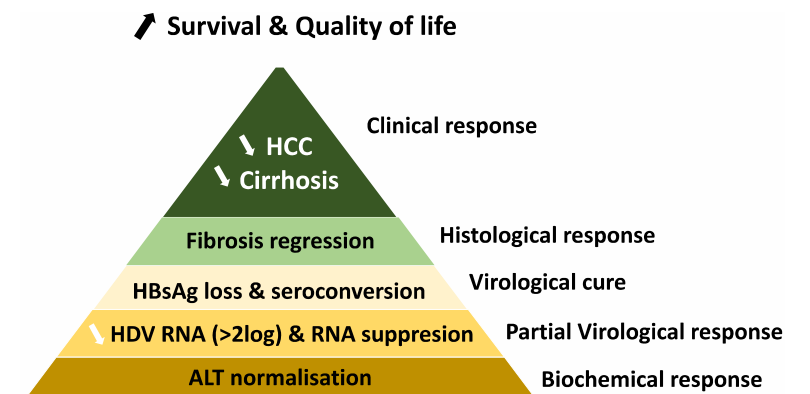
Patients with HBV/HDV infection have a higher risk to develop cirrhosis, HCC and have a higher risks of death

Current treatment with PegIFN is limited by low tolerability and insufficient response rates

Bulevirtide is the most appropriate treatment option and it will be available and reimbursed

In the future further options may be available (Lonafarnib?NAPs?)

In decompensated disease/HCC liver transplantation should be evaluated



**Il paziente
con epatite Delta:
nuove frontiere per i percorsi
diagnostico-terapeutici**



Grazie!