

Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis.

Abstract

Background & Aims: Bulevirtide (BLV) 2 mg/day is EMA approved for the treatment of compensated chronic HDV infection; however, real-world data in large cohorts of patients with cirrhosis are lacking.

Methods: Consecutive HDV-infected patients with cirrhosis starting BLV 2 mg/day from September 2019 were included in a European retrospective multicenter real-world study (SAVE-D). Patient characteristics before and during BLV treatment were collected. Virological, biochemical, combined responses, adverse events and liver-related events (hepatocellular carcinoma [HCC], decompensation, liver transplant) were assessed.

Results: A total of 244 patients with HDV-related cirrhosis receiving BLV monotherapy for a median of 92 (IQR 71-96) weeks were included: at BLV start, median (IQR) age was 49 (40-58) years and 61% were men; median ALT, LSM and platelet count were 80 (55-130) U/L, 18.3 (13.0-26.3) kPa, and 94 (67-145) x10³/mm³, respectively; 54% had esophageal varices, 95% Child-Pugh A cirrhosis, and 10% HIV coinfection; 92% were on nucleos(t)ide analogues; median HDV RNA and HBsAg were 5.4 (4.1-6.5) log₁₀ IU/ml and 3.8 (3.4-4.1) log₁₀ IU/ml, respectively. At weeks 48 and 96, virological, biochemical and combined responses were observed in 65% and 79%, 61% and 64%, 44% and 54% of patients, respectively. AST, GGT, albumin, IgG and LSM values significantly improved throughout treatment. Serum bile acid levels increased in most patients, but only 10% reported mild and transient pruritus, which was independent of bile acid levels. The week 96 cumulative risks of de novo HCC and decompensation were 3.0% (95% CI 2-6%) and

2.8% (95% CI 1-5%), respectively. Thirteen (5%) patients underwent liver transplantation (n = 11 for HCC, n = 2 for decompensation).

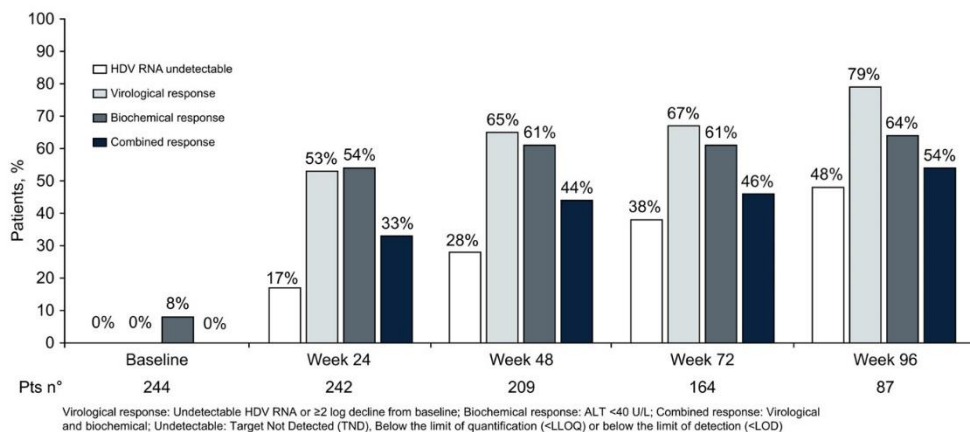
Conclusion: BLV 2 mg/day monotherapy for up to 96 weeks was safe and effective in patients with HDV-related cirrhosis. Virological and clinical responses increased over time, while the incidence of liver-related complications was low.

Impact and implications: Bulevirtide 2 mg/day is EMA approved for the treatment of compensated chronic hepatitis delta; however, real-world data in large cohorts of patients with cirrhosis are lacking. Bulevirtide 2 mg/day monotherapy for up to 96 weeks was safe and effective (week 96: 79% virological, 64% biochemical and 54% combined response) in a large real-world cohort of patients with HDV-related cirrhosis, including patients with clinically significant portal hypertension. Liver function tests and liver stiffness improved, suggesting a potential clinical benefit in patients with advanced liver disease, while the incidence of de novo liver-related events (hepatocellular carcinoma and decompensation) was low during the 96-week study period.

Keywords: Bulevirtide; Entry inhibitor; HDV; HDV RNA; cirrhosis; virological response.

Citation: Degasperi E, Anolli MP, Jachs M, et al. Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2025;82(6):1012-1022.

Copyright © 2025 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.



- BLV treatment resulted in improved biochemical variables, liver stiffness and liver function parameters.
- Treatment was safe and well tolerated; mild and transient pruritus reported in 10%.
- The 96-week cumulative incidences of *de novo* HCC and decompensation were low, 3.0% and 2.8% respectively.

Σχόλια:

Η λοίμωξη από HDV αποτελεί τη βαρύτερη μορφή ιογενούς ηπατίτιδας, με ταχύτερη πρόοδο σε κίρρωση, άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HCC), ενώ οι μέχρι πρόσφατα διαθέσιμες θεραπείες με ιντερφερόνη-α έχουν χαμηλή αποτελεσματικότητα (10–20% παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης) και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και πυλαία υπέρταση. Η έγκριση της bulevirtide (BLV) 2 mg/ημέρα από τον EMA για ασθενείς με αντιρροπούμενη χρόνια λοίμωξη HDV βασίστηκε σε μελέτες φάσης II–III, αλλά πραγματικά δεδομένα σε μεγάλες σειρές κίρρωτικών ασθενών, ιδιαίτερα με κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση, ήταν περιορισμένα. Στόχος της μελέτης SAVE-D ήταν να αξιολογήσει, σε πραγματικές συνθήκες, την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μονοθεραπείας με BLV 2 mg/ημέρα έως 96 εβδομάδες σε ασθενείς με κίρρωση σχετιζόμενη με HDV και να διερευνήσει την επίδραση σε ιολογικούς, βιοχημικούς, μη επεμβατικούς δείκτες και κλινικά συμβάματα.

Πρόκειται για πολυκεντρική, ευρωπαϊκή, αναδρομική μελέτη πραγματικής ζωής σε 46 κέντρα σε Ιταλία, Γαλλία, Αυστρία, Γερμανία και Ελλάδα. Συμπεριλήφθηκαν διαδοχικά ασθενείς με χρόνια HDV λοίμωξη (>6 μήνες θετικό

HDV RNA) και κίρρωση, οι οποίοι ξεκίνησαν BLV 2 mg/ημέρα υποδόρια μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Φεβρουαρίου 2023. Η κίρρωση τεκμηριώθηκε ιστολογικά (METAVIR F4), μη επεμβατικά με μελέτη της ηπατικής ακαμψίας (LSM >12,5 kPa) ή κλινικά (οζώδης ήπαρ, σπληνομεγαλία, θρομβοπενία). Τα δεδομένα συλλέγονταν στη βασική επίσκεψη και ανά 24 εβδομάδες: ιολογικοί δείκτες (HDV RNA, HBsAg, HBV DNA), βιοχημικές παράμετροι, μη επεμβατικοί δείκτες ίνωσης (APRI, FIB-4, LSM), καθώς και κλινικά συμβάματα (νέος HCC, απορρύθμιση, μεταμόσχευση ήπατος). Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ιολογική ανταπόκριση στην εβδομάδα 48, οριζόμενη ως μη ανιχνεύσιμο HDV RNA ή $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml μείωση από τη βασική τιμή. Δευτερεύοντα σημεία περιλάμβαναν βιοχημική ανταπόκριση (ALT <40 U/L), συνδυασμένη ανταπόκριση (ιολογική + ALT ομαλοποίηση), ποσοστό μη ανιχνεύσιμου HDV RNA, ποσοστό «υποβέλτιστης» ανταπόκρισης (<1 $\log_{10}$ ή 1–<2 $\log_{10}$ μείωση HDV RNA), προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης, συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και ηπατικών συμβαμάτων. Η στατιστική ανάλυση περιέλαβε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA και λογιστική παλινδρόμηση για προγνωστικούς παράγοντες, ενώ η αθροιστική επίπτωση HCC/απορρύθμισης και η επιβίωση υπολογίστηκαν με Kaplan-Meier.

Συνολικά, 244 ασθενείς με κίρρωση από HDV και διάμεση διάρκεια θεραπείας με BLV 92 εβδομάδες (IQR 71–96) αναλύθηκαν. Η διάμεση ηλικία ήταν 49 έτη, 61% άνδρες, 82% Καυκάσιοι, και 94% είχαν γονότυπο HDV-1. Η πλειονότητα είχε Child-Pugh A κίρρωση (95%), ενώ 54% είχαν οισοφαγικές κίρσους, 15% ιστορικό προηγούμενης απορρύθμισης και 6% ενεργό HCC στην έναρξη της θεραπείας. Η σοβαρότητα της πυλαίας υπέρτασης αντικατοπτριζόταν από διάμεση σπληνομεγαλία 15 cm, PLT $94 \times 10^3/\text{mm}^3$ και LSM 18,3 kPa. Το 92% λάμβανε νουκλεο(σι)δικά ανάλογα για HBV, 58% είχαν προηγηθεί θεραπείας με IFNα, ενώ 10% ήταν HIV-συνλοίμωμένοι με πλήρως κατασταλαμένο HIV RNA.

Ιολογικά, η διάμεση τιμή HDV RNA μειώθηκε από 5,4 $\log_{10}$ IU/ml στη βασική επίσκεψη σε 2,7 $\log_{10}$ στη εβδομάδα 48 και 2,4 $\log_{10}$ στη εβδομάδα 96 ($p < 0,001$ για όλα τα χρονικά σημεία έναντι βάσης), με διάμεση πτώση 2,5 και 2,7 $\log_{10}$ αντίστοιχα. Το ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης ήταν 53%, 65%, 67% και 79%

στις εβδομάδες 24, 48, 72 και 96, ενώ το ποσοστό μη ανιχνεύσιμου HDV RNA αυξήθηκε σταδιακά σε 17%, 28%, 38% και 48% αντίστοιχα. Η ALT μειώθηκε σημαντικά από 80 U/L σε τιμές κάτω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο ήδη από την εβδομάδα 24 και παρέμεινε χαμηλή έως την εβδομάδα 96. Η βιοχημική ανταπόκριση επιτεύχθηκε στο 54%, 61%, 61% και 64% των ασθενών στις εβδομάδες 24, 48, 72 και 96. Χρησιμοποιώντας πιο «χαλαρούς» ορισμούς (ALT <1,5x ή <2x ULN), η ομαλοποίηση ALT στη εβδομάδα 96 έφτασε το 96% και 98% αντίστοιχα. Η συνδυασμένη ανταπόκριση ήταν 33%, 44%, 46% και 54% στις εβδομάδες 24, 48, 72 και 96. Το ποσοστό «υποβέλτιστων» ιολογικών ανταποκριτών (<1 log₁₀ μείωση HDV RNA) μειώθηκε από 22% στην εβδομάδα 24 σε 10% στην εβδομάδα 96, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό αυτών είχε σημαντική βιοχημική βελτίωση, γεγονός που υποδηλώνει δυνητικό κλινικό όφελος ακόμη και χωρίς πλήρη ιολογική ανταπόκριση.

Ιδιαίτερα σημαντικά ευρήματα αποτελούν η συνολική βελτίωση των μη επεμβατικών δεικτών ηπατικής νόσου και η χαμηλή συχνότητα ηπατικών συμβαμάτων. AST, ALT, GGT, α-φετοπρωτεΐνη και IgG μειώθηκαν σημαντικά, ενώ η λευκωματίνη και τα PLT αυξήθηκαν. Οι δείκτες APRI, FIB-4 και το LSM μειώθηκαν σημαντικά έως την εβδομάδα 96, υποδηλώνοντας βελτίωση της φλεγμονής και πιθανώς της ηπατικής αρχιτεκτονικής. Κατά τη διάρκεια διάμεσης παρακολούθησης 92 εβδομάδων, τα νέα ηπατικά συμβάματα ήταν λίγα: 6 ασθενείς (2,5%) ανέπτυξαν de novo HCC και 5 (2,0%) απορρύθμιση (3 επίταση ασκίτη, 2 κίρρωση). Η 96-εβδομαδιαία αθροιστική επίπτωση de novo HCC και απορρύθμισης ήταν 3,0% και 2,8% αντίστοιχα, με συνολική επίπτωση liver-related events 5,8%. Συνολικά 13 ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν (11 για HCC, 2 για απορρύθμιση) και καταγράφηκαν 6 θάνατοι, κανένας άμεσα σχετιζόμενος με BLV. Η 2ετής συνολική επιβίωση έφτασε το 97%. Τα ποσοστά αυτά είναι ευνοϊκά σε σύγκριση με ιστορικές σειρές μη θεραπευμένων ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση από HDV, όπου τα ετήσια ποσοστά απορρύθμισης και HCC κυμαίνονται στο 3–5%.

Όσον αφορά την ασφάλεια, η BLV 2 mg/ημέρα ήταν γενικά καλά ανεκτή σε αυτή την προχωρημένη, αλλά αντιρροπούμενη, κυρίως Child-Pugh A, πληθυσμιακή ομάδα. Τα επίπεδα χολικών οξέων αυξήθηκαν σημαντικά (διάμεση τιμή από 15

σε περίπου 36–41 $\mu\text{mol/L}$), όπως αναμένεται λόγω αναστολής του NTCP, αλλά ήπιος και παροδικός κνησμός αναφέρθηκε μόνο στο 10% των ασθενών, χωρίς σαφή συσχέτιση με τα επίπεδα χολικών. Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης ήταν ήπιες (3%) και μόνο ένας ασθενής διέκοψε λόγω εξανθήματος βαθμού 3. Συνολικά 12 ασθενείς διέκοψαν BLV, ενώ σε 7 προστέθηκε PegIFN α κατά την κρίση του θεράποντα. Σε 3 ασθενείς η BLV διακόπηκε λόγω παρατεταμένης καταστολής HDV RNA· σε δύο εξ αυτών η καταστολή διατηρήθηκε μακροχρόνια, ενώ ένας παρουσίασε ιολογική υποτροπή.

Η μελέτη καταλήγει ότι η μονοθεραπεία με BLV 2 mg/ημέρα έως 96 εβδομάδες είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με κίρρωση σχετιζόμενη με HDV, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση και HIV συνλοίμωξη. Τα ποσοστά ιολογικής, βιοχημικής και συνδυασμένης ανταπόκρισης αυξάνονται με τον χρόνο, η μη επεμβατική εκτίμηση της ηπατικής βλάβης βελτιώνεται και η επίπτωση νέων ηπατικών συμβαμάτων παραμένει χαμηλή. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη μακροχρόνια χορήγηση BLV μονοθεραπείας σε αυτόν τον δύσκολα θεραπεύσιμο πληθυσμό, ειδικά όταν δεν υφίστανται ασφαλείς εναλλακτικές (π.χ. PegIFN α σε προχωρημένη κίρρωση), και ενισχύουν την υπόθεση ότι η αποτελεσματική καταστολή του HDV και η βελτίωση των τρανσαμινασών μπορούν να μεταφραστούν σε καλύτερη κλινική πρόγνωση. Παρ' όλα αυτά, απαιτείται μακρύτερη παρακολούθηση και πρόσθετες μελέτες για να τεκμηριωθεί οριστικά η επίδραση της BLV σε σκληρά κλινικά καταληκτικά σημεία και στη μακροχρόνια επιβίωση.

Βιβλιογραφία:

1. Jachs M, Schwarz C, Panzer M, et al. Response-guided long-term treatment of Chronic Hepatitis D patients with bulevirtide-results of a "real world" study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:144–154.
2. Visco Comandini U, De Santis E, De Maria F, et al. "Real world" efficacy of Bulevirtide in HBV/HDV-related cirrhosis including people living with HIV: results from the compassionate use programme at INMI Spallanzani in

Rome, Italy. HIV Med 2023 Jun 7. <https://doi.org/10.1111/hiv.13518>. Epub ahead of print. PMID: 37287427.

Ελένη Β. Γελαδάρη

Παθολόγος - Ηπατολόγος

Επιμελήτρια, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Ήπατος

Γ.Ν.Α «Ο Ευαγγελισμός»