

HDV Uzlaşı Raporu ve Güncel Tedavi



Dr. Emine TÜRKOĞLU

Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu

Management of Chronic Hepatitis D Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and

Klinik Dergisi 2025; 38(2)

Kronik Hepatit Delta Virus İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu – 2025 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis Delta Virus Infection: Consensus Report of the Viral Hepatitis Working Group of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – 2025 Update

Pınar Korkmaz¹ , Emine Türkoğlu² , Mustafa Kemal Çelen³ , Süda Tekin⁴ 

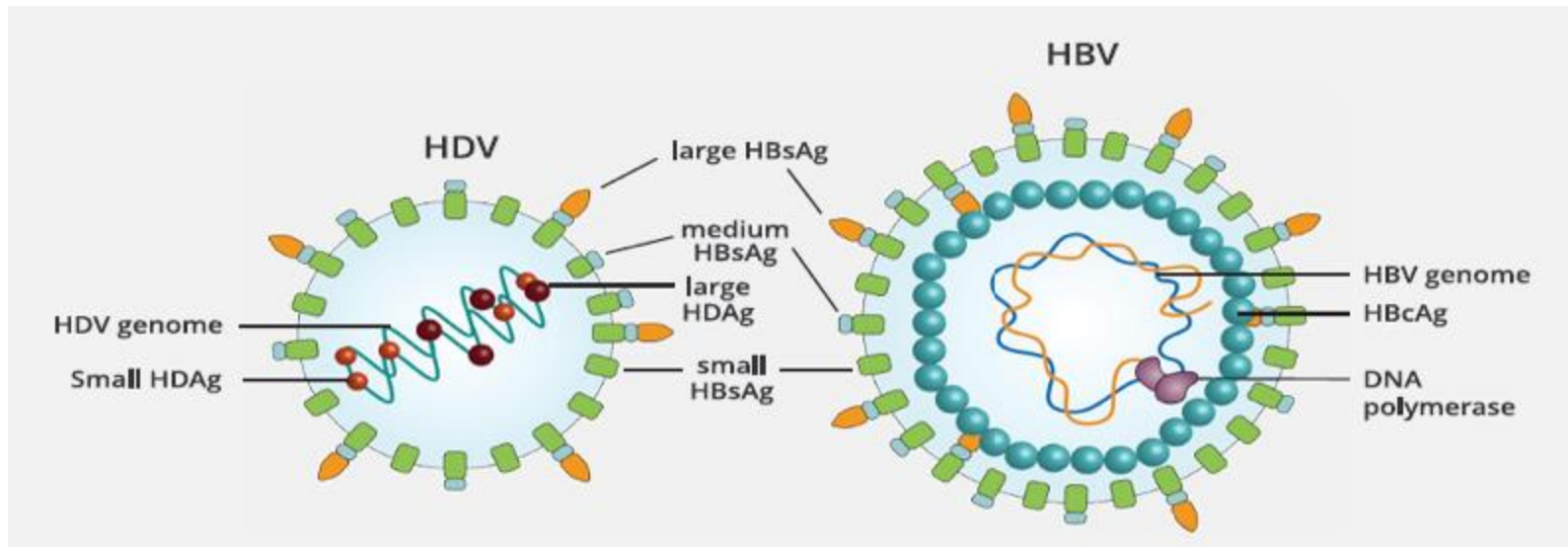
¹Kütahya Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye; ²Kütahya Sağlık Bilimleri Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya, Türkiye; ³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye; ⁴Acıbadem Atasehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ERKEN YAYIN EARLY RELEASE

UZLAŞI RAPORU CONSENSUS REPORT

Viroloji

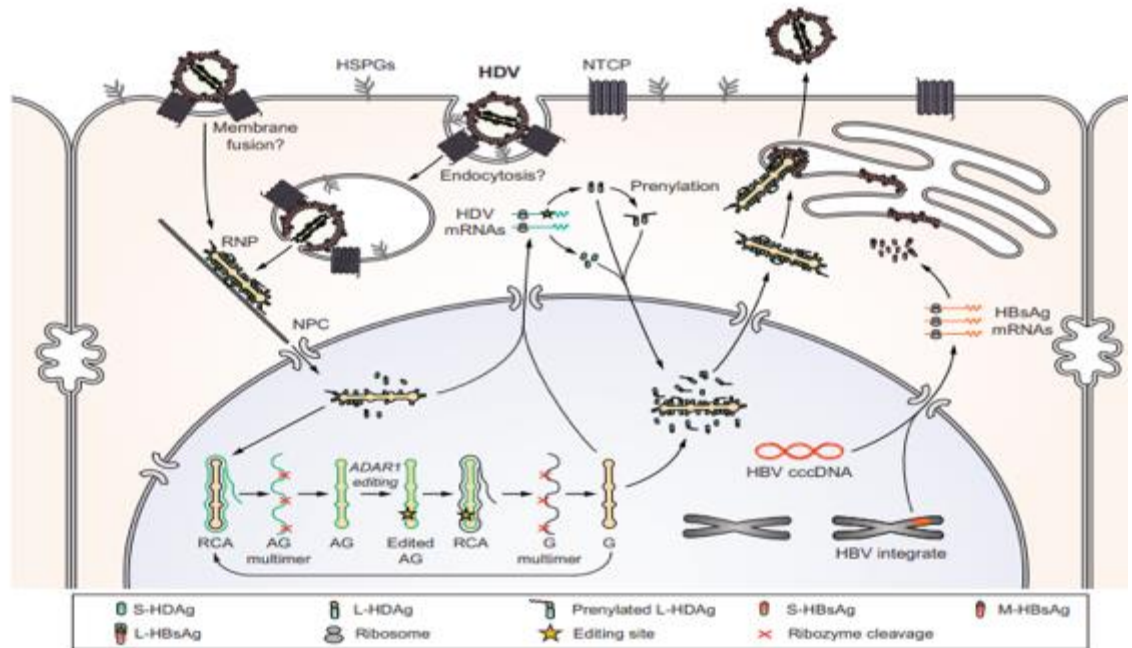
- *Ribozyviria alemi—Kolmioviridae ailesi—Deltavirus cinsi—RNA virusu*
- *RNA genomu + HDAg + lipoprotein zarf*
- *Genomu; ~ 1700 nükleotid, negatif polariteli, tek sarmallı*
- HDAg antijeni S ve L olarak iki formda
- Lipoprotein zarfı; HBV'ye ait S,M ve L-HBsAg antijenleri



Yaşam döngüsü

- HBsAg içeren zarf-NTCP reseptörü
- Endositozla hepatosite giriş
- RNP kompleksinin sitoplazmada serbest kalması
- Çekirdeğe taşınması
- HDAG mRNA transkripsiyonu+HDV RNA replikasyonu
- L-HDAG farnesilasyonu

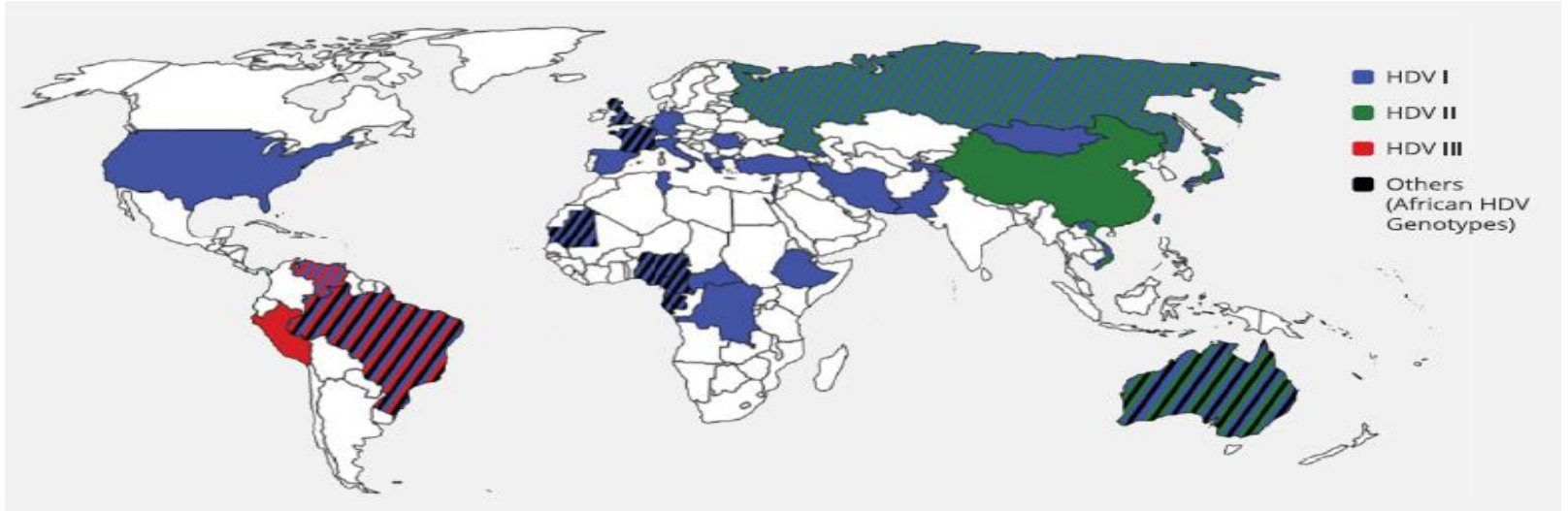
- Sitoplazmada RNP kompleks oluşumu
- ER yüzeyindeki HBsAg ile L-HDAG etkileşimi ile lipoprotein zarf oluşumu
- Eksositozla salınım



Epidemiyoloji

- İlk keşif 1977
- Viral hepatitin en şiddetli formu
- DSÖ; küresel yaygınlığı 296 milyon olan HBV infekte popülasyonun %5'i /14 milyonu HDV ile infekte
- IV uyuşturucu kullanımı, birden fazla kan nakli, MSM, güvenli olmayan Cİ, prevalansı yüksek bölgeden göç— Riskli popülasyon!
- Coğrafik dağılım HBV ile paralel değil!
- Türkiye'de bir çalışmada HBsAg pozitif bireylerde prevalans batıda; %1.8-6.8, Doğu ve Güneydoğu'da; %4-19.5 ve İç Anadolu'da ise; %1-4.2

Genotipler



- Sekiz farklı genotip
- **Genotip 1**, en yaygın olanı
- Avrupa ve Kuzey Amerika'da baskın
- Türkiye'de de en sık saptanan genotip
- **Genotip 2**, Asya ve Orta Doğu'da yaygın
- Hastalık şiddeti daha düşük
- **Genotip 3** ciddi karaciğer hastalığıyla ilişkili
- Amazon Havzası'nda
- Genetik açıdan diğer genotiplerden en fazla farklılık göstereni
- **Genotip 4**, Tayvan ve Çin'de
- **Genotip 5, 6, 7, 8** Afrika kıtasında, özellikle Batı Afrika'da

Tarama



EASL, APASL— Tüm HBsAg pozitiflerde tarama



AASLD— Risk bazlı tarama



DSÖ— Kaynaklar yeterliyse tüm HBsAg pozitiflerde tarama; yeterli değilse risk bazlı tarama



Uzlaşma raporu; HBsAg pozitif tüm hastaları en az bir kez tarama



i. Risk varsa yıllık (Yüksek riskli davranış, prevalansın yüksek olduğu bölgede yaşayanlar)



ii. Klinik endikasyon varsa tekrar (Nedeni açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği, kc dekompanseasyonu)

Klinik seyir

Akut HBV/HDV koinfeksiyonu;
HBV duyarlı bireylerin iki virus ile aynı
anda infekte olması
>%90 spontan iyileşme
Monoinfeksiyona kıyasla daha fazla akut
kc yetmezliği riski

HDV süperinfeksiyonu;
HBV ile kronik infekte olgularda yeni gelişen
HDV infeksiyonu
Akut hepatit/HDV alevlenmesi
>%80 kronik HDV infeksiyonu
Koinfeksiyondan klinik olarak ayırmak zor,
serolojik testler önemli
HDV, HBV infeksiyonunu baskılar

Kronik HDV infeksiyonu;
Artmış siroz ve HSK riski
Erkek cinsiyet, ileri yaş, kr kc hast,
alb ve kolinesteraz düşüklüğü, GGT
yüksekliği, ileri fibroz, antiviral
tedavi eksikliği risk faktörü

Tanı

Tablo 2. Hepatit D İnfeksiyonu Tanısı (Kaynak 2'den uyarlanmıştır.)

Tanı İşaretleri	Akut HBV/HDV Kolinfeksiyonu	Akut HDV Süperİnfeksiyonu	Kronik HDV İnfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc IgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDAg (EIA/RIA)	Erken ve kısa ömürlü, sıklıkla gözden kaçabilir.	Erken ve kısa ömürlü, sıklıkla gözden kaçabilir.	Saptanamaz
Serum HDV RNA (RT-PCR)	Erken, geçici ama HDAg'den daha uzun süre saptanır.	Erken ve persiste eden titreler	Pozitif
Anti-HDV total	Geç, düşük titrede pozitif	Hızla yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV IgM	Geçici	Hızla yükselen ve persiste eden titreler	Değişken titreler, sıklıkla yüksek
Karaciğer HDAg	Endike değil	Pozitif	Sıklıkla pozitif, ileri aşamalarda negatif saptanabilir.

EIA: Enzim immunoassay, RIA: Radioimmunoassay, RT-PCR: Reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu.

Tanı Testleri

HDV antikorları EIA veya RIA yöntemiyle saptanabilir

Aktif HDV enfeksiyonu için duyarlı ve standart bir RT-PCR ile HDV RNA çalışılmalı

HDV enfeksiyonu sıklıkla şiddetli seyredebildiğinden, evreleme önemli

Tedavi açısından katkı sağlayacaksa kc biyopsisi önerilir

Non-invaziv testler? Veriler sınırlı

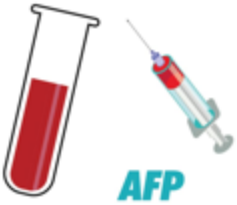
Serum biyobelirteçleri ile TE'nin birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri umut vadetmekte

Hepatoselüler Karsinom Taraması



HDV tedavisinden bağımsız olarak, ilerlemiş fibroz veya sirozu olan kronik HDV enfeksiyonlu hastalarda her 6 ayda bir abdominal ultrasonografi ile HSK surveyansı yapılmalı

ALFAFETOPROTEİNA



AFP

AFP ölçümü, erken tanıyı destekleyebilir; ancak hem AASLD hem de EASL, hekimin tercihi bırakmakta

Tedavi

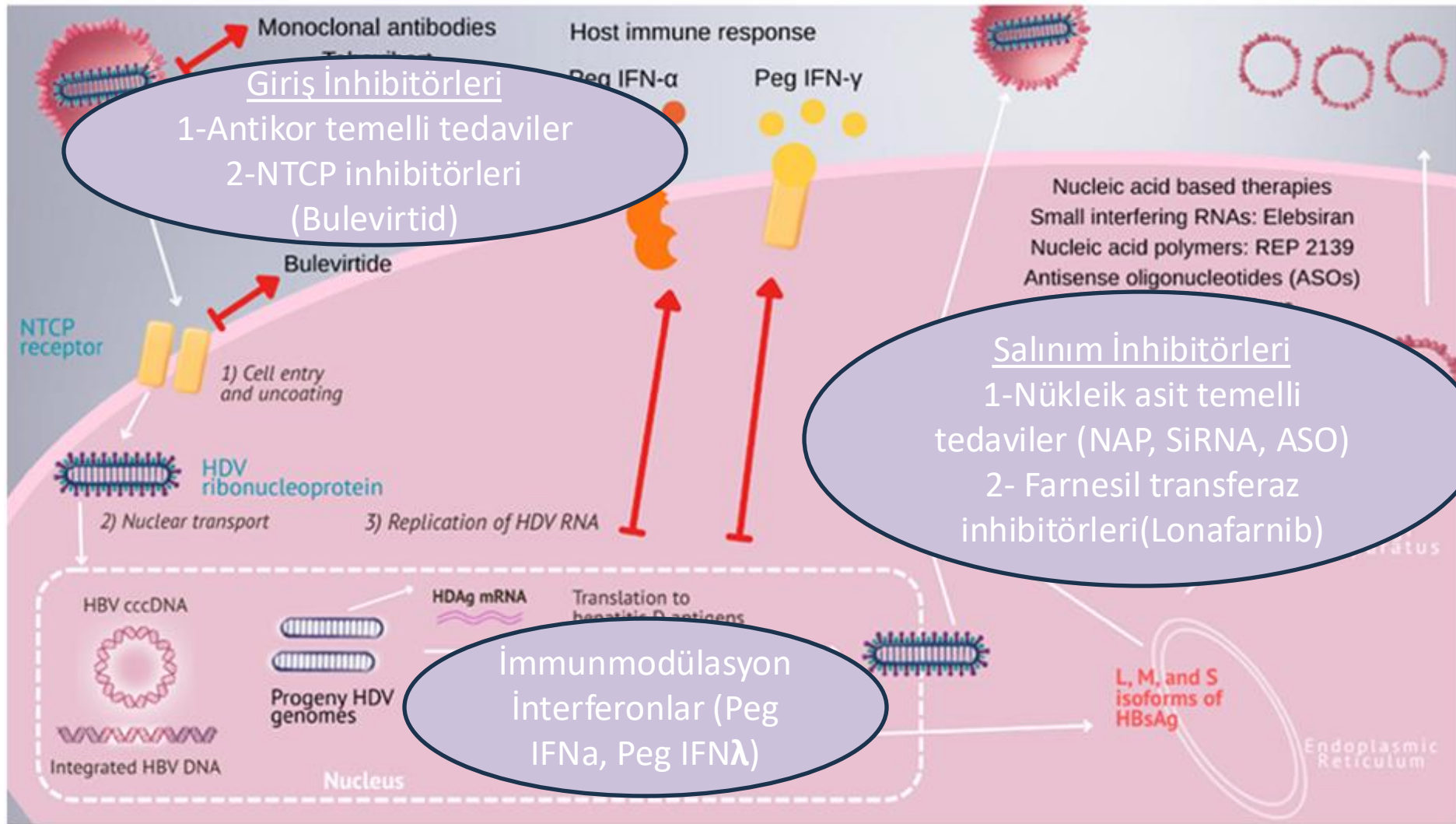
Kronik HDV'li tüm hastalar antiviral tedavi için değerlendirilmeli

Antiviral tedavi almasalar bile en az 6-12 ayda bir karaciğer hastalığı açısından izlenmeli

Takip sürecinde HBsAg, HBV DNA ve HDV RNA düzeyleri değerlendirilmeli

Dekompanse sirozu olan hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmeli

HSK varlığında karaciğer nakli ve olgu bazında antiviral tedavi için değerlendirilmeli



Pegile İnterferon Alfa

Yakın zamana kadar kronik HDV
infeksiyonu için tek seçenektir

Spesifik etki mekanizması???

Viral replikasyonu baskıladığına / viral giriş
inhibisyonu yaptığına dair çalışmalar

Pegile İnterferon Alfa

- Virolojik yanıt → tedavi sonu 24. haftada HDV RNA saptama limitinin altında olması
- Standart IFN: %17; Peg IFN: %25
- Metaanaliz → %29 (17-47)

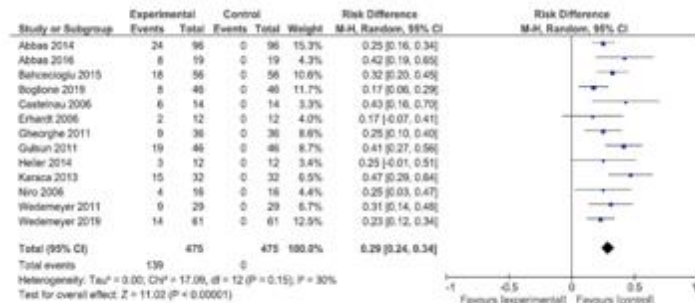
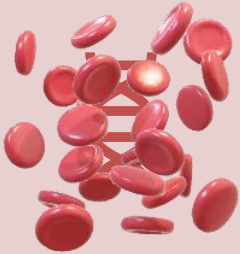


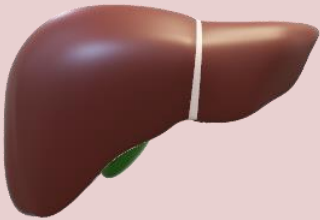
Fig. 2. Forest plot for virological response (VR) to peginterferon monotherapy treatment. VR is defined by HDV-RNA clearance at the end of 24-week off therapy.

- 10 yıl içinde >%50'si nüks!!!

Pegile İnterferon Alfa



Olgu bildirimleri ve kohort çalışmaları, bazı hastalarda uzun süreli veya tekrarlanan tedaviler ile daha fazla HBsAg kaybı ve HDV RNA klirensi sağlanabileceğini göstermekte



Genotip 5 ile infeksiyon, tedavi başlangıcında düşük HDV RNA, HBsAg ve HBcrAg düzeyi → daha yüksek VY

Bulevirtid

2000'li yılların başında HBV ve HDV'nin NTCP üzerinden hepatosite girişinin keşfi

Giriş inhibitörü?

Myrcludex b (HBsAg pre-s1 bölgesinden sentezlenen peptid)

2008-2012 preklinik çalışmalar

2013- 2018 faz I-II çalışmaları

2020 EMA şartlı onay

2021 EMA genişletilmiş onay

FDA süreci devam

Deri altı enjeksiyonu şeklinde uygulanmakta

47 aa oluşan lipopeptid yapısında

Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial



Heiner Wedemeyer, Katrin Schöneweis, Pavel Bogomolov, Antje Blank, Natalia Voronkova, Tatiana Stepanova, Olga Sagalova, Vladimir Chulanov, Marina Osipenko, Viacheslav Morozov, Natalia Geyvandova, Snezhana Sleptsova, Igor G Bakulin, Ilsiya Khaertynova, Marina Rusanova, Anita Pathil, Uta Merle, Birgit Bremer, Lena Allweiss, Florian A Lempp, Kerstin Port, Mathias Haag, Matthias Schwab, Julian Schulze zur Wiesch, Markus Cornberg, Walter E Haefeli, Maura Dandri, Alexander Alexandrov, Stephan Urban

	2 mg bulevirtide group (n=28)	5 mg bulevirtide group (n=32)	10 mg bulevirtide group (n=30)	TDF monotherapy group (n=28)
End of treatment, week 24				
Primary endpoint				

HDV RNA ≥ 2 log azalma/saptanamama %50 %46 %73 %4

ALT normalizasyonu %43 %50 %40 %7

Kombine yanıt %21 %28 %37 0

p value vs TDF monotherapy group	<0.0001	<0.0001	<0.0001	..
Composite endpoint: ≥ 2 log HDV RNA decline or undetectable* and normal ALT values	6 (21%)	9 (28%)	11 (37%)	0
Difference in proportions (vs TDF monotherapy group)	21%	28%	37%	..
95% CI for treatment difference	6.5 to 41.0	12.4 to 46.8	19.5 to 56.1	..
Adjusted p value (vs TDF monotherapy group)	0.0232	0.0047	0.0010	..
Mean change in HBsAg from baseline, log ₁₀ IU/mL§	-0.048 (0.392)	0.003 (0.175)	0.034 (0.106)	0.025 (0.239)
95% CI for the mean	-0.203 to 0.107	-0.063 to 0.068	-0.007 to 0.075	-0.074 to 0.123
Adjusted p value	0.5984	0.7529	0.3305	..
ALT normalisation¶	12 (43%)	16 (50%)	12 (40%)	2 (7%)
Difference in proportions (vs TDF monotherapy group)	35%	45%	33%	..
95% CI for treatment difference	10.7 to 56.3	17.9 to 65.7	8.3 to 54.6	..
Adjusted p value	0.0102	0.0013	0.0102	..
Mean ALT change from baseline, U/L	-49.6 (58.7)	-79.4 (84.2)	-78.9 (81.1)	-29.2 (61.4)
Adjusted p value (vs TDF monotherapy group)	0.1642	0.0428	0.0428	..

(Table 2 continues on next page)

ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D

H. Wedemeyer, S. Aleman, M.R. Brunetto, A. Blank, P. Andreone, P. Bogomolov, V. Chulanov, N. Mamonova, N. Geyvandova, V. Morozov, O. Sagalova, T. Stepanova, A. Berger, D. Manuilov, V. Suri, Q. An, B. Da, J. Flaherty, A. Osinusi, Y. Liu, U. Merle, J.S. Wiesch, S. Zeuzem, S. Ciesek, M. Cornberg, and P. Lampertico, for the MYR 301 Study Group*

MYR301 Study Design



- Key Inclusion Criteria**
- CHD without or with cirrhosis
 - CTP score ≤ 7
 - ALT $>1 \times$ to $<10 \times$ ULN
 - Platelets $\geq 60,000$ cells/mm³
 - Controlled HIV coinfection allowed

- MYR301 was a multicentre, open-label, randomised, Phase 3 study (NCT03852719) conducted in 4 countries (Germany, Italy, Russian Federation, and Sweden)

Table 2. Responses at Week 48.*

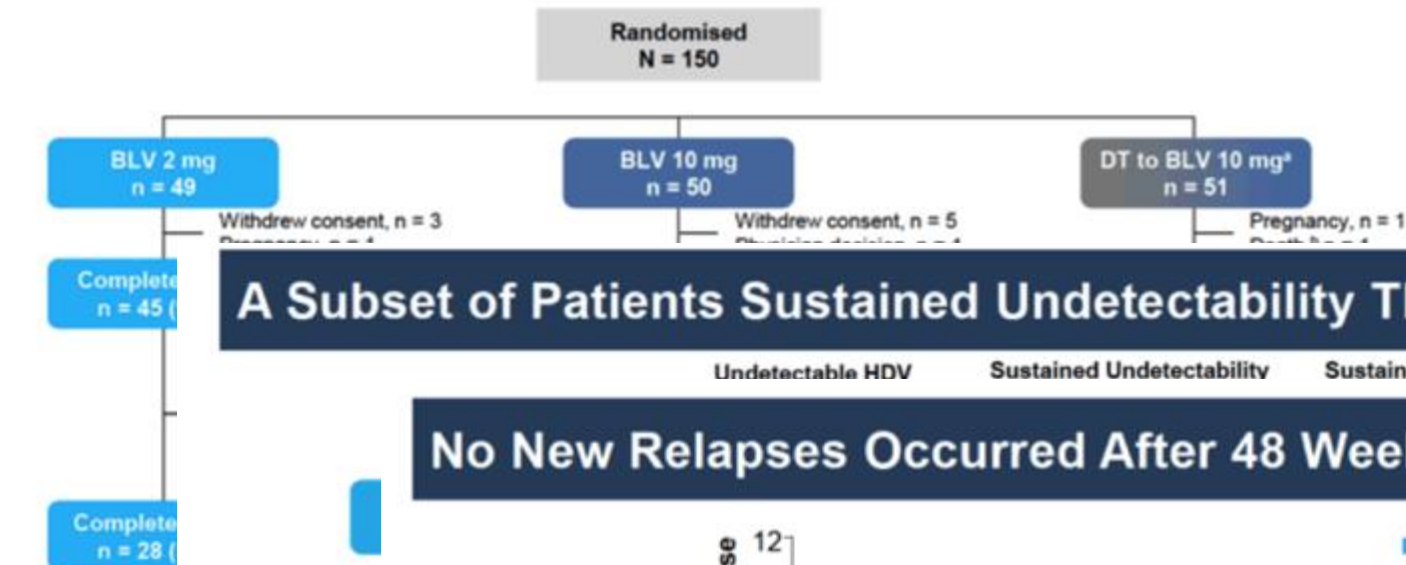
Response	Control	Bulevirtide, 2 mg	Bulevirtide, 10 mg
Combined response			
Overall			
No./total no. (%)	1/51 (2)	22/49 (45)†	24/50 (48)†
95% CI — %	0–10	31–60	34–63
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	—	8/23 (35)	12/24 (50)
Absent	—	14/26 (54)	12/26 (46)
Undetectable HDV RNA level			
Overall			
No./total no. (%)	0/51 (0)	6/49 (12)‡	10/50 (20)
95% CI — %	—	5–25	10–34
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	—	5/23 (22)	6/24 (25)
Absent	—	1/26 (4)	4/26 (15)
Undetectable or ≥ 2 log₁₀ IU/ml decrease in HDV RNA level			
Overall			
No./total no. (%)	2/51 (4)	35/49 (71)	38/50 (76)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	—	68 (52–80)	72 (56–84)
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	2/24 (8)	18/23 (78)	19/24 (79)
Absent	0/27 (0)	17/26 (65)	19/26 (73)
Normalized ALT level			
Overall			
No./total no. (%)	6/51 (12)	25/49 (51)	28/50 (56)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	—	39 (20–56)	44 (26–60)
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	4/24 (17)	9/23 (39)	12/24 (50)
Absent	2/27 (7)	16/26 (62)	16/26 (62)

* CI denotes confidence interval.

† $P < 0.001$ for the difference from the control group (primary end-point comparison).

‡ $P = 0.41$ for the difference from the 10-mg group (prespecified key secondary end-point comparison).

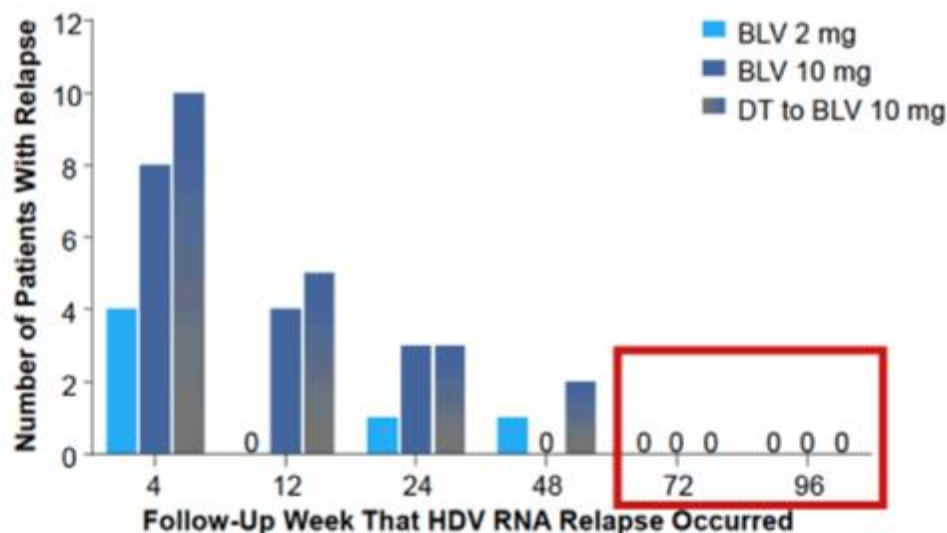
Patient Disposition



A Subset of Patients Sustained Undetectability Through FU96

Undetectable HDV Sustained Undetectability Sustained Undetectability

No New Relapses Occurred After 48 Weeks of Follow-up



- HDV RNA observed
- Across all
- Of the:

For missing values, the
*One patient in the BLV
BLV, bulevirtide; DT, de
week.

- 93% (38/41) of relapses occurred within 24 weeks after EOT

Missing values were excluded from analysis.

BLV, bulevirtide; DT, delayed treatment; EOT, end of treatment (week 144); FU96, follow-up at 48 weeks after EOT (week 192); HDV, hepatitis delta virus.

Phase 2 Randomised Study of Bulevirdite as Monotherapy or Combined With Peg-IFN α -2a as Treatment for Chronic Hepatitis Delta

Pietro Lampertico^{1,2} | Pavel O. Bogomolov³ | Vladimir Chulanov^{4,5} | Tatiana Stepanova⁶ | Viacheslav Morozov⁷ | Lena Allweiss^{8,9} | Maura Dandri^{8,9} | Jürgen Burhenne^{10,11} | Antje Blank^{10,11} | Sandra Ciesek^{12,13} | Carina Elsner¹⁴ | Ulf Dittmer¹⁴ | Qi An¹⁵ | Dmitry Manuilov¹⁵ | Ben L. Da¹⁵ | John F. Flaherty¹⁵ | Stephan Urban^{11,16} | Heiner Wedemeyer^{17,18,19}

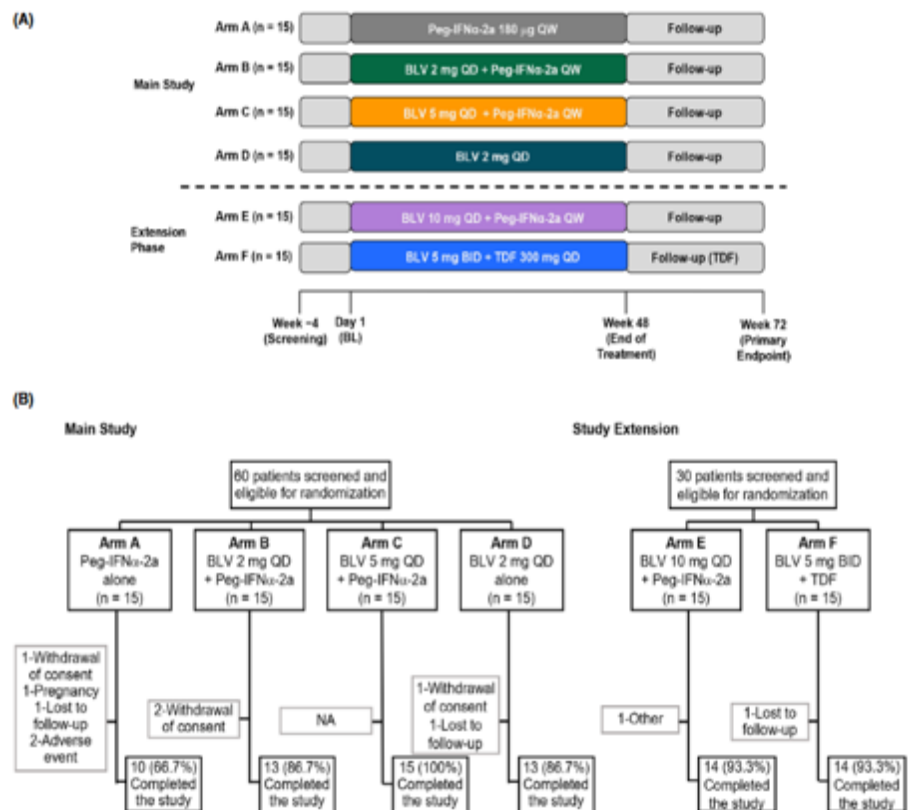


FIGURE 1 | Study schema and patient disposition. (A) Schema of randomised treatment groups included in the main study (arms A through D) and the study extension (arms E and F). The design consisted of a 4-week screening period, a 48-week treatment period and a 24-week off-treatment period. (B) Study disposition for arms A through E through week 72. BID, twice daily; BL, baseline; BLV, bulevirdite; NA, not applicable; Peg-IFN α -2a, pegylated interferon alfa-2a; QD, once daily; QW, once weekly; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

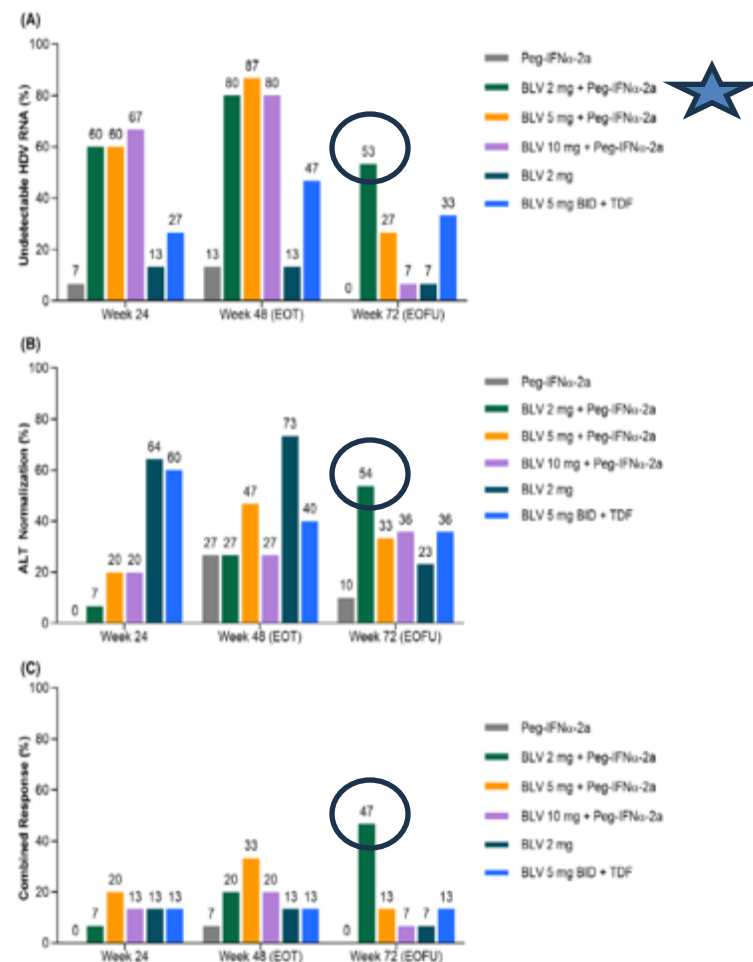


FIGURE 2 | Efficacy measures of (A) HDV RNA responses, (B) biochemical responses and (C) combined responses during the treatment and off-treatment periods. (A) Percentages of patients achieving undetectable HDV RNA (HDV RNA response) at weeks 24, 48 and 72 by treatment group. (B) Percentages of patients achieving ALT normalisation (biochemical response) at weeks 24, 48 and 72 by treatment group. (C) Percentages of patients achieving the combined response of undetectable HDV RNA and ALT normalisation at weeks 24, 48 and 72 by the treatment group. All analyses are missing equal failure of the FAS. ALT, alanine aminotransferase; BID, twice daily; BLV, bulevirdite; EOFU, end of follow-up; EOT, end of treatment; FAS, full analysis set; HDV, hepatitis delta virus; Peg-IFN α -2a, pegylated interferon alfa-2a; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Bulevirtide Monotherapy Is Safe and Well Tolerated in Patients With Chronic Hepatitis Delta: An Integrated Safety Analysis of Bulevirtide Clinical Trials at Week 48

Tarik Asselah¹ | Pietro Lampertico^{2,3} | Soo Aleman⁴ | Marc Bourlière⁵ | Adrian Struik⁶ | Viacheslav Morozov⁹ | Tatiana Stepanova¹⁰ | Stefan Lazar¹¹ | Dmitry Manuilov¹² | Ren Lei Ye¹² | John F. Flaherty¹² | Anu Osinusi¹² | Ben L. Da¹² | Grace M. Chee¹² | Audrey H. Morris^{13,14} | Helmut Wedemeyer¹⁵

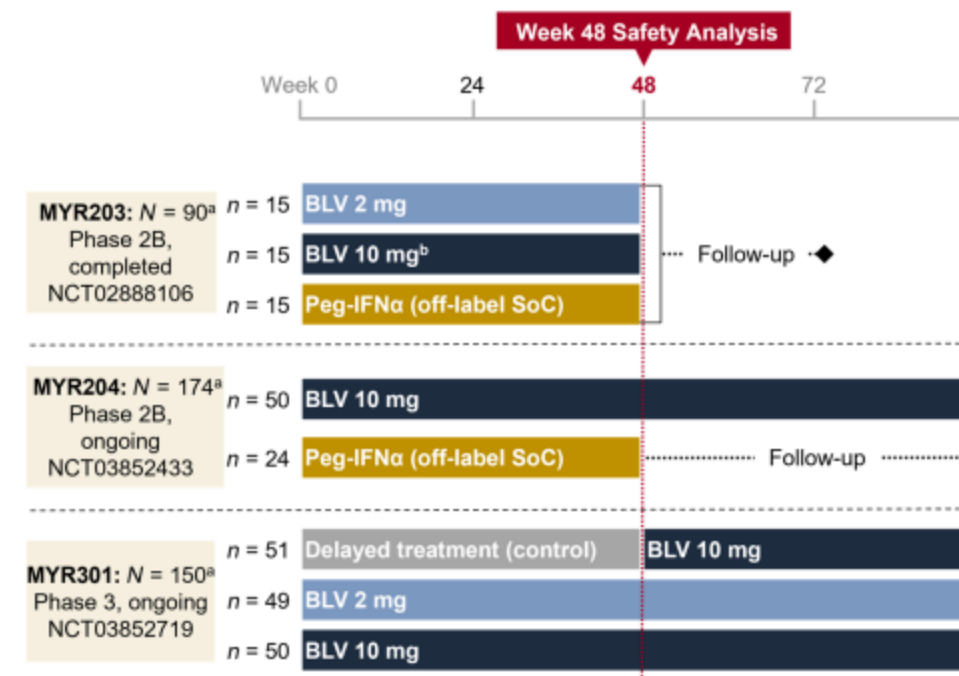


FIGURE 1 | Bulevirtide integrated safety analysis. Study arms pooled for the Week 48 safety analysis. ^aStudy arms pooled for the Week 48 safety analysis. ^bIn combination with tenofovir disoproxil fumarate. BLV, bulevirtide; Peg-IFNα, pegylated interferon-α; PT, preferred term. Primary report of MYR204 published as Asselah et al. [20]; primary report of MYR301 published as Asselah et al. [21].

TABLE 2 | AEs, discontinuations and laboratory abnormalities by Week 48.

	Control (n = 51), n (%)	BLV 2 mg (n = 64), n (%)	BLV 10 mg (n = 115), n (%)	Peg-IFNα (n = 39), n (%)
Any AE	39 (77)	55 (86)	99 (86)	35 (90)
Grade ≥ 3 AE	3 (6)	7 (11)	13 (11)	20 (51)
Serious AE	1 (2)	2 (3)	2 (2)	3 (8)
Related to study drug	—	38 (59)	72 (63)	34 (87)
AE related to study drug Grade ≥ 3	—	2 (3)	5 (4)	20 (51)
Discontinuations of study drug due to AE	—	0	0	3 (8)
Death	0	0	0	0
Common AEs^a				
Total bile acids increased	0	13 (20) ^b	19 (17) ^b	6 (15) ^b
Injection-site reaction ^c	0	10 (16)	23 (20)	1 (3)
Headache	0	10 (16)	19 (17)	5 (13)
Leukopenia	9 (18)	10 (16)	16 (14)	22 (56)
Thrombocytopenia	8 (16)	8 (13)	15 (13)	22 (56)
Pruritus	0	7 (11)	11 (10)	2 (5)
Eosinophilia	0	6 (9)	5 (4)	1 (3)
Vitamin D deficiency	8 (16)	6 (9)	18 (16)	3 (8)
Neutropenia	3 (6)	5 (8)	14 (12)	20 (51)
ALT increased	3 (6)	5 (8)	9 (8)	14 (36)
Lymphopenia	4 (8)	4 (6)	9 (8)	12 (31)
Nausea	2 (4)	3 (5)	9 (8)	6 (15)
Fatigue	1 (2)	6 (9)	8 (7)	2 (5)
Laboratory abnormality	42 (82)	58 (91)	100 (87)	37 (100)
Grade ≥ 3	6 (12)	13 (20)	16 (14)	25 (68)

Note: Multiple AEs were counted only once per patient for the highest severity grade for each PT. Except for the "injection-site reaction" grouped term, PTs were presented by descending order of the total frequencies.

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; BLV, bulevirtide; HLT, high-level term; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Peg-IFNα, pegylated interferon-α; PT, preferred term.

^aEvents that occurred in ≥ 7.5% of patients within the BLV 2-mg or BLV 10-mg groups.

^bIn Studies MYR204 and MYR301, only symptomatic or clinically significant (as judged by the investigator) increases in total bile acids were reported as AEs (PT total bile acids increased) per protocol; there were no Grade 3 or higher AEs of total bile acids increased reported in those studies.

^cGrouped term includes any PT under the MedDRA HLT injection-site reactions.

Safety and Efficacy of 2 mg Bulevirtide in Patients with Chronic HBV/HDV Co-Infection: First Real-World Results

French Early Access Program

Victor de Ledinghen, Dominique Guyader, Sophie Métié, Marie-Noëlle Hilleret, Hélène Fontaine, Bruno Roche, Nathalie Ganne-Carrié, Louis d'Alterroche, Véronique Loustaud-Ratti, Anne Gervais, Christiane Stern, Laurent Alric, Isabelle Fouchard-Hubert, Tarik Asselah, Karine Lacombe, Fabien Zoulim, Jérôme Dumortier, Anne Minello, Caroline Lascoux-Combe, Léon Muti, Isabelle Ollivier-Hourmand, Dominique Larrey, Vincent Leroy, Isabelle Rosa, Julie Chas, Frédéric Heluwaert, Patrick Borentain, Isabelle Archambeaud, Bernard Prouvost-Keller, Si Nafa Si Ahmed, Dominique Roulot

French collaborative study. Bordeaux, Rennes, Toulouse, Grenoble, Paris, Tours, Limoges, Angers, Lyon, Dijon, Clermont-Ferrand, Montpellier, Caen, Annecy, Marseille.

AASLD 2021, Oral presentation

French Early Access Program (cATU)

- cATU: Cohort Temporary Authorization for Use
- Approved by French National Agency for Medicines and Health Products Safety (A on 9 Sept 2019)
- Program duration Sept 2019 – Sept 2020
- Eligible patients
 - Compensated cirrhosis or severe liver fibrosis (F3)*
 - OR
 - F2 fibrosis* with persistent ALT>2ULN for at least 6 months
- Treatment regimen
 - BLV 2 mg once daily sc alone
 - BLV 2 mg in combination with PEG-IFNα-2a once weekly
- For at least 12 months
- Treatment regimen and on-treatment dose modifications were made according physician's choice

*evaluated by liver biopsy or fibroscan

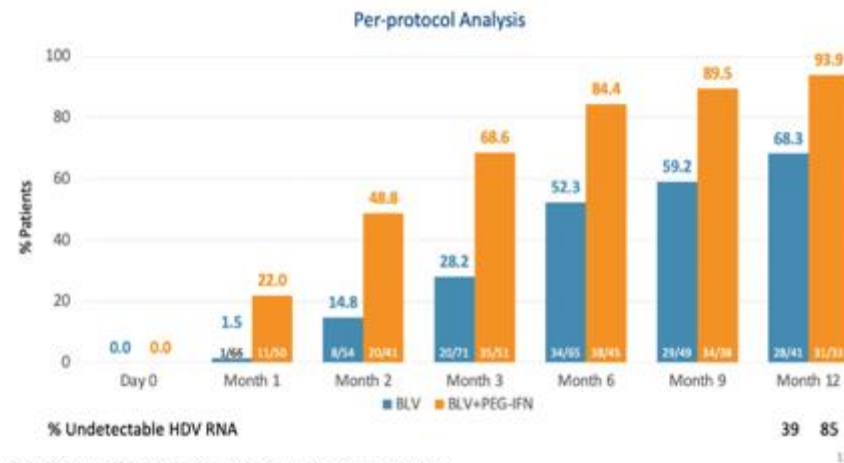
Safety

Intention to Treat Analysis

	BLV 2 mg N=77	BLV 2 mg + PEG-IFN N=68
Any AE	29	43
Grade 3-4 AE	7 ^a	6 ^b
D/C due to AE	2 ^c	3 ^d
Death	0	0
Injection-site reactions	2	2
Liver-related AEs	4 ^e	2 ^f
Elevated Bile Acid	76	68

^a Ascites, rectal cancer, HCC (3), fatigue, ovarian hemorrhage
^b Ascites, asithesia, ovarian cancer, neutropenia, fatigue, variceal bleeding
^c Ascites, rectal cancer
^d Ascites, variceal bleeding, fatigue
^e HCC, ascites
^f Ascites, variceal bleeding

Efficacy: Undetectable HDV RNA or $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL Decrease From Baseline

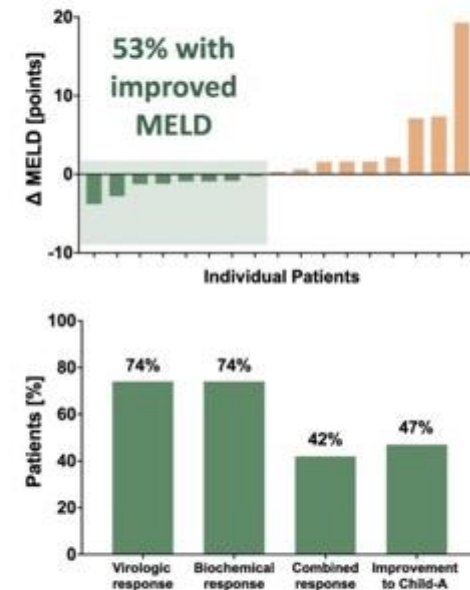


Efficacy: Normal ALT Level (ALT<40 IU/L)



Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in HDV patients with decompensated Child-B cirrhosis

- Retrospective study including 19 European patients with decompensated HDV cirrhosis
- 41 (IQR: 26-75) weeks of bulevirtide treatment
- Response rates similar as reported for compensated HDV patients
- No serious bulevirtide-related AE
- Asymptomatic increases of serum bile acids
- Median MELD remained stable
- Prospective trial needed



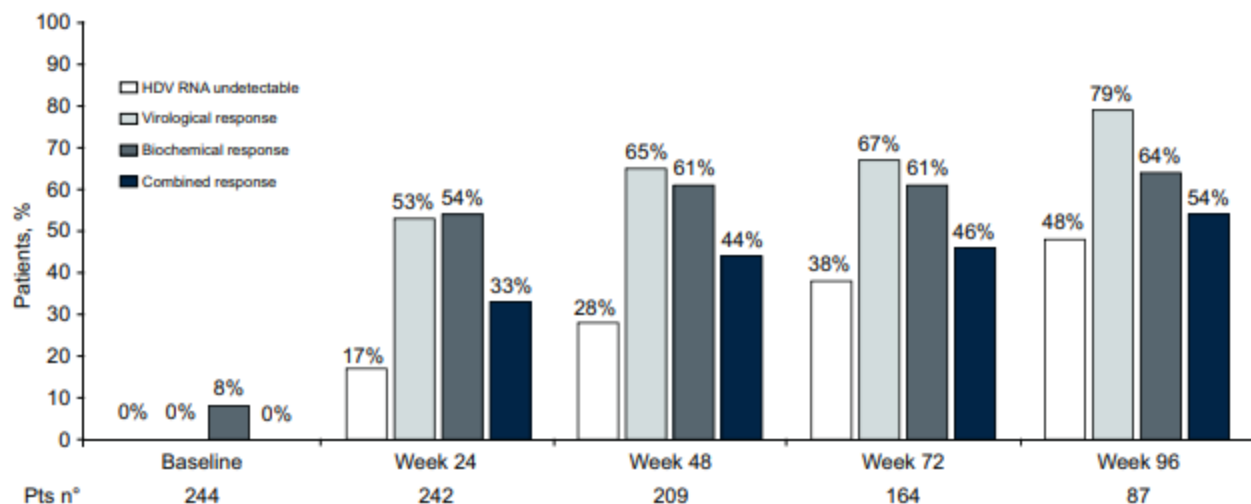
Dietz-Fricke, et al. *Hepatology*.

HEPATOLOGY



SAVE-D study: European, Multicenter, Retrospective, Real-life Study

244 patients with HDV-related cirrhosis treated with bulevirtide (BLV) 2 mg/day monotherapy up to 96 weeks



Virological response: Undetectable HDV RNA or ≥ 2 log decline from baseline; Biochemical response: ALT < 40 U/L; Combined response: Virological and biochemical; Undetectable: Target Not Detected (TND), Below the limit of quantification ($< \text{LLOQ}$) or below the limit of detection ($< \text{LOD}$)

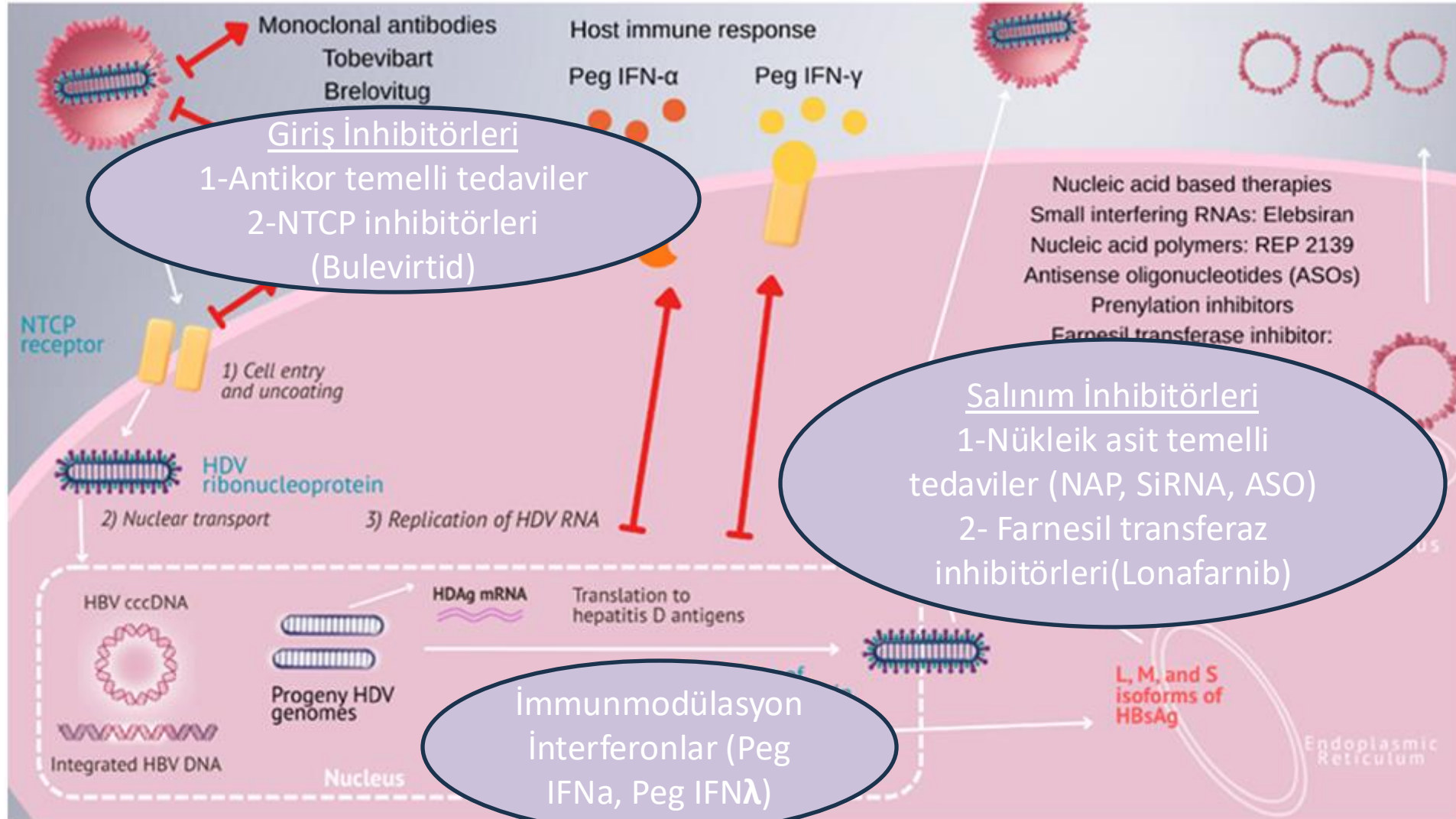
- BLV treatment resulted in improved biochemical variables, liver stiffness and liver function parameters.
- Treatment was safe and well tolerated; mild and transient pruritus reported in 10%.
- The 96-week cumulative incidences of *de novo* HCC and decompensation were low, 3.0% and 2.8% respectively.

Uzlaş Raporu

ÖNERİLER

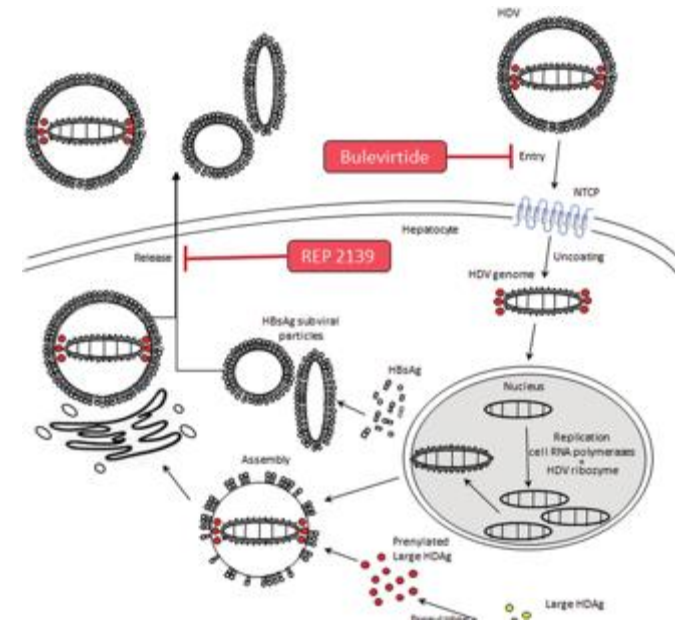
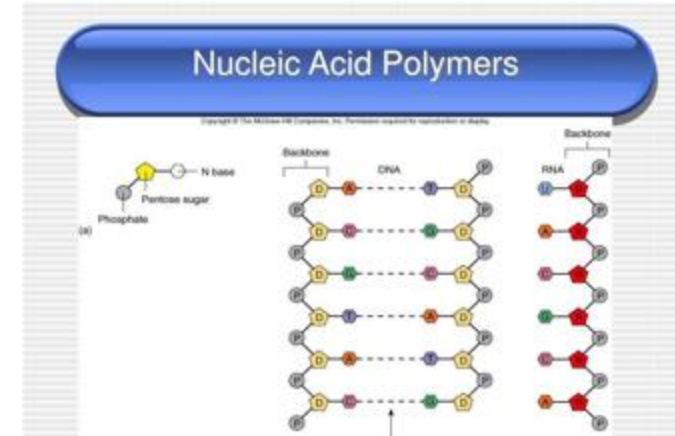
- Kronik HDV infeksiyonuna bağı kompanse karaciğer hastalığı olan tüm hastalar (sirotik/nonsirotik) PEG-IFN- α tedavisi için değerlendirilmelidir.
- PEG-IFN- α tedavisi 48 hafta süreyle uygulanmalıdır.
- Tedavi süreleri, HDV RNA ve HBsAg kinetiğine ve tedavi toleransı-na bağı olarak kişiselleştirilebilir.
- Kronik HDV infeksiyonuna bağı kompanse karaciğer hastalığı olan tüm hastalar BLV tedavisi açısından değerlendirilmelidir.
- PEG-IFN- α intoleransı veya kontrendikasyonu olmayan hastalarda PEG-IFN- α ile BLV kombinasyonu düşünülebilir.
- NA'lar, kompanse sirozlu ve serumda tespit edilebilir düzeyde HBV DNA'sı bulunan hastalara verilmelidir.

Gelecek tedaviler

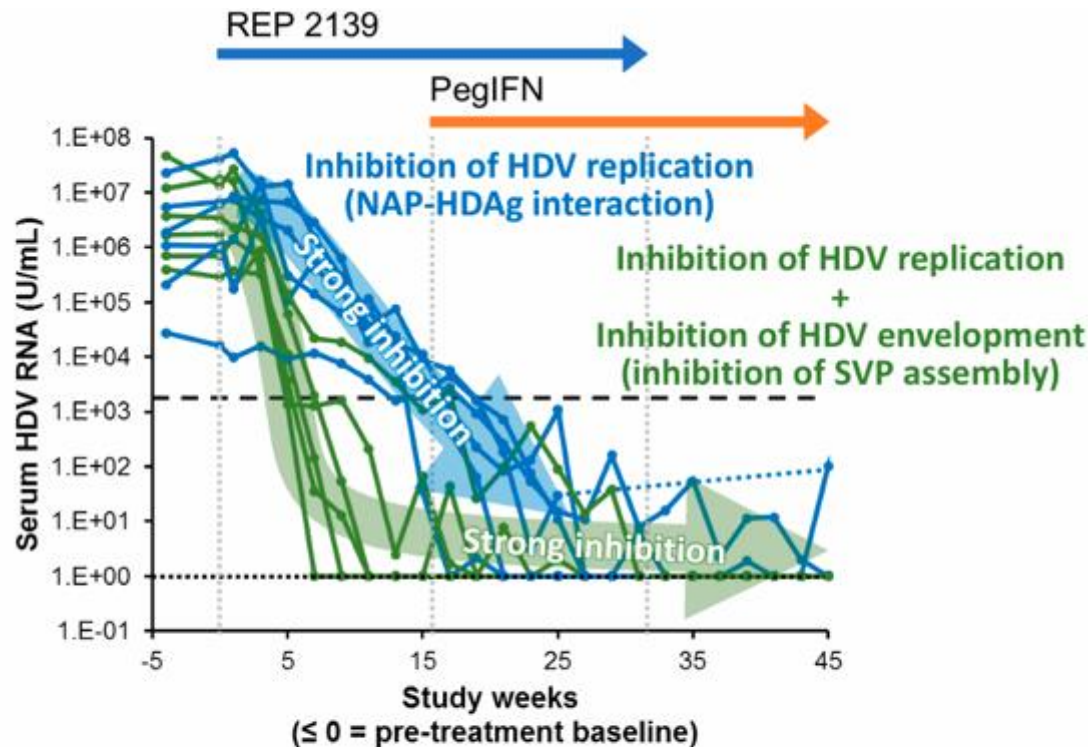


Nükleik asit polimerleri

- ✓ HBsAg'nin hidrofobik yüzeyiyle etkileşime giren
- ✓ subviral parçacıkların birleşmesini ve/veya salgılanmasını seçici olarak dengesizleştiren
- ✓ hücre içi HBsAg'nin lizozomal yolla parçalanmasına yol açan amfipatik fosforotioat oligonükleotidler



REP-301, REP-301-LTF faz II çalışmaları



**Functional cure of HDV (HDV TND, normal ALT)
in 64% patients after 3.5 years of no therapy
(all with partial or functional HBV cure)**

REP-401-A

Table 3. Virologic and biochemical outcomes in the REP 401 trial

Parameter	Baseline	Part A						Part B						CTL + EXP
		Week 24			Week 48			EOT			Follow-up week 48 ^c			Completed therapy and 24–48 weeks of follow-up (n=36) ^{a-c}
		CTL	EXP	P	CTL	EXP	P	CTL ^a	EXP ^b	P	CTL (n=16)	EXP (n=18)	P	
HBsAg ^d														
> 1 log ₁₀ reduction from baseline	0	0	0	0.781	3 (15)	18 (90)	< 0.01	19 (95)	16 (85)	0.117	11 (68.7)	14 (77.8)	0.808	27 (75)
< 1000 IU/mL	0	0	0		3 (15)	17 (85)		18 (90)	17 (85)	0.674	11 (68.7)	14 (77.8)	0.808	26 (72.2)
< 100 IU/mL	0	0	0		1 (5)	15 (75)		16 (80)	15 (75)	0.714	10 (62.5)	13 (72.2)	0.805	23 (63.9)
< 1 IU/mL	0	0	0		0	14 (70)		14 (70)	14 (70)	0.781	8 (50)	9 (50)	0.956	18 (50)
≤ LLOQ (0.05 IU/mL)	0	0	0		0	10 (50)		11 (55)	13 (65)	0.602	6 (37.4)	8 (44.4)	0.879	15 (41.7)
TND (0.00 IU/mL)	0	0	0		0	10 (50)		10 (50)	13 (65)	0.436	4 (25)	8 (44.4)	0.483	13 (36.1)
Anti-HBs														
Seroconversion (≥ 10 mIU/mL)	2 (5) ^e	0	1 (5) ^f	0.701	0	11 (55)	< 0.01	11 (55)	13 (65)	0.602	8 (50)	9 (50)	0.948	19 (52.8)
HBV DNA														
≤ 2000 IU/mL	0	20 (100)	20 (100)	0.781	20 (100)	20 (100)	0.781	20 (100)	20 (100)	0.781	11 (68.7)	16 (88.9)	0.313	28 (77.8)
< LLOQ (10 IU/mL)	0	13 (65)	15 (75)	0.578	8 (40)	10 (50)	0.607	17 (85)	12 (60)	0.08	9 (56.2)	11 (61.1)	0.914	21 (58.3)
TND	0	6 (30)	4 (20)	0.556	8 (40)	10 (50)	0.607	12 (60)	11 (55)	0.733	7 (43.7)	10 (55.6)	0.766	17 (47.2)
ALT														
Normal (≤ 50 U/L)	20 (50)	16 (80)	17 (85)	0.701	1 (5)	0 (0)	0.701	8 (40)	5 (25)	0.404	15 (93.7)	17 (94.4)	0.946	32 (88.9)
Liver median stiffness ^g														
< baseline	NA	ND	ND	ND	NA	NA	ND	4 (20)	7 (35)	0.373	7 (43.7)	11 (61.1)	0.796	19 (52.8)
Normal (≤ 7 kPa)	21 (52.5)	ND	ND	ND	NA	NA	ND	2 (10)	6 (30)	0.11	7 (43.7)	14 (77.8)	0.113	20 (55.5)
Virologic outcomes														
Virologic control ^h	NA	NA	NA	ND	NA	NA	ND	NA	NA	ND	5 (31.2)	8 (50)	0.712	14 (38.9)
Functional cure ⁱ	NA	NA	NA	ND	NA	NA	ND	NA	NA	ND	6 (37.5)	8 (50)	0.880	14 (38.9)

Replicor erken erişim programı



IFN, bulevirtid ve lonafarnible tdv başarısızlığı olan kronik HBV/HDV



Dekompanse sirotik HBV/HDV



Kompanse/dekompanse sirotik HBV



TDF + 250mg REP 2139-Mg/hft SC+90µg pegIFN (yalnız kompanse sirotik olgularda)



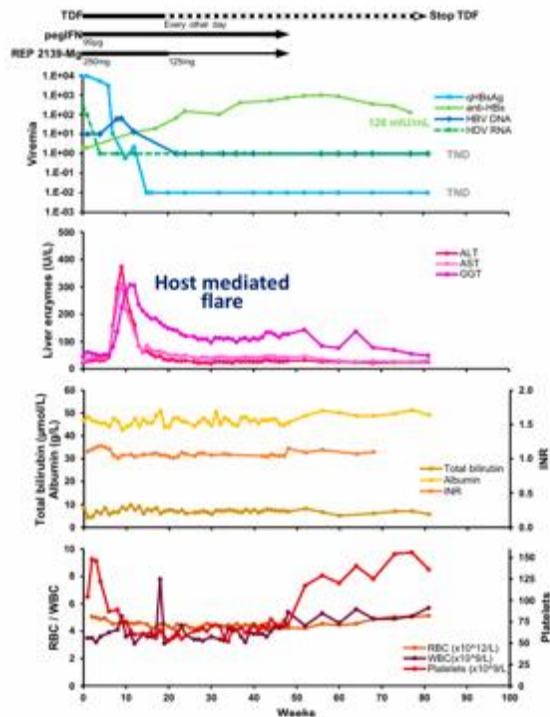
>50 hasta (Türkiye 4 hasta, 1 merkez)



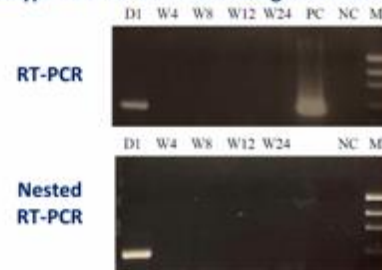
Abstract OC-28

Activity in bulevirtide failure patients (therapy completed)

Senegalese male, 51
HDV GT-5, cirrhosis
Previous failure on pegIFN + BLV



Pan-genotypic HDV RT-PCR confirming HDV RNA response in Patient 1



**HBsAg, HDV RNA TND and HBsAg seroconversion
maintained 8 months after withdrawal of
REP 2139-Mg and pegIFN**

TDF now withdrawn

Small interfering RNAs (siRNAs) ve ASO (Antisens oligonükleotitler)

- siRNA'lar: ... bir ...
gö ...
...
...
...
zincirli ... molekülleri

Elebsiran (VIR-2218)
JNC-3989

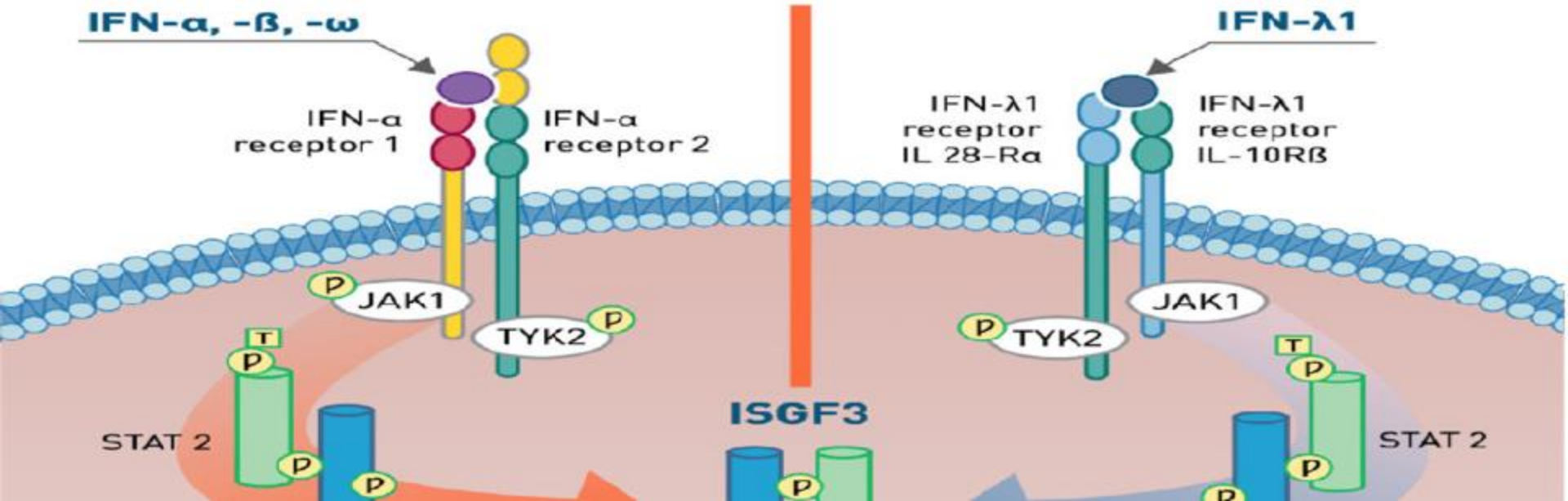
- ASO'lar: ... mRNA'ya
ba ...
...
...
...
parçacıkları

Bepirovirsen
(GSK3228836)

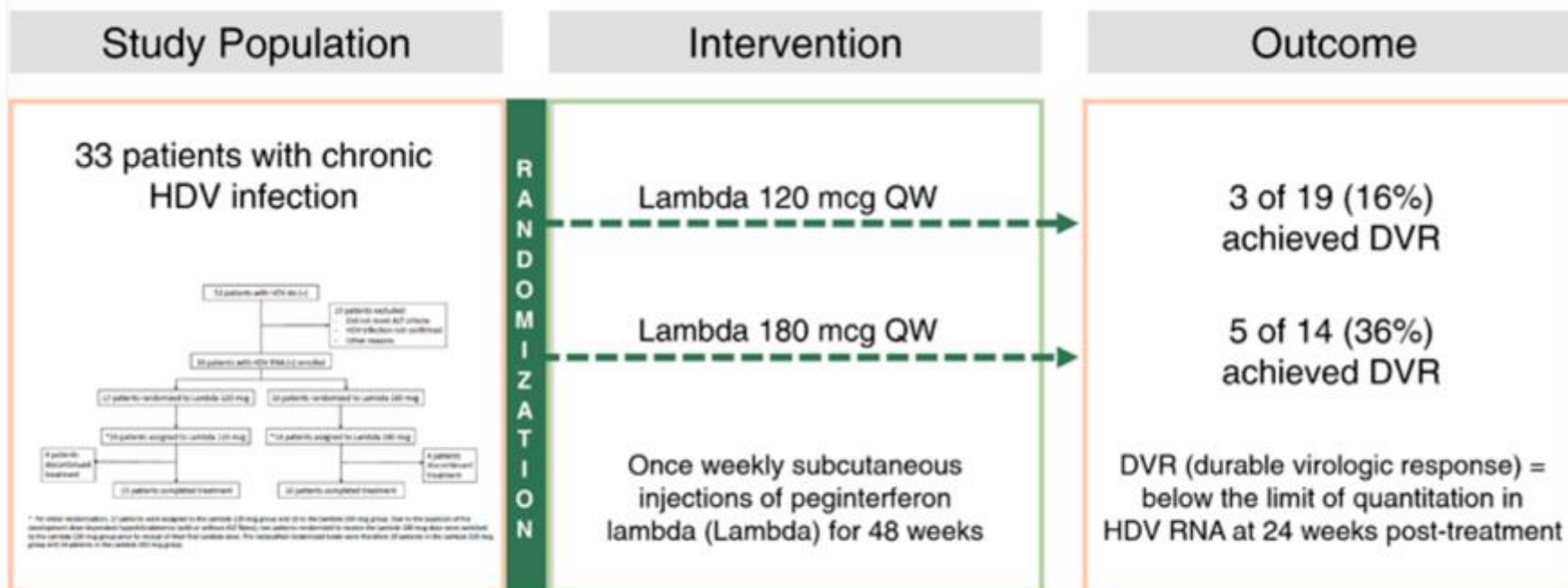
Hedef: HBV mRNA
HBsAg üretiminin durdurulması

Pegile interferon lambda

- ✓ **Tip III interferon** grubunda
- ✓ **IFN- λ reseptörlerine** bağlanma
- ✓ Bu reseptörlerin sınırlı dağılımı...**daha az sistemik yan etki**
- ✓ HDV replikasyonunu baskılanması... **HDV RNA düzeylerinde** ↓



LIMIT-1 Study: Peginterferon Lambda for Chronic HDV



Etzion O, et al. *Hepatology*.

HEPATOLOGY

LIMT-II faz 3 çalışması



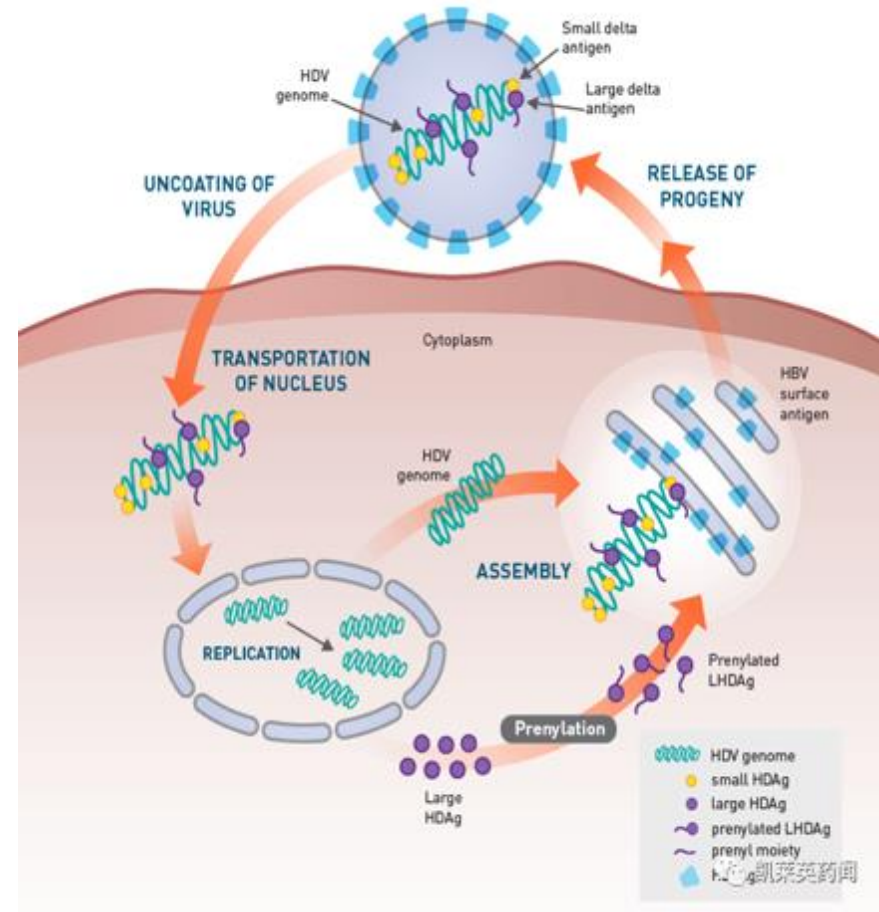
LIMT-1 çalışmasında iki tedavi grubunda da hastaların %25'inin YE nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kaldığı bildirilmiş



LIMT-2, faz 3 çalışması dört hastada hepatobilyer yan etkilere bağlı karaciğer dekompanzasyonu gelişmesi nedeniyle, 7 Eylül 2023 tarihinde durdurulmuştur

Lonafarnib

- Farnesiltransferaz aktivitesini inhibe ederek viryon birleşimi için zorunlu olan L-HDAg'nin farnesilasyonunu engeller



LOWR-I PoC çalışması

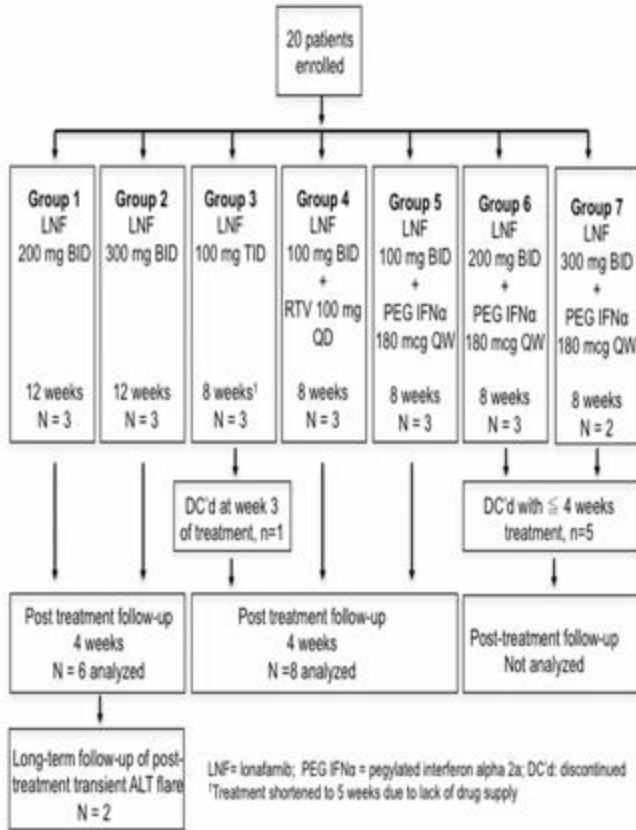


FIG. 1. LOWR HDV-1 study flow diagram.

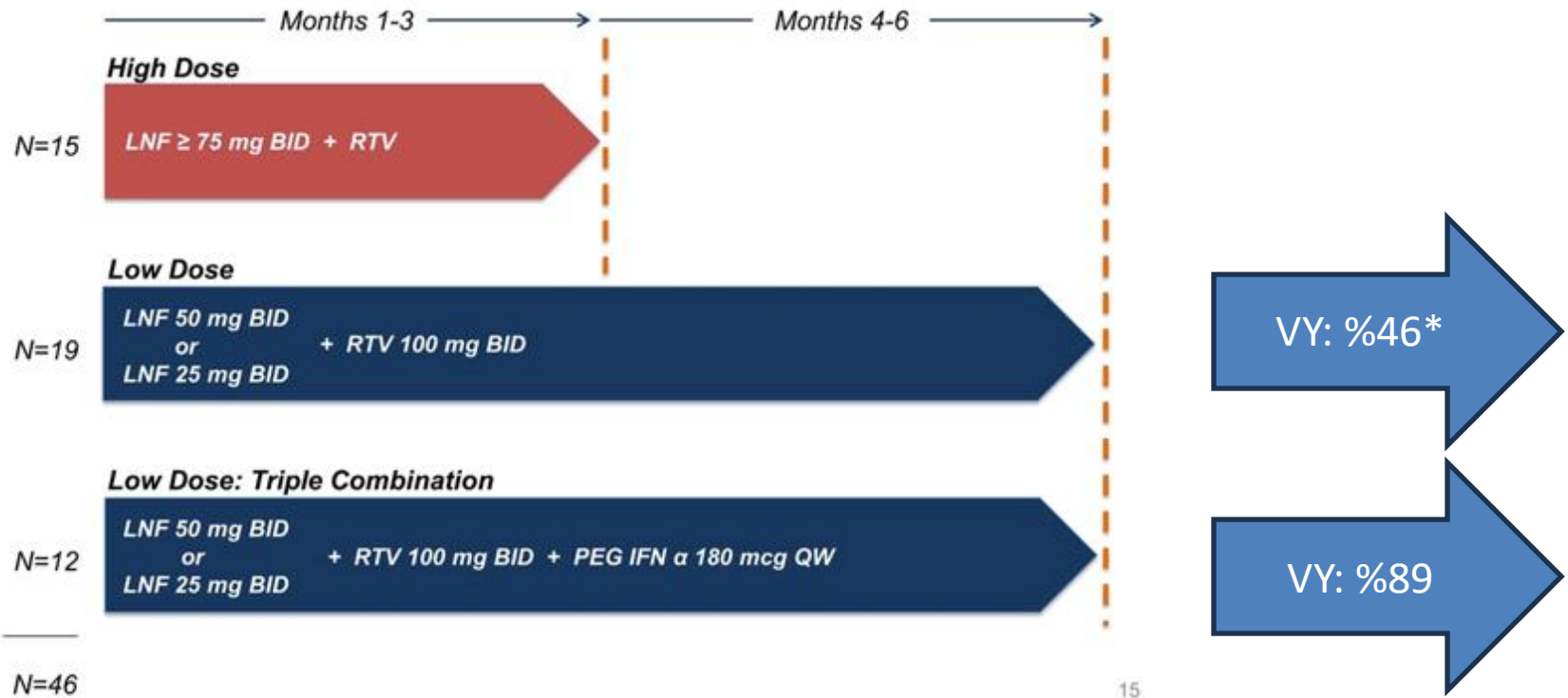
- LNF dozu ↑, HDV RNA ↓
- LNF dozu ↑; ishal, bulantı, kusma, anoreksi ve kilo kaybı gibi daha şiddetli yan etkiler ↑
- majör LNF metabolize edici enzim olan sitokrom P450 3A4'ü inhibe eden RTV'nin eklenmesiyle; daha düşük LNF dozu ✓ daha az YE ✓

LOWR-II



LOWR HDV – 2: “Dose Finding” Study

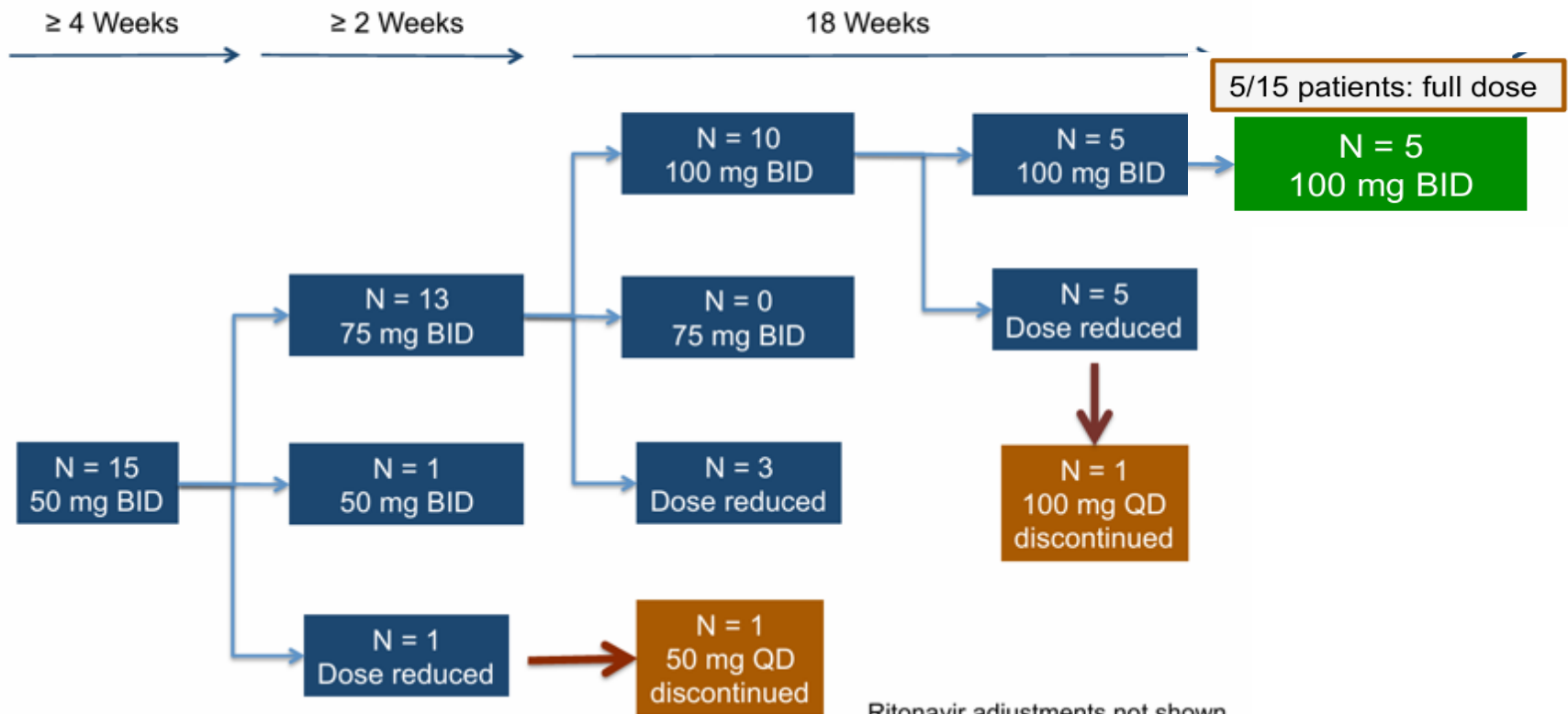
Tolerability, Longer Dosing, and Triple Combination



*LNF 50 mg kolunda

LOWR HDV – 4: Dose-Escalation Study

Patient Disposition



LOWR HDV – 4: Summary

At Week 24 – End of Treatment:

- 5/15 (33%) reached and maintained LNF 100 mg BID + RTV through EOT
 - 1/5 HDV-RNA undetectable; 1/5 dropped < 14 IU/mL (LLOQ)
- 53% patients normalized ALT

At Week 48 – End of Follow-up:

- 1/15 (7%) HDV RNA < 14 IU/mL (LLOQ)
- 3/15 (20%) dropped > 2 logs from baseline

Gastrointestinal AEs

- mostly grade 1-2
- 8/15 (53%) required dose reduction and 2/15 (13%) were discontinued

Inter-patient variability in efficacy and tolerability of LNF

Ongoing analysis:

- Role of host polymorphisms to explain interindividual variability in viral responses
- Role of host immune responses against HDV explaining long-term control

D-LIVR Phase 3 Clinical trial

Objective

To evaluate the safety, tolerability, and efficacy of LNF boosted with RTV with or without pegIFN Alfa for treatment of chronic HDV infection compared to placebo

Primary Endpoint at Week 48

≥ 2 log decline in HDV RNA
+
Normalization of ALT

Secondary Endpoint at Week 48

No worsening in fibrosis
+
≥ 2-point in Ishak HAI Score

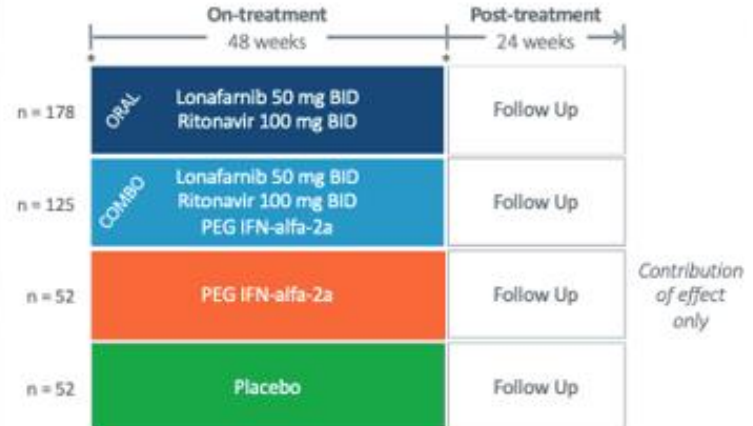
Key Inclusion criteria

CHD with compensated liver disease

HDV RNA > 500 IU/mL

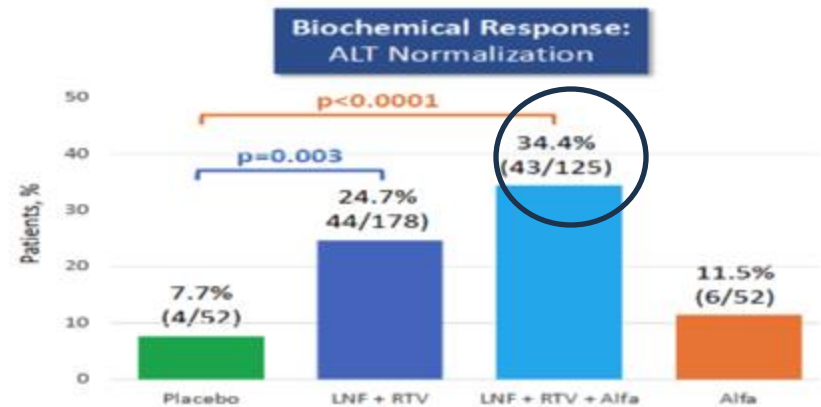
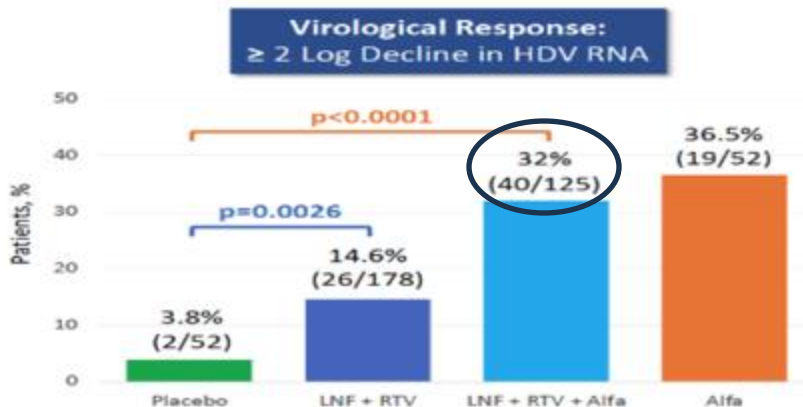
ALT > 1.3X < 10X ULN

HBV DNA < 20 IU/mL



Key Secondary Endpoints: Virological and Biochemical Response at Week 48

INTENT TO TREAT (ITT) POPULATION (N=405)



D-LIVR Faz 3 çalışması

Key Secondary Endpoints: Histologic Response Rates at Week 48

EVALUABLE PAIRED LIVER BIOPSIES (N=229)

	% (n)			
Response	LNF + RTV n=107	LNF + RTV + Alfa n=66	Alfa n=26	Placebo n=30
Histologic Composite Endpoint* In Patients with Evaluable Paired Biopsies (n=229)	33% (35) (p=0.61)	53% (35) (p=0.0139)	38% (10) (p=0.46)	27% (8)

* ≥ 2-point improvement in histology activity index (HAI) score + no worsening in Ishak fibrosis score

Antikor bazlı tedaviler

- **Tobevibart**, HBsAg'nin antijenik halkasını hedefleyen bir **monoklonal antikor**
- **Brelovitug (BJT-778)**, HBsAg'ye karşı geliştirilen bir diğer **monoklonal antikor**
- **Libevitug (HH003)**, L-HBV'nin **pre-S1 segmentini** hedefleyen yenilikçi bir **monoklonal antikor**
- **GIGA-2339**, kendi türünde ilk olan **insan rekombinant poliklonal antikor**; HBsAg'yi hedefleyen farklı **IgG klonlarından oluşmakta**

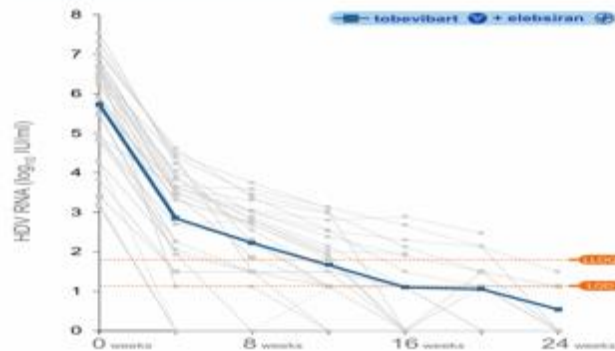
SOLSTICE faz 2 çalışması

De Novo Tobeivibart + Elebsiran: Rapid Virologic Response and High Rates of HDV RNA Virologic Suppression and ALT Normalization



Rapid Virologic Response

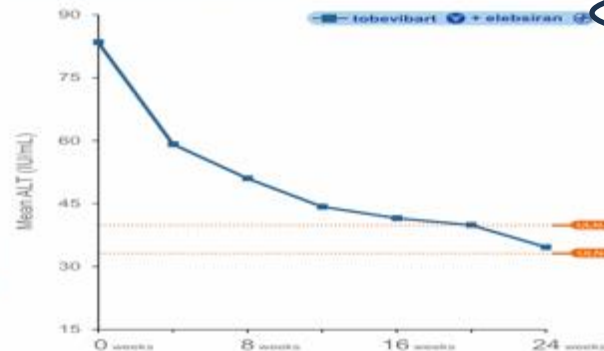
De novo tobeivibart + elebsiran combination therapy



¹Number of participants with cirrhosis: week 12 = 13, week 24 = 5
²HDV RNA < LOD or ≥ 2 log₁₀ IU/mL decrease from baseline
³Virologic Response and ALT normalization

Demonstrated ALT normalization

De novo tobeivibart + elebsiran combination therapy



HDV: Hepatitis Delta Virus RNA; RNU: Ribonucleic Acid; TND: target not detected.
 ULN: Upper Limit Normal ALT: alanine transaminase.
 LOD (lower limit of quantification) = 0.3 IU/mL.
 LOD (limit of detection) = 1.4 IU/mL; ITT: intent to treat

	Week 12 n=27	Week 24 n=11
Virologic Response²	27/27 (100%)	11/11 (100%)
HDV RNA < LOD	14/27 (52%)	11/11 (100%)
HDV RNA < LOD	10/27 (37%)	10/11 (91%)
HDV RNA TND	4/27 (15%)	6/11 (55%)
ALT normalization	12/27 (44%)	7/11 (64%)
Combined Endpoint³	12/27 (44%)	7/11 (64%)

- High rates of virologic suppression observed, with >50% achieving TND HDV RNA at week 24
- Virological suppression was similar in participants with and without cirrhosis¹
- The proportion of participants with ALT normalization increased over time

© 2024 Vir Biotechnology, Inc.™
 Preliminary data, ITT analysis

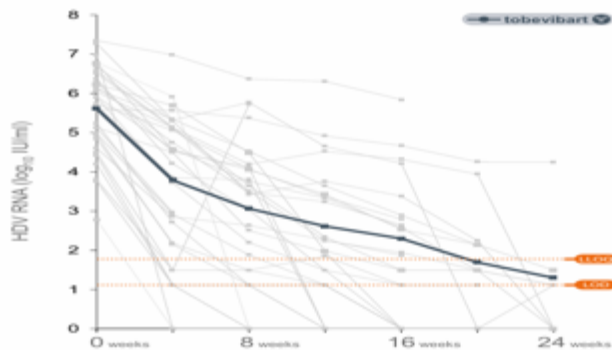
14

Tobeivibart Monotherapy: High Rates of HDV RNA Virologic Suppression and ALT Normalization



High Rate of Virologic Response¹

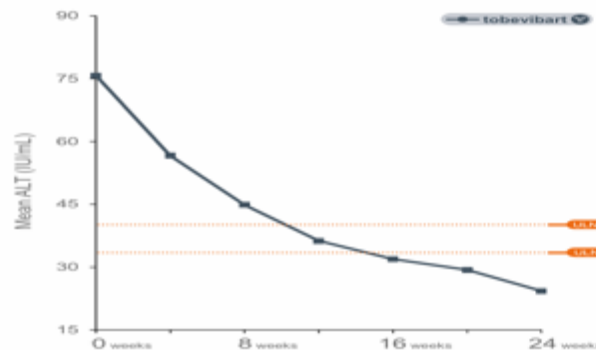
tobeivibart monotherapy



¹Due to limited number compensated cirrhotic participants receiving tobeivibart monotherapy at week 24, analysis not performed
²HDV RNA < LOD or ≥ 2 log₁₀ IU/mL decrease from baseline
³Virologic Response and ALT normalization
⁴Responses on ITT basis, it include 4 participants who discontinued treatment

Demonstrated ALT normalization

tobeivibart monotherapy



HDV: Hepatitis Delta Virus RNA; RNU: Ribonucleic Acid; TND: target not detected.
 ULN: Upper Limit Normal ALT: alanine transaminase.
 LOD (lower limit of quantification) = 0.3 IU/mL.
 LOD (limit of detection) = 1.4 IU/mL; ITT: intent to treat

	Week 12 n=26 ¹	Week 24 n=11 ¹
Virologic Response²	19/26 (73%)	6/11 (55%)
HDV RNA < LOD	7/26 (27%)	6/11 (55%)
HDV RNA < LOD	5/26 (19%)	5/11 (46%)
HDV RNA TND	2/26 (8%)	2/11 (18%)
ALT normalization	14/26 (54%)	7/11 (64%)
Combined Endpoint³	10/26 (38%)	6/11 (55%)

- High rates of virologic suppression observed⁴
- The proportion of participants with ALT normalization increased over time

© 2024 Vir Biotechnology, Inc.™
 Preliminary data, ITT analysis

15

Tedavi Sonlanım Noktaları

Tablo 3. IFN ve PEG-IFN- α Tedavileriyle Sağlanan Virolojik Yanıt Oranları (Kaynak 1'den uyarlanmıştır.)

Sonlanım Noktası	Parametre	IFN- α Tedaviyle Görülme Oranı	Klinik Fayda
İdeal	HBsAg kaybı*	%2.5 (0-%25)	Evet
İstenilen	HDV RNA'nın saptanamaması	Tedavi sonu 24. hafta	Evet
		Tedavi sonu 2 yıl	
		Tedavi sonu 8.9 yıl	
Kabul edilebilir	Tedavi sonu ≥ 2 log HDV RNA düşüşü sağlanıp sonrasında devamı	Belirsiz**	Evet

ALT: Alanin aminotransferaz, **HBsAg:** Hepatit B virusu yüzey antijeni, **HDV:** Hepatit D virusu, **IFN- α :** İnterferon-alfa.

*Tedavi sonrası 24. haftada; **Bir çalışmada 10/14 hastada tedavi sonunda ALT normalizasyonu sağlanmış olup 12 yıl sonra 7/12 hastada (%58.3) bu yanıtın devam ettiği gösterilmiştir (46).

Tablo 4. Yeni Anti-HDV Tedavilerinin Klinik Denemelerindeki Birincil Sonlanım Noktaları (Kaynak 1'den uyarlanmıştır.)

	Uzun Süreli Tedavi	Sonlu Tedavi
FDA Kronik hepatit D için geliştirilen ilaçlar (Ekim 2019)	HDV RNA'da ≥ 2 log azalma ve ALT normalizasyonu (kabul edilebilir.)	Saptanamayan HDV RNA ve ALT normalizasyonu (tedavi stratejisine göre değerlendirme zamanlaması)
EASL-AASLD HBV tedavisi sonlanım noktaları konferansı (Mart 2019)	HDV RNA'da ≥ 2 log azalma (yeterli olabilir)	-Tedavinin bitiminden 6 ay sonra HDV RNA'nın saptanamaması. -ALT normalizasyonu (istenir). -HBsAg kaybı (ideal)

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi), **EASL:** European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği), **AASLD:** American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği), **ALT:** Alanin aminotransferaz, **HBsAg:** Hepatit B virusu yüzey antijeni, **HDV:** Hepatit D virüsü.

Tedavi Takibi

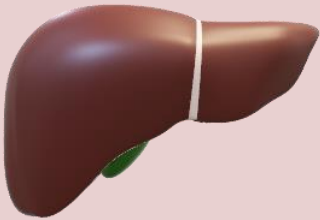
Tedavi	HDV-RNA	HBsAg*	HBV-DNA	Biyokimyasal testler	Kc sertlik tayini
Peg-IFN bazlı	-Tdv sırasında 6 ayda bir -Tdv sonu 6. ve 12. ay -Yıllık	-Tdv sırasında ve sonrasında yılda bir	-NA tedavisi verilmeyen hastalarda 6 ayda bir HBV DNA+	-Tdv sırasında 3-6 ayda bir -Tdv sonu 6. ve 12. ay -Yıllık	-Tdv sırasında ve sonrasında yılda bir
BLV	-Tdv sırasında 6 ayda bir -Tdv sonu 1., 3., 6. ve 12. ay -Yıllık	-Tdv sırasında ve sonrasında yılda bir	- BLV kesilmesi durumunda daha sık test edilmesi gerekebilir.	-Tdv sırasında 3-6 ayda bir -Tdv sonu 1., 3., 6. ve 12. ay -Yıllık	-Tdv sırasında ve sonrasında yılda bir

*PEG-IFN- α bazlı tedavi alanlarda, tedavi sırasında 6 ayda bir, sonrasında her 12 ayda bir kantitatif HBsAg izlenebilir.

Nakil Sonrası HDV Nüksünü Önleme



Nakilden sonra yüksek genetik bariyerli NA ile birlikte HBIG almalı



Nakil sonrası erken dönemi takiben (6 ay), anti-HBs serum düzeylerini >100 İÜ/ml'de tutacak dozda HBIG uygulanmalı

- *TEŞEKKÜR ÜRÜLER...*