

March 17, 2025

We are writing to provide strong endorsement for Bulevirtide (BLV) treatment of chronic hepatitis delta virus (HDV) and hepatitis B virus (HBV) co-infection in patients with chronic liver disease.

We are specialists in Internal Medicine, Hepatology, Gastroenterology, Infectious Diseases with expertise in the management and treatment of HBV and HBV/HDV coinfection.

Overview of HDV in Canada and Unmet Medical Need

There is an urgent unmet medical need for improved therapies for hepatitis Delta / HBV coinfection. The HDV causes the most severe form of viral hepatitis in humans. HDV requires the HBV surface (or envelope) protein to infect the liver. Thus, HDV can only infect people that also have HBV.

Due to shared routes of transmission (i.e., blood-borne, sexual routes) individuals can acquire HBV and HDV at the same time or HDV can superinfect a patient with underlying chronic hepatitis B infection. Studies have shown that up to 80% of people superinfected with HDV develop end-stage liver disease and cirrhosis within 5-10 years of infection (*Rizzetto M et al., J Hepatol 2021 74(5):1200*). A recent nationwide study conducted by the Canadian HBV Research Network, led by Dr Carla Osiowy (former Chief Viral Hepatitis Testing, National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada) found ~5% seroprevalence in a Canadian HBsAg positive referred population (N=7000). This study found that compared to HBV monoinfected patients, those with hepatitis delta coinfection were more likely to develop severe (grade 3) liver fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and require a liver transplant (*Osiowy C et al., Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis D virus infection in Canada. Journal of Hepatology reports; V4 (5), May 2022*). This large, multi-centre Canadian study highlighted the need for increased HDV surveillance and improved treatment to prevent the development of end-stage liver disease

There are limited treatment options for hepatitis Delta. Interferon (Pegylated Interferon) is recommended therapy but used off-label (i.e., the product monograph only lists it for HBV monoinfection). Further, Interferon (IFN) treatment is poorly tolerated, can have severe side effects and usually not effective (i.e., 20-30% success rate). Interferon also has non-specific side effects that can cause life threatening hepatic flares. The drug can only be used with extreme caution in patients with cirrhosis and not recommended in decompensated cirrhosis (*Coffin CS, Fung SK et al., Can. Liv. Journal 2019; Management of Hepatitis B*). Although oral nucleos(t)ide can suppress the hepatitis B virus DNA (viral load) to undetectable or very low levels, the nucleos(t)ide analogs have no effect on the hepatitis delta virus. Finally, there have been recent issues with procurement of IFN in Canada. Thus Hepatitis Delta is considered an Orphan Disease.

Bulevirtide Offers Substantial Evidence of Clinical Effectiveness in the Treatment of Chronic HDV

Bulevirtide (BLV, Hepcludex®) is a first-in-class novel antiviral drug specifically targeting the binding of HDV (and HBV) to the liver specific cell surface bile acid receptor (i.e., NTCP). In a Phase 3 study (i.e., *MYR 301; Wedemeyer et al., NEJM, 2023*), after 48 weeks of therapy ~45-48% of BLV treated groups achieved the combined response of undetectable viral load (i.e., HDV RNA below the lower limit of detection) and alanine aminotransferase (ALT) normalization compared to 2% in the delayed treatment group. There was also a statistically significant decrease in liver stiffness measurement (> -3.0 kPa improvement) determined by transient elastography (FibroScan). These clinical endpoints (i.e., ALT normalization, viral suppression and FibroScan) are indicators of significant benefit.

Long-term safety and efficacy data is available from a real world case series of patients treated up to 3 years as a compassionate use program with maintained biochemical and virological response including disappearance of esophageal varices (*Loglio A et al., Journal of Hepatol Feb 2022*). Moreover, evidence of prolonged clinical benefit is shown in a single-center cohort study of patients with compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension, in which a 48-week course of BLV 2 mg monotherapy was associated with significant virologic and biochemical response, as well as decreased liver stiffness and lack of any observed decompensating events or development of HCC (*Degasperi E, JHepatology, 2022 V7(6)*). Similarly, a recent Canadian case series of patients receiving BLV through a compassionate use program also showed successful viral suppression and biochemical normalization including those who previously failed Peg-IFN therapy, (*Poulin S et al., Poster Presentation, Canadian Liver Journal, February 2025*). In summary, based on the pivotal Phase 3 data, available real-world studies, and case series, show positive clinical outcomes for BLV treatment of this population.

Conclusion

Patients afflicted with HDV are often young who are at immense risk of severe liver disease, liver failure and liver cancer. There are currently no approved Health Canada treatments indicated for HDV. There are many new HDV drugs in development that are needed to achieve a cure but BLV is a significant advance in the treatment of this devastating liver disease.

We strongly endorse approval for this life-saving breakthrough therapy.



Carla Coffin MD, MSc, FRCPC

Professor of Medicine University of Calgary

Steering Committee Member of the Canadian Hepatitis B Network

Le 17 mars 2025

La présente lettre a pour but d'apporter notre fort appui à l'utilisation du Bulevirtide (BLV) dans le traitement de la co-infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD) et le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

Nous sommes des spécialistes en médecine interne, hépatologie, gastroentérologie et maladies infectieuses avec une expertise dans la gestion et le traitement du VHB et de la co-infection VHB/VHD.

Aperçu du VHD au Canada et des besoins médicaux non satisfaits

Il existe un besoin médical urgent et non satisfait de meilleurs traitements contre la co-infection par le virus de l'hépatite Delta et le VHB. Le VHD est responsable de la forme la plus grave d'hépatite virale chez l'homme. Le VHD a besoin de la protéine de surface (ou enveloppe) du VHB pour infecter le foie. Ainsi, le VHD ne peut infecter que les personnes également atteintes du VHB.

En raison des voies de transmission communes (c.-à-d., voies sanguines et sexuelles), les individus peuvent contracter le VHB et le VHD en même temps, ou le VHD peut surinfecter un patient atteint d'une infection chronique sous-jacente par l'hépatite B. Des études ont montré que jusqu'à 80 % des personnes surinfectées par le VHD développent une maladie hépatique terminale et une cirrhose dans les 5 à 10 ans suivant l'infection (Rizzetto M et al., J Hepatol 2021 74(5) : 1200). Une étude nationale récente réalisée par le Réseau canadien de recherche sur le VHB et menée par la Dre Carla Osiowy (ancienne chef de section des hépatites virales, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada), a trouvé une séroprévalence d'environ 5 % dans une population canadienne référée positive à l'AgHBs (N = 7 000). Cette étude a révélé que, par rapport aux patients mono-infectés par le VHB, les patients coinfectés par l'hépatite Delta étaient plus susceptibles de développer une fibrose hépatique grave (grade 3), une cirrhose, un carcinome hépatocellulaire et de nécessiter une transplantation hépatique (Osiowy C et al., Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis D virus infection in Canada. Journal of Hepatology reports; V4 (5), may 2022). Cette vaste étude canadienne multicentrique a souligné la nécessité d'une surveillance accrue du VHD et de meilleurs traitements pour prévenir le développement d'une maladie hépatique en phase terminale

Les options thérapeutiques pour l'hépatite Delta sont limitées. L'interféron (interféron pégylé) est un traitement recommandé, mais son utilisation est hors indication (c'est-à-dire que la monographie du produit ne le mentionne que pour la mono-infection par le VHB). De plus, le traitement par interféron (IFN) est mal toléré, peut avoir des effets secondaires graves et n'est généralement pas efficace (c'est-à-dire un taux de succès de 20 à 30 %). L'interféron a également des effets secondaires non spécifiques qui peuvent provoquer des dommages hépatiques potentiellement mortels. Le médicament ne peut être utilisé qu'avec une extrême prudence chez les patients atteints de cirrhose et n'est pas recommandé en cas de cirrhose décompensée (Coffin CS, Fung SK et al., Can. Liv. Journal 2019; Management of Hepatitis B). Bien que les nucléos(t)ides oraux peuvent supprimer l'ADN du virus de l'hépatite B (charge virale) à des niveaux indétectables ou très faibles, ces derniers n'ont aucun effet sur le virus de l'hépatite Delta. Enfin, des problèmes sont récemment survenus dans l'approvisionnement en IFN au Canada. L'hépatite Delta est donc considérée comme une maladie orpheline.

Le bulévirtide présente des preuves d'efficacité clinique substantielles dans le traitement d'infection par le VHD chronique

Le bulévirtide (BLV, Hepcludex®) est un nouveau médicament antiviral «premier de sa classe» ciblant spécifiquement la liaison du VHD (et du VHB) au récepteur des acides biliaires (c.-à-d. NTCP) à la surface des cellules du foie. Dans une étude de phase 3 (c.-à-d. MYR 301 ; Wedemeyer et al., NEJM, 2023), après 48 semaines de traitement, environ 45 à 48 % des groupes traités par BLV ont obtenu la réponse combinée d'une charge virale indétectable (c.-à-d. ARN du VHD inférieur à la limite de détection minimale) et d'une normalisation de l'alanine aminotransférase (ALT) par rapport à 2 % dans le groupe avec un traitement différé. On a également observé une diminution statistiquement significative de la mesure de la rigidité hépatique (amélioration > -3,0 kPA) déterminée par élastographie transitoire (FibroScan). Ces issues cliniques (c.-à-d. normalisation de l'ALT, suppression virale et FibroScan) sont des indicateurs d'un bénéfice significatif. Des données d'innocuité et d'efficacité au long terme sont disponibles à partir d'une série de cas réels de patients traités jusqu'à 3 ans dans le cadre d'un programme d'utilisation compassionnelle avec une réponse biochimique et virologique maintenue, y compris la disparition des varices œsophagiennes (Loglio A et al., Journal of Hepatol, février 2022).

De plus, des preuves d'un bénéfice clinique prolongé sont démontrées dans une étude de cohorte monocentrique de patients avec cirrhose compensée et hypertension portale cliniquement significative. Dans celle-ci, un traitement de 48 semaines de BLV à 2 mg en monothérapie a été associé à une réponse virologique et biochimique significative, ainsi qu'à une diminution de la rigidité hépatique et à l'absence d'événements de décompensation ou de développement de CHC (Degasperis E, JHepatology, 2022 V7(6)). De même, une récente série de cas avec des patients canadiens recevant du BLV dans le cadre d'un programme d'utilisation compassionnelle a aussi montré une suppression virale et une normalisation biochimique adéquates, y compris chez ceux qui avaient précédemment échoué un traitement par Peg-IFN (Poulin S et al., Présentation par poster, Canadian Liver Journal, février 2025). En résumé, sur la base des données de phase 3 pivots, des études réelles disponibles et des séries de cas, les résultats cliniques sont positifs avec le traitement par BLV chez les populations étudiées.

Conclusion

Les patients atteints du VHD sont souvent jeunes et présentent un risque élevé de maladie hépatique grave, d'insuffisance hépatique et de cancer du foie. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé par Santé Canada pour le VHD. De nombreux nouveaux médicaments contre le VHD sont en cours de développement et sont nécessaires pour parvenir à une guérison, mais le BLV représente une avancée significative dans le traitement de cette maladie hépatique dévastatrice.

Nous appuyons fortement l'approbation de cette thérapie révolutionnaire qui sauve des vies.



Carla Coffin MD, MSc, FRCPC

Professeure de médecine à l'Université de Calgary

Steering Committee Member of the Canadian Hepatitis B Network



Carla Coffin, MD, MSc, FRCPC
Professor of Medicine
Cumming School of Medicine
of Gastroenterology & Hepatology
Wenzel Precision Health Building
Hospital Drive NW, CWPB, 6D21
Calgary, AB, Canada T2N 4Z6
cscoffin@ucalgary.ca

October 3, 2025

On behalf of the Canadian Hepatitis B Network (CanHepB), we are writing to express concerns regarding the current draft treatment criteria for bulevirtide (BLV) in hepatitis D virus (HDV) infection, specifically related to the renewal and discontinuation statements.

1. Renewal Criteria (Statement 3)

The guidance specifies that the *maximum duration of initial authorization is 48 weeks* and that renewal requires ALT < ULN in addition to either undetectable HDV RNA or a $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml decline in HDV RNA from baseline, with subsequent renewal assessed every 48 weeks.

We submit that such criteria do not adequately address the common clinical scenario of other concurrent liver disease states which may drive abnormal ALT results. ALT levels can be transiently or chronically elevated for many reasons, including metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), introduction of new medications, or intercurrent non-hepatotropic viral infections. Interruption of BLV under these circumstances would inadvertently expose some BLV responders to unnecessary and significant risk of severe HDV flare, hepatic decompensation, and worsening of clinical status.

Accordingly, we recommend that renewal should not be bound by rigid laboratory thresholds. If renewal criteria are to be specified, they should be at the discretion of the treating physician, who can best assess the patient's clinical course and safety.

2. Discontinuation Criteria (Section 4)

Patients with HDV are known to have an increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC). In the event of HCC, therapy should generally be continued to prevent HDV flare and further clinical deterioration. Again, such decisions are best left to the clinical judgment of the treater, rather than mandated discontinuation criteria. A recently published real-world study showed that virological response was achieved in patients with a history of HCC and active HCC.¹ Furthermore, CanHepB has real world data on the treatment of a person post resection for HCC who has shown over 2 years of clinical stability on BLV. Stopping treatment in this person is potentially life-threatening. This real-world data supports

continued bulevirtide use in HCC patients, as it suppresses HDV without exacerbating cancer-related risks and may stabilize liver function to aid HCC management.

With respect to decompensated patients proceeding to transplant, there are data supporting the continued use of bulevirtide while awaiting transplant. In a French multicentre retrospective study, liver function improved in 85.7% of decompensated cases treated with bulevirtide. Fifteen percent were delisted due to clinical improvement (vs 0% in control) and 3-month transplant-free survival was 76.9% vs 36.7% in untreated.² It is reasonable that the transplant team may discontinue therapy at the time of transplant. Post-transplant use of bulevirtide remains an evolving area with limited data; therefore, clinical decisions in this context should likewise be individualized and guided by expert discretion.

3. Potential to Achieve a Clinical Cure

Furthermore, there are data suggesting that long term suppressive therapy has potential to achieve virologic cure. Thus, continued therapy could achieve this highly desirable clinical outcome. This has also been noted in a Canadian patient who has been HDV RNA negative 1 year after stopping BLV therapy.³

Conclusion

Rigid renewal and discontinuation rules risk exposing this patient population to significant harms. Treatment decisions for bulevirtide should prioritize patient safety, maintenance of therapeutic effect of responders, avoidance of hepatic flares, and must be guided by clinical circumstances and physician experience, with the support of CDA-AMC recommendations.

We urge the Canadian Drug Agency to revise these criteria to better reflect the complexity of HDV management and to avoid unnecessary risk to patients.



Carla Coffin MD, MSc, FRCPC
Professor of Medicine, University of Calgary
Steering Committee Member of the Canadian Hepatitis B Network

References:

1. Rinaldi L, et al. Assessment of response and safety of bulevirtide treatment in patients with chronic delta virus infection: the ARISTOTLE Pilot Observational study. *Viruses*. 2025 Feb 12; 17(2): 251. doi: 10.3390/v17020251
2. Meszaros M, et al. Bulevirtide in Chronic Hepatitis D patients awaiting liver transplantation results from a French Multicentric Retrospective Study. *Liver Int*. 2025 17; 45(3): e
3. Poulin S, et al. Bulevirtide for the Treatment of Hepatitis Delta – Real-world Cohort from the Canadian HBV Network. Poster presented at the *Canadian Liver Meeting 2025*