

Phase 3 Results of Bepirovirsen Treatment for Chronic Hepatitis B Virus Infection

Hou J et al. N Engl J Med. 2026 May 28. doi: 10.1056/NEJMoa2515131.

Background: Treatment with bepirovirsen, an antisense oligonucleotide targeting hepatitis B virus (HBV) transcripts, has the potential to result in a functional cure, defined by at least 24 weeks of a sustained HBV DNA level below the lower limit of quantification (LLOQ) and hepatitis B surface antigen (HBsAg) loss after fixed-duration therapy.

Methods: In two replicate, double-blind trials (B-Well 1 and B-Well 2), we randomly assigned adults with noncirrhotic chronic HBV infection in a 2:1 ratio to receive subcutaneous bepirovirsen (at a weekly dose of 300 mg) or placebo for 24 weeks. All the patients were receiving stable nucleoside or nucleotide analogue (NA) therapy and had an HBsAg level of more than 100 to 3000 IU per milliliter. Eligible patients discontinued NA therapy at 48 weeks. The primary outcome was a functional cure at week 72.

Results: The percentage of patients with a functional cure at week 72 was significantly higher with bepirovirsen than with placebo both in the B-Well 1 trial (in 127 of 650 patients [20%] vs. none of 328 patients) and in the B-Well 2 trial (in 106 of 570 patients [19%] vs. none of 286 patients). In a pooled analysis at 72 weeks, adverse events were reported in 91% of the patients in the bepirovirsen groups and in 73% of those in the placebo groups; serious adverse events were reported in 7% and 4% of the patients, respectively. During the treatment period, adverse events of grade 3 or higher were reported in 16% of the patients who received bepirovirsen and in 3% of those who received placebo; increases in the alanine aminotransferase level were the most common grade 3 adverse events with bepirovirsen (in 6% of the patients).

Conclusions: In two phase 3 trials involving patients with chronic HBV infection, a functional cure after the discontinuation of NA therapy was reported in significantly more patients treated with bepirovirsen than in those who received placebo. (Funded by GSK; ClinicalTrials.gov numbers, [NCT05630807](#) and [NCT05630820](#)).

Η χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Παρότι οι υπάρχουσες θεραπείες με νουκλεοσι (τ) ιδικά ανάλογα (nucleotide analogues, NAs) επιτυγχάνουν καταστολή του HBV-DNA, σπάνια οδηγούν σε λειτουργική ίαση, δηλαδή σε απώλεια του HBsAg και HBV-DNA κάτω από το κατώτερο όριο ανίχνευσης, 24 εβδομάδες μετά τη διακοπή θεραπείας συγκεκριμένης διάρκειας. Στην συγκεκριμένη μελέτη, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του beπironirsen, ενός antisense oligonucleotide για την επίτευξη λειτουργικής ίασης.

Τα αποτελέσματα προέρχονται από τις μελέτες B-Well 1 και B-Well 2, δύο πανομοιότυπες, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες φάσης 3. Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη, χωρίς κίρρωση, οι οποίοι λάμβαναν σταθερή θεραπεία με NAs για τουλάχιστον έξι μήνες πριν από την ένταξή τους στη μελέτη και είχαν επίπεδα HBsAg 100-3000 IU/ml και HBV-DNA < 90 IU/ml. Συνολικά συμμετείχαν 1.838 ασθενείς, 70% άνδρες, με μέση ηλικία 50 έτη. Το 63% των ασθενών είχε επίπεδα HBsAg ≤ 1000 IU/ml κατά την ένταξη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλαδή η επίτευξη λειτουργικής ίασης στις 72 εβδομάδες, επιτεύχθηκε στο 20% των ασθενών της B-Well 1 (127 από τους 650 ασθενείς) και στο 19% των ασθενών της B-Well 2 (106 από τους 570 ασθενείς) που έλαβαν beπironirsen, ενώ κανένας ασθενής στις ομάδες placebo δεν πέτυχε λειτουργική ίαση (0%). Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική και στις δύο μελέτες ($p < 0,001$). Ακόμη πιο εντυπωσιακά ήταν τα αποτελέσματα στους ασθενείς με επίπεδα HBsAg ≤ 1000 IU/ml. Στην υποομάδα αυτή, λειτουργική ίαση επιτεύχθηκε στο 25% των ασθενών της B-Well 1 και στο 28% των ασθενών της B-Well 2 που έλαβαν beπironirsen. Επιπλέον, το 24% των ασθενών που έλαβαν beπironirsen πληρούσαν τα κριτήρια για διακοπή της θεραπείας με NAs στην εβδομάδα 48, ενώ κανένας ασθενής της ομάδας placebo δεν μπόρεσε να διακόψει τη θεραπεία. Σημειώνεται ότι μετά την διακοπή των NAs κανένας δε παρουσίασε ιολογική ή κλινική υποτροπή.

Όσον αφορά την ασφάλεια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα του beπironirsen. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 89% των ασθενών που έλαβαν beπironirsen έναντι 65% των ασθενών που έλαβαν placebo, με την πλειοψηφία τους να καταγράφεται έως την εβδομάδα 12. Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερου παρατηρήθηκαν στο 16% των ασθενών που έλαβαν beπironirsen έναντι μόλις 3% στην ομάδα placebo. Η συχνότερη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η αύξηση της ALT, η οποία εμφανίστηκε στο 6% των ασθενών. Επιπλέον, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν στο 53% των ασθενών που έλαβαν beπironirsen, έναντι 14% στην ομάδα placebo.

Παρά τα θετικά αποτελέσματα, η μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς χωρίς κίρρωση και με επίπεδα HBsAg έως 3000 IU/ml, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Δεύτερον, το ποσοστό των HBeAg-θετικών ασθενών ήταν σχετικά μικρό (περίπου 8%), με αποτέλεσμα να μην μπορούν να

εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για αυτή την υποομάδα. Τρίτον, η παρακολούθηση περιορίστηκε στις 72 εβδομάδες για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, επομένως απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να αξιολογηθεί η μακροχρόνια διατήρηση της λειτουργικής ίασης. Τέλος, η αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών καταδεικνύει την ανάγκη στενής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Συνολικά, η μελέτη καταδεικνύει ότι το bepirovirsen αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για την χρόνια ηπατίτιδα Β, καθώς πέτυχε λειτουργική ίαση στο ένα πέμπτο των ασθενών, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από αυτό που επιτυγχάνεται με τις υπάρχουσες θεραπείες. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την προοπτική ανάπτυξης θεραπειών πεπερασμένης διάρκειας για την επίτευξη του στόχου της λειτουργικής ίασης.