

## **Safety and efficacy of REP 2139-Mg in patients with HDV-related advanced liver disease in an international compassionate access program.**

Stern C et al. J Hepatol. 2026 Mar;84(3):531-542.

doi: 10.1016/j.jhep.2025.10.029.

**Background & aims:** REP 2139-Mg (REP), a nucleic acid polymer, blocks HBV subviral particle assembly and HDV replication. We report the outcomes of REP treatment in patients with HDV enrolled in a compassionate access program ([NCT05683548](#)).

**Methods:** Thirty-three patients with HDV and advanced chronic liver disease received weekly subcutaneous REP 250 mg plus a nucleotide analogue for a planned 48-week treatment course. Pegylated interferon- $\alpha$  (PegIFN) 45-180  $\mu$ g weekly was added in 20 patients without contraindications. Safety and efficacy were assessed regularly, and intrahepatic markers were evaluated in one liver explant.

**Results:** Among the 33 patients (age 21-69 years; 21 males), 85% (28/33) had prior treatment failure, and six had decompensated cirrhosis (ascites in five). Suboptimal responses to REP were managed with dose modifications (250 mg intravenously or 500 mg subcutaneously or intravenously) and/or treatment extension in 21 patients. At end of therapy, HDV RNA declined by  $>2 \log_{10}$  in 70% (23/33) and became undetectable in 58% (19/33). HBsAg loss occurred in 27% (9/33). Among the 28 patients with available follow-up, HDV RNA and HBsAg remained undetectable in 46% (13/28) and 18% (5/28), respectively. ALT normalized in 50% (14/28). Responses were similar with or without PegIFN. Ascites improved in two of five affected patients. Three patients underwent liver transplantation while receiving REP without complications. In one liver explant, HDV RNA and HDAG were undetectable, and intrahepatic covalently closed circular DNA activity and HBsAg levels were very low. No REP-related serious adverse events were observed.

**Conclusions:** REP treatment was safe and effective in patients with HDV and advanced chronic liver disease. REP may induce sustained virological response of HDV and functional cure of HBV, independent of PegIFN co-administration. Clinical improvement may also occur in patients with decompensated cirrhosis.

Από το 2020, η Bulevirtide (BLV) έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Δ (Hepatitis D, HDV) σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Ο συγκεκριμένος παράγοντας αναστέλλει την πρόσδεση του HBsAg στον υποδοχέα εισόδου NTCP ( $\text{Na}^+$ -taurocholate cotransporting polypeptide), μειώνοντας τον αριθμό των κυττάρων που έχουν μολυνθεί από HDV. Ωστόσο, η ενδοηπατική διασπορά του HDV, μέσω μηχανισμού που διαμεσολαβείται από την κυτταρική διαίρεση, εμποδίζει την εκρίζωση της HDV λοίμωξης. Στις κλινικές μελέτες φάσης III, η μονοθεραπεία με Bulevirtide (BLV) στην εγκεκριμένη δόση των 2 mg/ημέρα υποδορίως οδήγησε σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HDV-RNA έως και στο 20% των ασθενών με αντιρροπούμενη νόσο μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας, ενώ ο συνδυασμός BLV με Pegylated Interferon (PegIFN) αύξησε το ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης στο 44% κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα, σημαντικό ποσοστό ασθενών υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της αγωγής. Επιπλέον, αν και πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της BLV σε ασθενείς με HDV και μη αντιρροπούμενη κίρρωση, τα διαθέσιμα στοιχεία παραμένουν περιορισμένα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Υπό το πρίσμα αυτών των περιορισμών, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Το REP 2139 (REP), ένα πολυμερές νουκλεϊκού οξέος (NAP) με αντιική δράση έναντι διαφόρων ελυτροφόρων ιών, συμπεριλαμβανομένων των HBV και HDV, αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση. Σύμφωνα με αποτελέσματα *in vitro* μελετών, ο συγκεκριμένος παράγοντας δρα αναστέλλοντας τον σχηματισμό και έκκριση των υποϊικών σωματιδίων του HBV, με επακόλουθη μείωση των επιπέδων HBsAg μέσω ενίσχυσης της ενδοκυττάριας αποδόμησής του. Επιπλέον, αναστέλλει την αλληλεπίδραση μεταξύ HDV-RNA και HDAg στον πυρήνα, εμποδίζοντας την αντιγραφή του HDV-RNA. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των μηχανισμών χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Στην συγκεκριμένη μελέτη, ασθενείς με HDV και προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο (Advanced Chronic Liver Disease, ACLD) έλαβαν αγωγή με REP. Η ACLD διαγνώσθηκε βάσει ίνωσης METAVIR F3 ή F4 στη βιοψία ή ελαστογραφίας >10 kPa ή κλινικών ή απεικονιστικών ευρημάτων συμβατών με αντιρροπούμενη ACLD ή ιστορικού ρήξης αντιρρόπησης. Επιπλέον κριτήριο ήταν η αποτυχία προηγούμενων θεραπειών με PegIFN, BLV ή Isonafarnib, μετά από περίοδο washout τουλάχιστον 12 εβδομάδων, ή η μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανεξαρτήτως θεραπευτικού ιστορικού. Δεν τέθηκαν κριτήρια αποκλεισμού, καθώς στόχος της μελέτης ήταν η παροχή θεραπείας σε ασθενείς χωρίς άλλες διαθέσιμες επιλογές.

Το θεραπευτικό σχήμα είχε διάρκεια 48 εβδομάδων και περιλάμβανε REP 250 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικό/νουκλεοτιδικό αναστολέα. Η προσθήκη PegIFN, επίσης μία

φορά εβδομαδιαίως υποδορίως, ήταν επιτρεπτή κατά την κρίση του εκάστοτε ερευνητή, σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και χωρίς αντενδείξεις.

Στην μελέτη εντάχθηκαν 33 ασθενείς, μέσης ηλικίας 47 (21-69) ετών, 64% άνδρες, στην πλειοψηφία (28/33) τους κίρρωτικοί, ενώ έξι ασθενείς εμφάνιζαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ιστορικό αποτυχίας προηγούμενης θεραπείας είχαν 28/33 ασθενείς, εκ των οποίων οκτώ είχαν αποτύχει σε πολλαπλά σχήματα.

Η θεραπεία με REP ήταν καλώς ανεκτή, με συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια τις αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης. Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, στο τέλος της θεραπείας (EoT), παρατηρήθηκε μείωση του HDV RNA  $>2 \log_{10}$  στο 70% (23/33) των ασθενών, ενώ μη ανιχνεύσιμο HDV RNA επιτεύχθηκε στο 58% (19/33). Παράλληλα, μείωση του HBsAg  $>1 \log_{10}$  σημειώθηκε στο 61% (20/33) και  $>2 \log_{10}$  στο 58% (19/33). Επίπεδα HBsAg  $<10$  IU/ml καταγράφηκαν στο 55% (18/33) και μη ανιχνεύσιμο HBsAg στο 27% (9/33), με αντι-HBs ορομετατροπή στο 30% (10/33). Φυσιολογικές τιμές ALT παρατηρήθηκαν στο 33% (11/33) των ασθενών στο EoT. Η ιολογική ανταπόκριση στο EoT (δεν διέφερε μεταξύ ασθενών που έλαβαν PegIFN και εκείνων που δεν έλαβαν. Ειδικότερα για τους ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στο BLV, μείωση του HDV-RNA στο EoT  $>2 \log_{10}$  παρατηρήθηκε στο 74% (14/19) και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 58% (12/19).

Για 28 ασθενείς υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα 46 (4 -149) εβδομάδες μετά την διακοπή της αγωγής. Σε αυτούς, η μείωση του HDV-RNA  $>2 \log_{10}$  διατηρήθηκε στο 64% ενώ μη ανιχνεύσιμα επίπεδα διατήρησε το 46%. Τα επίπεδα HBsAg παρέμειναν  $<10$  IU/ml στο 46% (13/28) των ασθενών, ενώ μη ανιχνεύσιμα επίπεδα καταγράφηκαν στο 18% (5/28), με ορομετατροπή anti-HBs στο 21% (6/28).

Συγκεκριμένα για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, αξίζει να σημειωθεί ότι σε δύο εκ των 5 με ασκτική συλλογή κατά την έναρξη αγωγής, παρατηρήθηκε υποστροφή του ασκίτη και διακοπή των διουρητικών.

Συμπερασματικά, η αγωγή με REP είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε ασθενείς με HDV και προχωρημένη ηπατική νόσο αλλά και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με προηγούμενη αποτυχία στο BLV. Για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων, απαιτούνται μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.