

Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis.

Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, Lawitz EJ, Rockey DC, Schall RA, Jia C, McColgan BJ, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Ratziu V, Muir AJ, Afdhal NH, Goodman Z, Bosch J, Sanyal AJ; GS-US-321-0105 and GS-US-321-0106 Investigators.

Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1140-1153

Περίληψη:

Εισαγωγή και σκοπός: Η lysyl oxidase-like 2 συμβάλει στην ινωδογένεση μέσω της διάσπασης των διασυνδέσεων του κολλαγόνου. Εκτιμήσαμε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του simtuzumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος κατά της lysyl oxidase-like 2 σε δυο μελέτες φάσης 2b ασθενών με προχωρημένη ίνωση λόγω μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.

Μέθοδοι: Διεξήγαμε μια διπλή τυφλή μελέτη 219 ασθενών με γεφυροποιοί ίνωση λόγω μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας που τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) σε ομάδες που έλαβαν εβδομαδιαίες υποδόριες ενέσεις simtuzumab (200 ή 700 mg) ή εικονικό φάρμακο κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι μελέτες διεξήχθησαν από τον Ιανουάριο του 2013 έως τον Ιούλιο του 2014 σε 80 κέντρα σε Βόρεια Αμερική και Ευρώπη. Ιστολογικά δείγματα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν στο screening και τις βδομάδες 48 και 96. Οι κλινικές πληροφορίες και τα επίπεδα των βιοδεικτών ίνωσης στον ορό συλλέχθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ο πρωταρχικός στόχος ήταν η αλλαγή της περιεκτικότητας σε

κολλαγόνο του ήπατος από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 96, εκτιμώμενη μέσω μορφομετρίας των ιστολογικών δειγμάτων του ήπατος, σε ασθενείς με γεφυροποιό ίνωση. Σε ασθενείς με κίρρωση, ο πρωταρχικός στόχος ήταν η αλλαγή στην κλίση πίεσης των ηπατικών φλεβών από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 96.

Αποτελέσματα: Οι 2 μελέτες διακόπηκαν μετά την εβδομάδα 96 λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Και οι 3 ομάδες ασθενών με γεφυροποιό ίνωση-συμπεριλαμβανομένου των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο-παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις στην περιεκτικότητα του κολλαγόνου στο ήπαρ, αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση μεταξύ ασθενών που έλαβαν simtuzumab 75 mg και εικονικό φάρμακο (-0.2%, 95% CI -1.3 έως 1.0, P = .77) ή μεταξύ των ασθενών που έλαβαν simtuzumab 125 mg και εικονικό φάρμακο (-0.4%, 95% CI -1.5 έως 0.8, P = .52). Σε ασθενείς με κίρρωση, η μέση διαφορά στην κλίση πίεσης των ηπατικών φλεβών μεταξύ των 2 ομάδων simtuzimab και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν 0.1 mm Hg (95% CI -1.2 έως 1.5, P = .84 για τα 200 mg; 95% CI -1.2 έως 1.4, P = .88 για τα 700 mg). Το simtuzimab δε μείωσε σημαντικά το στάδιο της ίνωσης, την εξέλιξη σε κίρρωση σε ασθενείς με γεφυροποιό ίνωση, ή τα κλινικά συμβάντα σχετιζόμενα με το ήπαρ σε ασθενείς με κίρρωση. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων.

Συμπέρασμα: Σε δυο φάσης 2b μελέτες ασθενών με γεφυροποιό ίνωση ή καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση σχετιζόμενη με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, το simtuzumab ήταν αναποτελεσματικό στην επίτευξη μείωσης του ηπατικού κολλαγόνου ή της κλίσης πίεσης στις ηπατικές φλέβες, αντίστοιχα. **Clinicaltrials.gov** NCT01672866 και NCT01672879.

Σχόλιο:

Σε αυτές τις δύο φάσης 2b τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες η χρήση simtuzumab για 96 εβδομάδες σε ασθενείς με γεφυροποιοί ίνωση ή καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση σε έδαφος μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας ήταν καλά ανεκτή αλλά είχε μη υπολογίσιμη δράση στην ίνωση. Όλοι οι ασθενείς (καθώς και αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο) παρουσίασαν μείωση στη μέση περιεκτικότητα ηπατικού κολλαγόνου μετά τις 96 εβδομάδες. Αυτή η μείωση που παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες δεν μπορεί να αποδοθεί στη μείωση του σωματικού βάρους καθώς οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο βάρος στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας ήταν αμελητέες. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η συμμετοχή στις κλινικές μελέτες αύξησε την επαγρύπνηση των συμμετεχόντων ως προς τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος με αποτέλεσμα την αλλαγή στον τρόπο ζωής (καλύτερη διατροφή σε συνδυασμό με άσκηση χωρίς απώλεια βάρους) που οδήγησε σε βελτίωση της ηπατικής ίνωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Εκτός από την περιεκτικότητα σε ηπατικό κολλαγόνο, το simtuzimab ήταν αναποτελεσματικό στη βελτίωση της HVPG συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, τα ποσοστά επιπλοκών σχετιζόμενων με το ήπαρ ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών που έλαβαν simtuzimab ή εικονικό φάρμακο.

Συμπερασματικά, παρά τα υποσχόμενα προκλινικά δεδομένα, τα παρόντα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το simtuzimab είναι αναποτελεσματικό στη βελτίωση της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Link: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(18\)34758-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(18)34758-9)

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών