

Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis

Rohit Loomba, M.D., Mark L. Hartman, M.D., Eric J. Lawitz, M.D., et al, for the SYNERGY-NASH Investigators*

Published June 8, 2024 N Engl J Med 2024;391:299-310

DOI: 10.1056/NEJMoa2401943

Abstract

Background

Metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH) is a progressive liver disease associated with liver-related complications and death. The efficacy and safety of tirzepatide, an agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptors, in patients with MASH and moderate or severe fibrosis is unclear.

Methods

We conducted a phase 2, dose-finding, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial involving participants with biopsy-confirmed MASH and stage F2 or F3 (moderate or severe) fibrosis. Participants were randomly assigned to receive once-weekly subcutaneous tirzepatide (5 mg, 10 mg, or 15 mg) or placebo for 52 weeks. The primary end point was resolution of MASH without worsening of fibrosis at 52 weeks. A key secondary end point was an improvement (decrease) of at least one fibrosis stage without worsening of MASH.

Results

Among 190 participants who had undergone randomization, 157 had liver-biopsy results at week 52 that could be evaluated, with missing values imputed under the assumption that they would follow the pattern of results in the placebo group. The percentage of participants who met the criteria for resolution of MASH without worsening of fibrosis was 10% in the placebo group, 44% in the 5-mg tirzepatide group (difference vs. placebo, 34 percentage points; 95% confidence interval [CI], 17 to 50), 56% in the 10-mg tirzepatide group (difference, 46 percentage points; 95% CI, 29 to 62), and 62% in the 15-mg tirzepatide group (difference, 53 percentage points; 95% CI, 37 to 69) ($P < 0.001$ for all three comparisons). The percentage of participants who had an improvement of at least one fibrosis stage without worsening of MASH was 30% in the placebo group, 55% in the 5-mg tirzepatide group (difference vs. placebo, 25 percentage points; 95% CI, 5 to 46), 51% in the 10-mg tirzepatide group (difference, 22 percentage points; 95% CI, 1 to 42), and 51% in the 15-mg tirzepatide group (difference, 21 percentage points; 95% CI, 1 to 42). The most common adverse events in the tirzepatide groups were gastrointestinal events, and most were mild or moderate in severity.

Conclusions

In this phase 2 trial involving participants with MASH and moderate or severe fibrosis, treatment with tirzepatide for 52 weeks was more effective than placebo with respect to resolution of MASH without worsening of fibrosis. Larger and longer trials are needed to further assess the efficacy and safety of tirzepatide for the treatment of MASH. (Funded by Eli Lilly; SYNERGY-NASH ClinicalTrials.gov number, [NCT04166773](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04166773).)

ΣΧΟΛΙΟ:

Η Τιρζεπατίδη αποτελεί έναν διπλό αγωνιστή του υποδοχέα του γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτροπικού πολυπεπτιδίου και του υποδοχέα του ομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GIP/GLP-1). Η έγκριση με την οποία χορηγείται περιλαμβάνει, επί του παρόντος, τον αρρυθμιστο ΣΔτ2, ωστόσο τα οφέλη του φαρμάκου εκτείνονται πέραν αυτού. Διακρίνεται για την ιδιαίτερη δραστηριότητά του, όσον αφορά στην απώλεια βάρους, η οποία μπορεί να φτάσει και να ξεπεράσει το 20% του αρχικού BMI, αποτέλεσμα αντίστοιχο με βαριατρική επέμβαση σε κάποιες περιπτώσεις. Δεδομένου αυτού, δεν αποκλείεται να προσφέρει και ηπατοπροστατευτικά οφέλη σε ασθενείς με MASLD, καθώς απώλεια βάρους της τάξης του 7-10% έχει, ως γνωστόν, θετική επίδραση στην στεατοηπατίτιδα και απώλεια >10% έχει θετική επίδραση στην ηπατική ίνωση. Η συγκεκριμένη, φάσης 2, τυχαίοποιημένη μελέτη δείχνει ότι αυτό είναι πιθανόν να ισχύει. Παρ' όλα αυτά, είναι απαραίτητες μεγαλύτερες μελέτες, προτού αυτό το φάρμακο μπορέσει να χορηγηθεί με ένδειξη την παρουσία MASH και προχωρημένης ίνωσης. Έως τότε, αποτελεί μία πολύ καλή αγωγή, όπως και τα φάρμακα της κατηγορίας των αγωνιστών του υποδοχέα του GLP-1, για ασθενείς με MASLD και ΣΔτ2, ιδίως εάν εμφανίζουν και αυξημένο σωματικό βάρος.

ΚΟΥΛΛΙΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΕΣΥ

Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΝΑ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ