

Simtuzumab for Primary Sclerosing Cholangitis: Phase 2 Study Results With Insights on the Natural History of the Disease

Andrew J. Muir, Cynthia Levy, Harry L.A. Janssen, Aldo J. Montano-Loza, Mitchell L. Shiffman, Stephen Caldwell, Velimir Luketic, Dora Ding, Catherine Jia, Bryan J. McColgan, John G. McHutchison, G. Mani Subramanian, Robert P. Myers, Michael Manns, Roger Chapman, Nezam H. Afdhal, Zachary Goodman, Bertus Eksteen, Christopher L. Bowlus for the GS-US-321-0102 Investigators

Εισαγωγή

Η Lysyl oxidase like-2 (LOXL2) διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ινογένεση και είναι αυξημένη στον ορό και το ήπαρ ασθενών με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (primary sclerosing cholangitis, PSC). Εκτιμήσαμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της simtuzumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της LOXL2, σε ασθενείς με PSC. Ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο οφειλόμενη σε PSC τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 να λάβουν εβδομαδιαίως υποδόριες ενέσεις simtuzumab 75 mg, simtuzumab 125 mg, ή εικονικού φαρμάκου για 96 εβδομάδες. Το πρωταρχικό τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή του ηπατικού περιεχομένου κολλαγόνου όπως εκτιμήθηκε με μορφομετρία μεταξύ της αρχικής εκτίμησης και εβδομάδος 96. Πρόσθετα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή στο κατά Ishak στάδιο ίνωσης και η συχνότητα σχετιζόμενων με την PSC κλινικών συμβάντων. Συνολικά, 234 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και ξεκίνησαν θεραπεία. Στην εβδομάδα 96, η μέση αλλαγή του ηπατικού περιεχομένου κολλαγόνου μεταξύ αρχικής εκτίμησης και εβδομάδας 96 ήταν -0.5% για τους ασθενείς που έλαβαν simtuzumab 75 mg ($P = 0.73$ έναντι εικονικού φαρμάκου), $+0.5\%$ για ασθενείς που έλαβαν simtuzumab 125 mg ($P = 0.33$ έναντι εικονικού φαρμάκου) και 0.0 σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, καμία δόση simtuzumab δεν οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις στο κατά Ishak στάδιο ίνωσης, στην πρόοδο σε κίρρωση ή στη συχνότητα κλινικών συμβάντων. Συνολικά, 80 (34%) ασθενείς είχαν πρόοδο ίνωσης και 47 (20%) βίωσαν PSC-σχετιζόμενα κλινικά συμβάντα. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο των βασικών παραγόντων, τα σχετιζόμενα με την PSC κλινικά συμβάντα ήταν συχνότερα σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (σχετικός κίνδυνος [HR], 2.03; 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 1.02-4.06; $P = 0.045$), αυξημένη αλκαλική

φωσφατάση (HR ανά 10 U/L, 1.01; 95% CI, 1.00-1.02; $P = 0.015$), και υψηλότερο score ενισχυμένης ηπατικής ίνωσης (HR ανά μονάδα, 1.26; 95% CI, 0.98-1.61; $P = 0.073$). Συνολικά, οι συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων και εργαστηριακών διαταραχών ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων. **Συμπέρασμα:** Η θεραπεία με τον αναστολέα της LOXL2 simtuzumab για 96 weeks δεν παρείχε κλινικό όφελος σε ασθενείς με PSC.

Σχόλιο Άρθρου

Η PSC είναι μια αγνώστου αιτιολογίας ηπατική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονη φλεγμονή των χοληφόρων η οποία οδηγεί σε ίνωση, χολόσταση, χολική κίρρωση και αυξημένο κίνδυνο χολαγγειοκαρκινώματος. Μέχρι σήμερα δεν έχουν εγκριθεί ειδικές θεραπείες για την PSC. Τα επεισόδια χολαγγειίτιδας αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά και παροχέτευση, ενώ το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), αν και βελτιώνει την ηπατική βιοχημεία δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με βελτίωση των κλινικών εκβάσεων.

Στα πλαίσια αναζήτησης ειδικών θεραπειών για την PSC, οι Muir et al. διερευνούν στην τυχαιοποιημένη, τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη τους την επίδραση του simtuzumab, ενός αναστολέα της LOXL2 στην ίνωση και την κλινική έκβαση των PSC ασθενών. Ο θεραπευτικός στόχος της αναστολής της LOXL2 φάνταζε ιδανικός, δεδομένης της σημασίας της οικογένειας αυτής ενζύμων στη σταθεροποίηση της εξωκυττάριας ουσίας, στη χημειοταξία, την κυτταρική αύξηση και κινητικότητα, και της αποδεδειγμένα αυξημένης δραστηριότητας της LOXL2 σε ηπατικές ινωτικές νόσους¹.

Ωστόσο στην παρούσα μελέτη, οι Muir et al. απέτυχαν να αναδείξουν όποια επίδραση του simtuzumab (χορηγούμενου σε δύο διαφορετικές δόσεις) στην εξέλιξη της ίνωσης ή στη συχνότητα σχετιζόμενων με την PSC κλινικών συμβάντων, κατά το διάστημα 96 εβδομάδων της μελέτης. Η αρνητική αυτή μελέτη, έρχεται μάλιστα να προστεθεί σε προηγούμενες αρνητικές μελέτες της αναστολής LOXL2 στη χρόνια ηπατίτιδα C, την NASH ή στην πνευμονική ίνωση²⁻⁴. Τα αρνητικά αυτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να οφείλονται σε μια σειρά παραμέτρων: σε φαρμακοκινητικά ζητήματα μη επίτευξης επαρκών συγκεντρώσεων του

αντισώματος στους ηπατικούς ιστούς προκειμένου να επιτευχθεί η αναστολή, σε ενδεχόμενη απουσία υψηλής συγγένειας του αντισώματος με την ανθρώπινη LOXL2 (εν αντιθέσει με τα πειραματικά ζωικά μοντέλα), στην εμπλοκή και άλλων μονοπατιών που προάγουν την ίνωση της PSC, πέραν εκείνου της LOXL2, που αντιρροπούν το όποιο αντινωτικό αποτέλεσμα της simtuzumab.

Από κει και πέρα η παρούσα μελέτη αναδεικνύει χρήσιμα στοιχεία σχετικά με τη φυσική ιστορία και τη προγνωστική σημασία μιας σειράς παραγόντων στην PSC, στοιχεία τα οποία είναι χρήσιμα τόσο στην κλινική πράξη όσο και στον σχεδιασμό των μελλοντικών μελετών στην PSC. Έτσι, αναδεικνύεται και στην παρούσα μελέτη η προβλεπτική αξία των επίπεδων της ALP (>324 U/l) καθώς και των τιμών της ελαστογραφίας (>8.7 kPa) στην εμφάνιση κλινικών συμβάντων σχετιζόμενων με τη νόσο, καθώς και η κεντρική σημασία των επαναλαμβανόμενων βιοψιών ήπατος στον σχεδιασμό υψηλής ποιότητας μελετών στην PSC.

Παρά επομένως τα αρνητικά αποτελέσματα σε σχέση με την simtuzumab, η παρούσα μελέτη συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση της φυσικής ιστορίας της PSC, στη χρησιμοποίηση εύκολα διαθέσιμων παραμέτρων ως προγνωστικών δεικτών στην κλινική πράξη, και στον άρτιο μελλοντικό σχεδιασμό των μελετών της PSC.

Link άρθρου: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30237>

Σχετική βιβλιογραφία

1. Vadasz Z, Kessler O, Akiri G, Gengrinovitch S, Kagan HM, Baruch Y, Izhak OB, et al. Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2. *J Hepatol* 2005;43:499-507.
2. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, Lawitz EJ, et al. Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018.
3. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, Lederer DJ, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:22-32.
4. Ikenaga N, Peng ZW, Vaid KA, Liu SB, Yoshida S, Sverdlov DY, Mikels-Vigdal A, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal. *Gut* 2017;66:1697-1708.

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας