

**Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.**

Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, Alkhoury N, Bansal MB, Baum S, Neuschwander-Tetri BA, Taub R, Moussa SE.

**Περίληψη:**

Εισαγωγή/ Σκοπός: Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα(NASH) χαρακτηρίζεται από ηπατική στεάτωση, φλεγμονή, ηπατοκυτταρική βλάβη και προοδευτική ηπατική ίνωση. Το Resmetirom (MGL-3196) αποτελεί έναν δραστικό από του στόματος, εκλεκτικό αγωνιστή του υποδοχέα β θυρεοειδικής ορμόνης, που σχεδιάστηκε με σκοπό τη βελτίωση της NASH μέσω αύξησης του μεταβολισμού του ηπατικού λίπους και μείωσης λιποτοξικότητας. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε ασθενείς με NASH.

Μέθοδοι: Η MGL-3196-05 ήταν μία διπλή τυφλή, placebo-controlled μελέτη που διεξήχθη σε 25 κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Ενήλικες με βιοψία διαγνωστική για NASH (στάδια ίνωσης 1-3) και ποσοστό ηπατικού λίπους τουλάχιστον 10% στην αρχική εκτίμηση με MRI-proton density fat fraction (MRI-PDFF) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μέσω ηλεκτρονικού συστήματος ώστε να λάβουν resmetirom 80 mg ή placebo, από του στόματος και μία φορά ημερησίως. Διαδοχικές μετρήσεις ηπατικού λίπους έγιναν κατά την 12<sup>η</sup> και 36<sup>η</sup> εβδομάδα και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεύτερη ηπατική βιοψία την 36<sup>η</sup> εβδομάδα. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η σχετική αλλαγή στη μέτρηση του ηπατικού λίπους στην MRI-PDFF τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα στους ασθενείς υπό resmetirom σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό placebo( MRI-PDFF ζητήθηκε στην έναρξη της μελέτης και τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα).

Αποτελέσματα: 348 ασθενείς εκτιμήθηκαν και τελικά 84 τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν resmetirom και 41 ώστε να λάβουν placebo σε 18 μέρη των Ηνωμένων Πολιτειών. 78 ασθενείς υπό resmetirom παρουσίασαν σχετική μείωση στο ηπατικό λίπος συγκριτικά με 38 ασθενείς σε placebo τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα (-32·9% resmetirom vs -10·4% placebo) και 36<sup>η</sup> εβδομάδα (-37·3% resmetirom [n=74] vs -8·5 placebo [n=34]). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και σχετικά ισοζυγισμένες στις δύο ομάδες ασθενών, εκτός από τη μεγαλύτερη επίπτωση παροδικής ήπιας διάρροιας και ναυτίας στους ασθενείς υπό resmetirom.

Συμπέρασμα: Η θεραπεία με resmetirom οδήγησε σε σημαντική μείωση του ηπατικού λίπους έπειτα από 12 και 36 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με NASH. Περαιτέρω μελέτες θα επιτρέψουν την ακριβέστερη εκτίμηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με τη δυνατότητα παράλληλης εκτίμησης απεικονιστικών και ιστολογικών αλλαγών, καθώς και μεταβολών στην ηπατική ακαμψία.

### **Σύνοψη:**

Σε ασθενείς με NASH η καθημερινή από του στόματος αγωγή με resmetirom φάνηκε να οδηγεί σε μείωση του ηπατικού λίπους, όπως αυτό μετρήθηκε με MRI PDFF. Παράλληλα, συνέβαλε σε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση των λιπιδίων του ορού συμβάλλοντας έτσι στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που συχνά συνοδεύει αυτήν την κατηγορία ασθενών. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των ηπατικών ενζύμων και βιοδεικτών που σχετίζονται με φλεγμονή και ίνωση (PRO-C3, cytokeratin-18) και αύξηση στην αντιπνεκτίνη, που συνήθως είναι μειωμένη σε ασθενείς με NASH και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το βαθμό ηπατικής ίνωσης.

Ως προς το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου, υπάρχουν διάφορες υποθέσεις όπως η αύξηση της μιτοχονδριακής β οξειδωσης , η αποκατάσταση της φυσιολογικής μιτοχονδριακής

λειτουργίας στο ήπαρ ασθενών με NASH όπως και η μείωση της απολιποπρωτεΐνης Β και λιποπρωτεΐνης α.

Το resmetirom ήταν καλά ανεκτό, με ήπιες μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες από το μονοπάτι των θυρεοειδικών ορμονών.

Συμπερασματικά, το resmetirom φαίνεται να επάγει γρήγορες και σημαντικές επιδράσεις με διάρκεια στο χρόνο σε εύκολα εκτιμήσιμους δείκτες όπως τα λιπίδια του ορού, τα ηπατικά ένζυμα και δείκτες ίνωσης καθιστώντας ακόμα ευκολότερη την παρακολούθηση ασθενών υπό αυτή την αγωγή. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την ανάγκη περαιτέρω μελέτης του φαρμάκου σε φάσης 3 μελέτη όπως αυτή έχει ξεκινήσει σε ασθενείς με NASH και στάδιο ίνωσης F2-F3.

**Link άρθρου:** [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32517-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32517-6/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London