

# A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis

Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al, for the 1404-0043 Trial Investigators\*

Published June 7, 2024 N Engl J Med 2024;391:311-319

DOI: 10.1056/NEJMoa2401755

## Abstract

### Background

Dual agonism of glucagon receptor and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor may be more effective than GLP-1 receptor agonism alone for treating metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH). The efficacy and safety of survodutide (a dual agonist of glucagon receptor and GLP-1 receptor) in persons with MASH and liver fibrosis are unclear.

### Methods

In this 48-week, phase 2 trial, we randomly assigned adults with biopsy-confirmed MASH and fibrosis stage F1 through F3 in a 1:1:1:1 ratio to receive once-weekly subcutaneous injections of survodutide at a dose of 2.4, 4.8, or 6.0 mg or placebo. The trial had two phases: a 24-week rapid-dose-escalation phase, followed by a 24-week maintenance phase. The primary end point was histologic improvement (reduction) in MASH with no worsening of fibrosis. Secondary end points included a decrease in liver fat content by at least 30% and biopsy-assessed improvement (reduction) in fibrosis by at least one stage.

### Results

A total of 293 randomly assigned participants received at least one dose of survodutide or placebo. Improvement in MASH with no worsening of fibrosis occurred in 47% of the participants in the survodutide 2.4-mg group, 62% of those in the 4.8-mg group, and 43% of those in the 6.0-mg group, as compared with 14% of those in the placebo group ( $P < 0.001$  for the quadratic dose–response curve as best-fitting model). A decrease in liver fat content by at least 30% occurred in 63% of the participants in the survodutide 2.4-mg group, 67% of those in the 4.8-mg group, 57% of those in the 6.0-mg group, and 14% of those in the placebo group; improvement in fibrosis by at least one stage occurred in 34%, 36%, 34%, and 22%, respectively. Adverse events that were more frequent with survodutide than with placebo included nausea (66% vs. 23%), diarrhea (49% vs. 23%), and vomiting (41% vs. 4%); serious adverse events occurred in 8% with survodutide and 7% with placebo.

### Conclusions

Survodutide was superior to placebo with respect to improvement in MASH without worsening of fibrosis, warranting further investigation in phase 3 trials. (Funded by Boehringer Ingelheim; 1404-0043 ClinicalTrials.gov number, [NCT04771273](#); EudraCT number, [2020-002723-11](#).)

## ΣΧΟΛΙΟ

Η σουρβοντουτίδη (survodutide) αποτελεί έναν υπό μελέτη διπλό αγωνιστή του υποδοχέα της γλυκαγόνης και του ομοιάζοντος στη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GC/GLP-1). Είναι γνωστή

από προηγηθείσες μελέτες η επίδραση της στην απώλεια βάρους και τη γλυκαιμική ρύθμιση. Η σχεδόν ταυτόχρονη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης φάσης 2 μελέτης με την αντίστοιχη φάσης 2 μελέτη της τιρζεπατίδης είναι ενδεικτική της μεγάλης κινητικότητας που υπάρχει εδώ και κάποια έτη στο θεραπευτικό πεδίο της MASLD. Στην παρούσα μελέτη διακρίνονται εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά στην ηπατική στεάτωση με έως και 67% των ασθενών να εμφανίζουν σχετική μείωση του ηπατικού κλάσματος λίπους κατά τουλάχιστον 30%. Αξιοσημείωτο εύρημα είναι τα παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στην ιστολογική εικόνα της στεατοηπατίτιδας με 43-62% των ασθενών να εμφανίζουν βελτίωσή της χωρίς ταυτόχρονη επιδείνωση της ίνωσης, αλλά και τα αρκετά καλά αποτελέσματα όσον αφορά στην ίδια την ίνωση με ένα τρίτο των ασθενών να εμφανίζουν υποχώρησή της. Παρότι τα αποτελέσματα είναι όντως ενθαρρυντικά, όπως και στην περίπτωση της τιρζεπατίδης, μεγαλύτερες μελέτες είναι απαραίτητες πριν αυτά τα φάρμακα αποτελέσουν στοχευμένη θεραπεία για τη MASH.

ΚΟΥΛΜΙΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΕΣΥ

Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΝΑ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ