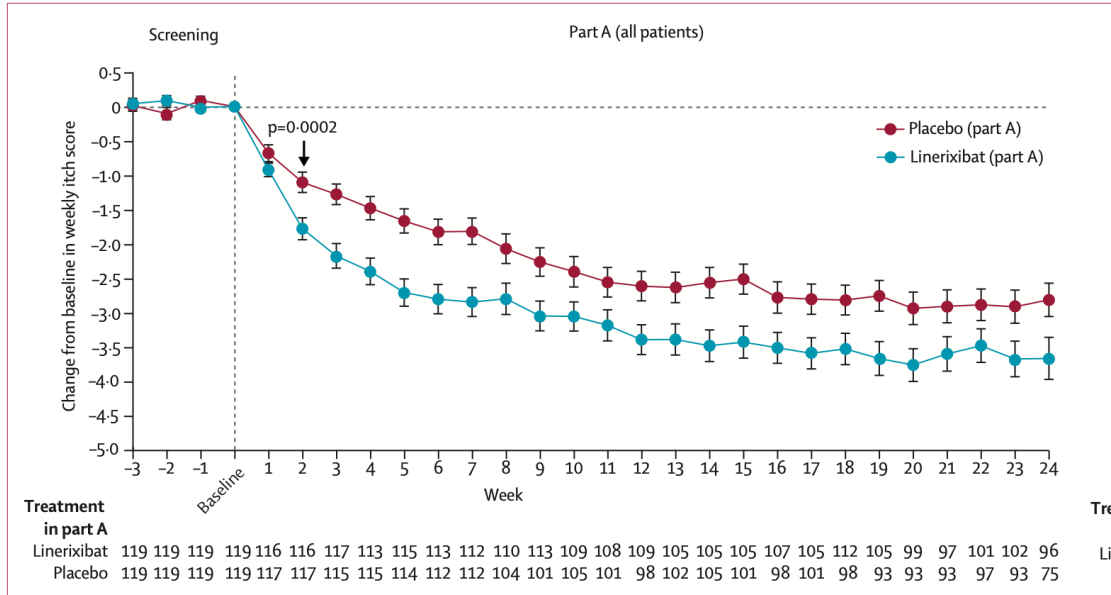


Linerixibat in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Abstract

Background: Cholestatic pruritus is common and undertreated in primary biliary cholangitis (PBC) and negatively affects patients' lives. We aimed to evaluate the safety and efficacy of linerixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, as a specific antipruritic therapy in patients with PBC.

Methods: We conducted a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Patients with PBC and moderate-to-severe pruritus (Worst Itch Numerical Rating Scale [WI-NRS] ≥ 4) were recruited at 115 centres in 19 countries. Patients were randomly assigned to receive either oral linerixibat 40 mg twice a day or a matching placebo through an interactive online response system, with pruritus severity (moderate or severe) and concomitant pruritus treatment (bile acid binding resins, other treatments, or none) as stratification factors. The primary endpoint was change in pruritus over 24 weeks assessed using the WI-NRS, ranging from 0 (no itching) to 10 (worst imaginable itching). Efficacy analyses included all randomly allocated patients; safety analyses included all randomly allocated patients who received one dose of study treatment or more. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT04950127.

Findings: From Dec 1, 2021, to May 13, 2024, a total of 238 patients were randomly assigned to receive either linerixibat (n=119) or placebo (n=119). One (<1%) of 119 patients randomly

allocated to receive placebo withdrew before receiving treatment. Patients receiving linerixibat experienced significant improvement in pruritus over 24 weeks compared with placebo (least-squares mean change from baseline -2.86 [95% CI -3.23 to -2.50] for linerixibat vs -2.15 [-2.51 to -1.78] for placebo; adjusted mean difference -0.72 [95% CI -1.15 to -0.28]; $p=0.0013$). Gastrointestinal adverse events were more frequent in patients treated with linerixibat than with placebo (72 [61%] of 119 vs 21 [18%] of 118 had diarrhoea; 22 [18%] vs four [3%] had abdominal pain). Treatment discontinuations due to gastrointestinal adverse events occurred in eight (7%) of 119 patients in the linerixibat group (of which five were due to diarrhoea) and one (<1%) of 118 in the placebo group. Serious adverse events were reported in 14 (12%) of 119 patients receiving linerixibat and four (3%) of 118 receiving placebo. No deaths were reported during the study.

Interpretation: Linerixibat significantly improved pruritus versus placebo, supporting its potential to address a major symptom of PBC. An expected increase in diarrhea in linerixibat-treated patients was observed.

Σχόλιο :

Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (55%-89%) με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) αναφέρουν ως σύμπτωμα τον κνησμό κατά τη διάρκεια της νόσου, ενώ ένα ποσοστό 25%-53% αναφέρουν την ύπαρξη μέτριου προς σοβαρού κνησμό. Ο κνησμός είναι ένα σύμπτωμα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών και στις κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχει προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος. Ωστόσο, η αντιμετώπιση του κνησμού στην ΠΧΧ παραμένει μία θεραπευτική πρόκληση και γι αυτό αναδύονται νέες θεραπείες αξιοποιώντας την εμπειρία από γενετικά νοσήματα με χολοστατικό κνησμό όπως για παράδειγμα το σ. Alagille.

Η GLISTEN αφορά σε τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή-τυφλή φάσης III μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος είτε linerixibat 40 mg δύο φορές την ημέρα ή placebo για 24 εβδομάδες (με επέκταση έως τις 32 εβδομάδες) . Το φάρμακο είναι ένας εκλεκτικός ελάχιστα απορροφούμενος αναστολέας των ειλεϊκών μεταφορέων των χολικών οξέων (iBAT), που δρα διακόπτοντας τον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών οξέων και αυξάνοντας την απέκκριση τους με τα κόπρανα.

Στο χρονικό διάστημα 1/12/2021-13/5/2024 συνολικά 238 ασθενείς έλαβαν είτε placebo (n=119) είτε linerixibat (n=119), ενώ δεν θα έπρεπε να είχαν εκτεθεί σε άλλο iBAT ή σε ομπετιχολικό οξύ. Από την 2^η εβδομάδα αγωγής, η ομάδα του linerixibat εμφάνισε σημαντική μείωση του κνησμού (-2.86 συγκριτικά με -2.15) και σημαντική βελτίωση του συμπτώματος κνησμού κατά τον ύπνο (-2.77 συγκριτικά με -2.24) ευρήματα που διατηρήθηκαν και πέραν της 24^{ης} εβδομάδας. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στην ομάδα του φαρμάκου, χωρίς να σημειώνεται θάνατος ή περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα καταγράφηκε σε υψηλό ποσοστό διάρροιας (61%) και κοιλιακού άλγους (18%), συμπτώματα που διατηρήθηκαν ως και την 24 εβδομάδα του φαρμάκου. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν στο 12% των ασθενών υπό linerixibat, ενώ οι αιτίες διακοπής του φαρμάκου αφορούσαν σε διάρροια, κοιλιακό άλγος, αύξηση AST / ALT.

Η μελέτη GLISTEN αποτελεί την πιο μεγάλη παρεμβατική μελέτη με φάρμακο για τον έλεγχο του κνησμού. Ενδιαφέροντα στοιχεία της μελέτης είναι επίσης τα εξής, ότι συμμετείχαν ασθενείς με ποικίλη βιοχημική δραστηριότητα (ALP <1.67 xULN, 52%, ALP ≥1.67 x ULN, 48%) και με μέτριο – σοβαρό κνησμό που είχαν ήδη εκτεθεί σε κάποια φαρμακευτική αγωγή βάσει οδηγιών χωρίς

θεραπευτικό αποτέλεσμα και με το limerixibat βελτιώθηκαν. Η εκτίμηση της μακροχρόνιας ασφάλειας γίνεται με την LLSAT extension study (NCT04167358) που είναι σε εξέλιξη.

Βασιλική Λυγούρα

Παθολόγος

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπανίων Ηπατολογικών Νοσημάτων (ERN-Rare Liver),

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα