

Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis

Abstract

Background

Primary biliary cholangitis is a rare, chronic cholestatic liver disease characterized by the destruction of interlobular bile ducts, leading to cholestasis and liver fibrosis. Whether Elafibranor, an oral, dual peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and δ agonist, may have benefit as a treatment for primary biliary cholangitis is unknown.

Methods

In this multinational, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned (in a 2:1 ratio) patients with primary biliary cholangitis who had had an inadequate response to or unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid to receive once-daily elafibranor, at a dose of 80 mg, or placebo. The primary end point was a biochemical response (defined as an alkaline phosphatase level of <1.67 times the upper limit of the normal range, with a reduction of $\geq 15\%$ from baseline, and normal total bilirubin levels) at week 52. Key secondary end points were normalization of the alkaline phosphatase level at week 52 and a change in pruritus intensity from baseline through week 52 and through week 24, as measured on the Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS; scores range from 0 [no itch] to 10 [worst itch imaginable]).

Results

A total of 161 patients underwent randomization. A biochemical response (the primary end point) was observed in 51% of the patients (55 of 108) who received elafibranor and in 4% (2 of 53) who received placebo, for a difference of 47 percentage points (95% confidence interval [CI], 32 to 57; $P < 0.001$). The alkaline phosphatase level normalized in 15% of the patients in the elafibranor group and in none of the patients in the placebo group at week 52 (difference, 15 percentage points; 95% CI, 6 to 23; $P = 0.002$). Among patients who had moderate-to-severe pruritus (44 patients in the elafibranor group and 22 in the placebo group), the least-squares mean change from baseline through week 52 on the WI-NRS did not differ significantly between the groups (-1.93 vs. -1.15 ; difference, -0.78 ; 95% CI, -1.99 to 0.42 ; $P = 0.20$). Adverse events that occurred more frequently with elafibranor than with placebo included abdominal pain, diarrhea, nausea, and vomiting.

Conclusions

Treatment with elafibranor resulted in significantly greater improvements in relevant biochemical indicators of cholestasis than placebo. (Funded by GENFIT and Ipsen; ELATIVE ClinicalTrials.gov number, NCT04526665.)

Σχόλιο :

Στο NEJM δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III σε 161 ασθενείς με Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην αγωγή με UDCA [κριτήριο ένταξης ήταν η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) $> 1.67 \text{ULN}$] ή εμφάνισαν δυσανεξία σε αυτό και τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν Elafibranor 80mg ή placebo. Το Elafibranor είναι ένα υπό μελέτη φάρμακο από του στόματος το οποίο συνδέεται με τις ισομορφές α και δ των πυρηνικών υποδοχέων PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) στο ήπαρ. Η σύνδεση αυτή προκαλεί την ενεργοποίηση των PPAR οι οποίοι στη συνέχεια ρυθμίζουν τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων σχετικών με τη σύνθεση των λιπιδίων και των χολικών οξέων. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι ενθαρρυντικά. Φάνηκε ότι συνολικά το 51% των ασθενών υπό Elafibranor στις 52 εβδομάδες είχε ανταπόκριση (ALP $< 1.67 \text{ULN}$ + μείωση $\geq 15\%$ από την αρχική + ολική χολερυθρίνη $< \text{ULN}$) στην αγωγή συγκριτικά με το 4% των ασθενών υπό placebo. Η πλήρης ομαλοποίηση των τιμών της ALP παρατηρήθηκε στο 15% των ασθενών, που ελάμβαναν Elafibranor στις 52 εβδομάδες αγωγής και σε κανέναν ασθενή στο placebo group.

Παρατηρήθηκε επίσης, ότι οι τιμές χοληστερόλης, LDL, VLDL και τριγλυκεριδίων ήταν χαμηλότερες συγκριτικά με όσους έλαβαν placebo. Σχετικά με τον κνησμό, δεν

διαπιστώθηκε διαφορά ως προς το score NRS μεταξύ των ασθενών, που ήδη εμφάνιζαν μέτριο προς σοβαρό κνησμό. Ωστόσο, στα επιμέρους ερωτηματολόγια PBC-40 και 5-D Itch, διαπιστώθηκε μείωση του συμπτώματος του κνησμού στην ομάδα του Elafibranor σε ασθενείς με ήπιο κνησμό.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές πιο συχνά αφορούσαν στην ομάδα, που έλαβε Elafibranor. Οι γαστρεντερικές διαταραχές θεωρήθηκαν γενικά ήπιες και περιελάμβαναν επιγαστραλγία, διάρροια, ναυτία και έμετο (εμφανίστηκαν στο 10% των ασθενών). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα του φαρμάκου θεωρήθηκαν η αύξηση της CPK ως >5ULN (εμφανίστηκε σε τέσσερις ασθενείς), η σοβαρή τρανσαμινασαιμία (>3 φορές την baseline τιμή) (εμφανίστηκε σε έναν ασθενή) και η οξεία νεφρική βλάβη (εμφανίστηκε σε 3 ασθενείς). Η ομάδα ασθενών, που δεν αντιπροσωπεύεται στη μελέτη είναι εκείνοι με προχωρημένη νόσο (ολική χολερυθρίνη >ULN & αλβουμίνη <LLN) και εκείνοι με πυλαία υπέρταση και επιπλοκές της κίρρωσης.

Οι κατευθυντήριες γραμμές αντιμετώπισης της ΠΧΧ συστήνουν τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην αγωγή με UDCA μετά από 12 μήνες αγωγής και την έναρξη δεύτερης γραμμής θεραπεία με ομπετιχολικό οξύ σε όσους δεν ανταποκρίνονται (EASL 2017, AASLD 2018). Βέβαια, περίπου το 50% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στο ομπετιχολικό οξύ, ενώ δεν θα πρέπει να ξεχνάμε τις παρενέργειές του, όπως ο έντονος κνησμός και η αύξηση των λιπιδίων (ειδικά της LDL). Οι φιμπράτες χρησιμοποιούνται πλέον ως off label θεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη χορήγησή τους. Επομένως, είναι σημαντική η δυνατότητα που δίνεται μέσω των κλινικών μελετών να αναζητούνται νεότερες πιθανές θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες, ειδικά όταν τα νεότερα δεδομένα συσχετίζουν τη βέλτιστη επιβίωση με την πλήρη ομαλοποίηση της ALP (Murillo Perez et al, Am J Gastroenterol 2020).

Βασιλική Λυγούρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνομosύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

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

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα