

A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis

Abstract

Background:

Effective treatments for patients with primary biliary cholangitis are limited. Seladelpar, a peroxisome proliferator–activated receptor delta agonist, has potential benefits.

Methods:

In this phase 3, 12-month, double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned (in a 2:1 ratio) patients who had had an inadequate response to or who had a history of unacceptable side effects with ursodeoxycholic acid to receive oral seladelpar at a dose of 10 mg daily or placebo. The primary end point was a biochemical response, which was defined as an alkaline phosphatase level less than 1.67 times the upper limit of the normal range, with a decrease of 15% or more from baseline, and a normal total bilirubin level at month 12. Key secondary end points were normalization of the alkaline phosphatase level at month 12 and a change in the score on the pruritus numerical rating scale (range, 0 [no itch] to 10 [worst itch imaginable]) from baseline to month 6 among patients with a baseline score of at least 4 (indicating moderate-to-severe pruritus).

Results:

Of the 193 patients who underwent randomization and treatment, 93.8% received ursodeoxycholic acid as standard-of-care background therapy. A greater percentage of the patients in the seladelpar group than in the placebo group had a biochemical response (61.7% vs. 20.0%; difference, 41.7 percentage points; 95% confidence interval [CI], 27.7 to 53.4, $P<0.001$). Normalization of the alkaline phosphatase level also occurred in a greater percentage of patients who received seladelpar than of those who received placebo (25.0% vs. 0%; difference, 25.0 percentage points; 95% CI, 18.3 to 33.2, $P<0.001$). Seladelpar resulted in a greater reduction in the score on the pruritus numerical rating scale than placebo (least-squares mean change from baseline, -3.2 vs. -1.7 ; least-squares mean difference, -1.5 ; 95% CI, -2.5 to -0.5 , $P=0.005$). Adverse events were reported in 86.7% of the patients in the seladelpar group and in 84.6% in the placebo group, and serious adverse events in 7.0% and 6.2%, respectively.

Conclusions:

In this trial involving patients with primary biliary cholangitis, the percentage of patients who had a biochemical response and alkaline phosphatase normalization was significantly greater with seladelpar than with placebo. Seladelpar also significantly reduced pruritus among patients who had moderate-to-severe pruritus at baseline. The incidence and severity of adverse events were similar in the two groups. (Funded by CymaBay Therapeutics; RESPONSE ClinicalTrials.gov number, NCT04620733; EudraCT number, 2020-004348-27.)

Σχόλιο :

Υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τις θεραπευτικές δυνατότητες στην Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) μετά το ομπετιχολικό οξύ, που έχει εγκριθεί ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με δυσανεξία ή μη-ανταπόκριση στην αγωγή με UDCA. Την πρόσφατη δημοσίευση στο NEJM της μελέτης φάσης III του Elafibranor 80mg έναντι placebo, ακολούθησε στο ίδιο περιοδικό η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης φάσης III σε 193 ασθενείς με ΠΧΧ, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην αγωγή με UDCA [κριτήριο ένταξης ήταν η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) > 1.67 ULN] ή εμφάνισαν δυσανεξία, που έλαβαν Seladelpar 10mg (n=128) ή placebo (n=65). Το Seladelpar είναι ένα υπό μελέτη φάρμακο από του στόματος, το οποίο συνδέεται εκλεκτικά με την ισομορφή δ των πυρηνικών υποδοχέων PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors). Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται από παράγοντες, που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υποοξεισωμάτων. Οι πυρηνικοί υποδοχείς PPAR-δ εκφράζονται σε πολλούς ιστούς του ανθρώπινου σώματος, αλλά ειδικά για το ήπαρ η έκφρασή τους σε ηπατοκύτταρα, χολαγγειοκύτταρα, κύτταρα Kupffer και αστεροειδή κύτταρα είναι σημαντική. Η σύνδεση του φαρμάκου προκαλεί την ενεργοποίηση των PPAR-δ οι οποίοι στη συνέχεια ρυθμίζουν τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων σχετικών με τη σύνθεση των λιπιδίων και των χολικών οξέων.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενθαρρυντικά, όπως και της προσφάτως δημοσιευμένης μελέτης φάσης III, του Elafibranor 80mg έναντι placebo. Συγκεκριμένα, το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ALP < 1.67 ULN, με συνοδό μείωση της ALP $> 15\%$ από την αρχική και τιμή χολερυθρίνης φυσιολογική στους 12 μήνες αγωγής) επιτεύχθηκε πιο συχνά στην ομάδα, που έλαβε Seladelpar,

συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο, δηλαδή 61.7% και 20.0% αντίστοιχα ($P < 0.001$). Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο (δηλαδή η ομαλοποίηση των τιμών αλκαλικής φωσφατάσης στους 12 μήνες αγωγής) ήταν εφικτή στο 25.0% των ασθενών, που έλαβαν το φάρμακο, συγκριτικά με κανένα ασθενή της ομάδας placebo ($P < 0.001$). Η βελτίωση του κνησμού στους 6 μήνες αγωγής σε ασθενείς που προσήλθαν με μέτριο προς σοβαρό κνησμό ήταν -3.2 για όσους έλαβαν Seladelpar 10mg συγκριτικά με μείωση -1.7 στους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου ($P = 0.005$), εύρημα το οποίο σχετίζεται με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Δεν διαπιστώθηκε μεταβολή στους 12 μήνες αγωγής ως προς την ίνωση (εκτίμηση μέσω ελαστογραφίας ή μέσω αιματολογικών δεικτών ίνωσης). Δεν διαπιστώθηκε μεταβολή στους 12 μήνες αγωγής ως προς τις τιμές χολερυθρίνης μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, η επίπτωση και η σοβαρότητα αυτών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, δηλαδή 86.7% εμφάνιση στην ομάδα του φαρμάκου έναντι 84.6% στην ομάδα του placebo και οι κύριες αιτίες ήταν Covid-19 λοίμωξη, κοιλιακό άλγος, ναυτία και μετεωρισμός. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν σε ποσοστό 7.0% στην ομάδα του φαρμάκου έναντι 6.2%, στην ομάδα του placebo. Οι ασθενείς, που ανέφεραν μυαλγίες, ήταν 7.7% στην ομάδα του placebo και 6.3% στην ομάδα του φαρμάκου χωρίς να αυτό να οδηγήσει σε διακοπή του φαρμάκου. Δεν διαπιστώθηκε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η τρανσαμινασαιμία ($5 \times \text{ULN}$), που παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή της ομάδας του Seladelpar, συσχετίστηκε με τη χορήγηση αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού.

Επομένως, σε συνέχεια των αποτελεσμάτων της μελέτης ENHANCE (εικονικό φάρμακο – seladelpar 5mg – seladelpar 10mg για τρεις μήνες, *Hirschfeld Hepatology 2023*) και στην παρούσα μελέτη φάνηκε η βελτίωση τόσο των βιοχημικών δεικτών ανταπόκρισης, αλλά και της ποιότητας ζωής με βελτίωση του κνησμού.

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) με τις φιμπράτες να χρησιμοποιούνται πλέον ως off label θεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ένα ποσοστό ασθενών (~40% - 50%) θα συνεχίσει να μην ανταποκρίνεται στη δεύτερη γραμμής θεραπεία, επομένως είναι σημαντική η δυνατότητα περαιτέρω θεραπευτικής παρέμβασης σε αυτούς. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα μας κατευθύνουν στην αναζήτηση νέων θεραπειών με στόχο την πλήρη ομαλοποίηση της ALP ακόμα και στους 6 μήνες αγωγής, καθώς φαίνεται να συσχετίζεται με τη βέλτιστη επιβίωση των ασθενών (Murillo Perez et al, *Am J Gastroenterol 2020*). Τέλος, παρά τη συνεχή πρόοδο συνεχίζουμε να έχουμε περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (αλβουμίνη $< \text{LLN}$ και ολική χολερυθρίνη $> \text{ULN}$) ή μη-αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος, που αποτελούν μία ομάδα ασθενών με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών.

Βασιλική Λυγούρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνομοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

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

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα