



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı: 227

Hazırlayan: Gupse Adalı

Glukagon/glukagon benzeri peptid-1 reseptör dual agonisti olan survodutide'in sirozdaki etkinliği, tolerabilitesi ve farmakokinetiği

Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of survodutide, a glucagon/glucagon-like peptide-1 receptor dual agonist, in cirrhosis

Lawitz EJ, Fraessdorf M, Neff GW, Schattenberg JM, Noureddin M, Alkhouri N, Schmid B, Andrews CP, Takács I, Hussain SA, Fenske WK, Gane EJ, Hosseini-Tabatabaei A, Sanyal AJ, Mazo DF, Younes R; NCT05296733 Investigators.

J Hepatol.

June 8, 2024.

doi:10.1016/j.jhep.2024.06.003

Giriş ve Amaç: Survodutide, metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) tedavisi için geliştirilmekte olan bir glukagon/glukagon benzeri peptid-1 reseptör ikili agonistidir. Sirozlu kişilerde survodutide'in farmakokinetik ve güvenlik profilini araştırılmıştır.

Yöntemler: Bu çok uluslu, randomize olmayan, açık etiketli, faz I klinik çalışma başlangıçta Child-Pugh A, B veya C sirozu olan kişilerde ve yaş, cinsiyet ve kilo açısından eşleştirilmiş fazla kilolu/obezitesi olan veya olmayan sağlıklı bireylerde subkutan 0.3 mg survodutide dozunu değerlendirmiştir; birincil sonlanım noktaları 0'dan sonsuza kadar plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan ($AUC_{0-\infty}$) ve maksimal plazma konsantrasyonudur (C_{max}). Daha sonra, sirozu olan veya olmayan (Child-Pugh A veya B) fazla kilolu/obez kişiler, 24 hafta boyunca 0.3 mg'dan 6.0 mg'a yükseltile ve ardından 4 hafta boyunca sürdürülen haftada bir subkutan dozlar almıştır; birincil sonlanım noktası, MASH/siroz ile ilgili sonlanım noktalarının araştırıldığı, ilaçla ilişkili tedaviden kaynaklanan advers olaylardır.

Sonuçlar: Tek doz kohortlarında ($n = 41$), ortalama $AUC_{0-\infty}$ ve C_{max} , sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sirozlularda benzerdi (90% CIs for adjusted geometric mean ratios spanned 1). Tek dozdan sonra sağlıklı bireylerin %25.0'ında ve sirozlu bireylerin \leq %25.0'ında ve 28 hafta boyunca çoklu doz kohortlarının ($n = 41$) sırasıyla %82.4 ve %87.5'inde ilaçla ilişkili advers olaylar meydana gelmiştir. Karaciğer yağ içeriği, karaciğer sertliği, karaciğer hacmi, vücut ağırlığı ve diğer hepatik ve metabolik hastalık belirteçleri 28 haftalık survodutide tedavisinden sonra genel olarak azalmıştır.

Sonuçlar: Survodutide, kompanse veya dekompanse sirozu olan kişilerde genellikle tolere edilebilir, farmakokinetikle ilişkili doz ayarlaması gerektirmez ve karaciğerle ilişkili non-invaziv testleri iyileştirebilir ve MASH ile ilişkili siroz için araştırılmasını destekler.

Cirrhosis did not affect the pharmacokinetics or tolerability of survodutide, a glucagon/GLP-1 receptor dual agonist-which was associated with reduced liver fat and markers of fibrosis

Multinational phase I trial



Single SC 0.3 mg dose



• Cohort 1: Healthy participants matched to cohorts 2-4 (n = 16)



• Cohort 2: Child-Pugh Class A (n = 8)

• Cohort 3: Child-Pugh Class B (n = 8)

• Cohort 4: Child-Pugh Class C (n = 9)

Primary endpoints: $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}



Open-label, QW SC dose-escalation 0.3 mg to 6.0 mg x 24 weeks then maintained for 4 weeks

• Cohort 1: Participants with overweight /obesity without cirrhosis/hepatic impairment (n = 17)

• Cohort 2: Participants with overweight /obesity Child-Pugh Class A (n = 16)

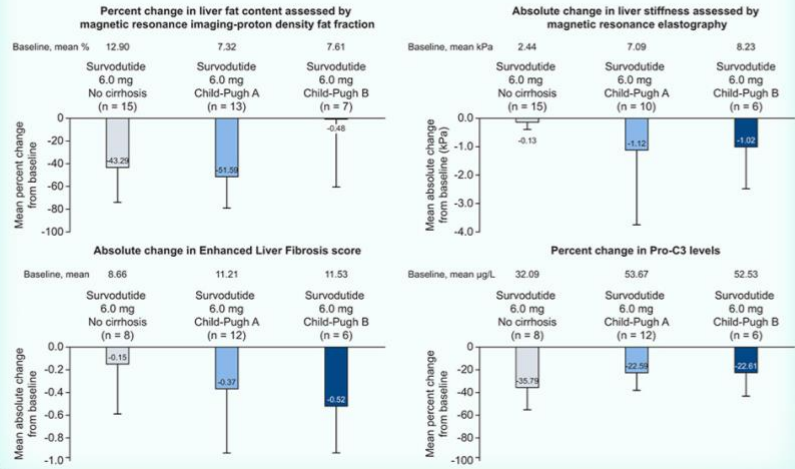
• Cohort 3: Participants with overweight /obesity Child-Pugh Class B (n = 8)

Primary endpoint: **Drug-related TEAEs**

Exploratory endpoints: **NITs**

Key findings

- Survodutide had similar PK in healthy participants & those with cirrhosis
- Generally tolerable; gastrointestinal TEAEs the most common
- Decreased liver fat content, liver stiffness, and fibrosis biomarkers



$AUC_{0-\infty}$, area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity; C_{max} , maximal plasma concentration; GLP, glucagon-like peptide; NITs, non-invasive tests; PK, pharmacokinetics; QW, once weekly; SC, subcutaneous; TEAEs, treatment-emergent adverse events

Grafik abstract

Bu bülten Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bilimsel gelişime katkı amacı ile hazırlanmakta ve yayınlanmaktadır.

Makalelerin içeriklerinin tıbbi ve hukuki sorumluluğu ilgili yazar ve yayınevlerine aittir.

Paylaşılması istenen güncel makalelerin, formata uygun bir şekilde dernek e-posta adresine (tasl@tasl.org.tr) yollanması gerekmektedir.

TKAD adına sahibi: Zeki Karasu (Başkan)

Bülten editörü: Gupse Adalı