

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Resmetirom (MGL-3196) per il trattamento della steato-epatite non alcolica

Premessa

La steato-epatite non alcolica (NASH) è la forma attiva, progressiva di steatosi epatica non alcolica (NAFLD), definita come presenza $\geq 5\%$ di steatosi epatica con infiammazione e lesione degli epatociti, con o senza fibrosi. La NAFLD e la NASH sono entrambe associate a un gruppo di comorbidità che includono sindrome metabolica, obesità, diabete di tipo 2, ipertensione, dislipidemia e ipotiroidismo.

Come per altre condizioni metaboliche, la NASH è associata ad aumentato rischio cardio-vascolare, inclusa la morte, ma i pazienti con NASH e fibrosi più avanzata vanno incontro anche ad aumento della morbidità e mortalità da progressione della malattia epatica, fino a cirrosi e carcinoma epato-cellulare.

Non esiste una terapia approvata per la NASH, e la sua prevalenza è aumentata con l'aumentare globale della prevalenza dell'obesità. Come per altre malattie metaboliche, le modifiche dello stile di vita sono efficaci ma difficili da realizzare e mantenere. In piccoli studi clinici sono stati ottenuti miglioramenti istologici con pioglitazone (che agisce sull'insulino-resistenza), vitamina E (come anti-ossidante), acido obeticolico (analogo dell'acido biliare che attiva i recettori X-farnesoidi) ed elafibranor (agonista PPAR alfa e delta). Poiché la biopsia epatica è una tecnica invasiva con associata morbidità, sarebbe molto utile disporre di un test non invasivo che possa prevedere i risultati dei trattamenti contro la NASH, evitando biopsie epatiche seriate.

Il recettore β dell'ormone tiroideo (THR- β) è altamente espresso negli epatociti ed è responsabile della regolazione delle vie metaboliche epatiche, frequentemente alterate negli animali con NAFLD e NASH. Vari studi hanno dimostrato che il THR- β ha un ruolo importante nella riduzione di trigliceridi e colesterolo, migliora la sensibilità all'insulina, promuove la rigenerazione del fegato e la riduzione dell'apoptosi. La NASH potrebbe rappresentare, almeno in parte, una condizione di ridotti livelli ormonali tiroidei a livello epatico (ipotiroidismo epatico). A sostegno di questa ipotesi, la prevalenza di ipotiroidismo clinico e subclinico è maggiore nei pazienti con NAFLD o NASH rispetto ai controlli.

Il Resmetirom (MGL-3196) è un agonista del recettore THR- β (28 volte più selettivo di T3 sui THR- β rispetto ai THR-alfa), che agisce sui recettori epatici, attivo per via orale, altamente legato alle proteine ($> 99\%$), con assorbimento specifico nel fegato e scarsa penetrazione nei tessuti non epatici.

Nella NASH la selettività per il THR- β potrebbe fornire i benefici metabolici dell'ormone tiroideo mediati dal fegato, evitando le azioni sistemiche indesiderate dell'eccesso di ormone tiroideo sul cuore e sull'osso, in gran parte mediate da THR-alfa. Il Resmetirom è stato progettato per migliorare la NASH aumentando il metabolismo dei grassi epatici e riducendo la lipo-tossicità.

Lo studio MGL-3196-05

Si tratta di uno studio di 36 settimane **randomizzato, in doppio cieco**, controllato con *placebo* in 25 centri negli Stati Uniti.

Criteri di inclusione: pazienti adulti con NASH confermata dalla biopsia (stadi della fibrosi 1-3) e frazione di grasso epatico di almeno il 10% al basale (valutato da MRI-PDFF, tecnica RM che valuta la frazione grassa in densità protonica).

Protocollo: 125 pazienti sono stati assegnati in modo casuale 1:2 da un sistema computerizzato a *placebo* o Resmetirom 80 mg per via orale una volta al giorno. Sono state ottenute misurazioni di grasso epatico alle settimane 12° e 36° ed è stata eseguita una seconda biopsia epatica alla 36° settimana.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

End-point primario: variazione relativa del grasso epatico valutato dalla MRI-PDFF alla 12° settimana rispetto al *placebo*.

Risultati:

- 12° settimana: Resmetirom -32.9% vs *placebo* -10.4% (IC 95% differenza da -32.9 a -12.2 , $p < 0.0001$);
- 36° settimana: Resmetirom -37.3% vs *placebo* -8.5% (IC 95% differenza da -42.0 a -15.7 , $p < 0.0001$).

Eventi avversi: per lo più lievi o moderati e bilanciati tra i gruppi, ad eccezione di una maggiore incidenza di diarrea lieve transitoria e nausea con Resmetirom.

Conclusioni

In pazienti con fibrosi NASH documentata, dosi giornaliere orali di Resmetirom rispetto al *placebo* hanno determinato, dopo 12 e 36 settimane, una **riduzione statisticamente significativa del grasso epatico** misurato con MRI-PDFF. Il miglioramento della fibrosi non è stato evidente, probabilmente a causa della breve durata della terapia.

In modo simile a quanto osservato in volontari sani e in pazienti con dislipidemia, il trattamento con Resmetirom ha provocato riduzioni statisticamente e clinicamente significative di lipidi aterogenici, LDL, apo B, trigliceridi, apo CIII e Lp(a). Sono stati ridotti anche gli enzimi epatici e i bio-marcatori associati a infiammazione e fibrosi.

Ulteriori studi consentiranno di valutare sicurezza ed efficacia di Resmetirom in un numero maggiore di pazienti con NASH, con la possibilità di documentare le associazioni tra effetti istologici e cambiamenti nei marcatori e nelle immagini non invasive.

Bibliografia

1. Harrison SA, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet [2019, 394: 2012-24](#).