



Efficacy and Safety of Lenabasum, a Cannabinoid Type 2 Receptor Agonist, in a Phase 3 Randomized Trial in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis

Robert Spiera MD ✉, Masataka Kuwana MD, PhD, Dinesh Khanna MD, MSc, Laura Hummers MD, Tracy M. Frech MD, Wendy Stevens MD, Marco Matucci-Cerinic MD, PhD, Suzanne Kafaja MD, Oliver Distler, Jae-Bum Jun MD, Yair Levy MD, Piotr Leszczynski MD, Jessica Gordon MD, Virginia Steen MD, Eun Bong Lee MD, Tomasz Jankowski MD, Irena Litinsky MD, Lorina Chung MD, Vivien Hsu MD, Maureen Mayes MD, Nora Sandorfi MD, Robert W. Simms MD, Stephanie Finzel MD, Jeska de Vries-Bouwstra MD, Scott Constantine BS, Nancy Dgetluck BS, Quinn Dinh MD, Bradley J. Bloom MD, Daniel E Furst, Barbara White MD, Christopher P. Denton FRCP, on behalf of the RESOLVE-1 Study Group

Υπόβαθρο – Σκοπός

- Το lenabasum, ένας αγωνιστής των τύπου 2 υποδοχέων των κανναβινοειδών χωρίς ανοσοκατασταλτική δράση, μειώνει τη δραστικότητα διαμεσολαβητών φλεγμονής και ίνωσης και είχε δείξει αποτελεσματικότητα σε μελέτη φάσης 2 στη διάχυτη συστηματική σκληροδερμία
- Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του lenabasum σε ασθενείς με διάχυτη συστηματική σκληροδερμία σε μελέτη φάσης 3

Μέθοδοι

- Πολυεθνική, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή μελέτη φάσης 3
- Ασθενείς με διάχυτη συστηματική σκληροδερμία τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 να λάβουν lenabasum 20 mg, lenabasum 5 mg ή placebo, όλα δις ημερησίως, επιπρόσθετα στη συνήθη ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Το 1ο γενές τελικό σημείο ήταν η επίτευξη του δείκτη ACR-CRISS (American College of Rheumatology Composite Response Index in Systemic Sclerosis), ο οποίος αποτελείται από τη σύνθεση 5 συνιστωσών: modified Rodnan Skin score (mRSS), Health Assessment Questionnaire Index (HAQ-DI), Forced Vital Capacity (% προβελεπόμενης) και η σφαιρική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού, την εβδομάδα 52

Αποτελέσματα

- Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 365 ασθενείς με διάχυτη συστηματική σκληροδερμία
- Το 1ο γενές τελικό σημείο (ACR-CRISS την εβδομάδα 52) για τη δόση lenabasum 20 mg BID έναντι placebo, δεν επιτεύχθηκε: σκορ ACR-CRISS 0.888 έναντι 0.887, $P = 0.4972$ (mixed models repeated measures, MMRM)
- Η αλλαγή στο mRSS την εβδομάδα 52 ήταν -6.7 έναντι -8.1 πόντους για το lenabasum 20 mg BID και το placebo, αντίστοιχα, $P = 0.1183$ (MMRM)
- Προκαθορισμένες αναλύσεις έδειξαν υψηλότερα ACR-CRISS σκορ, μεγαλύτερη βελτίωση στο mRSS, και λιγότερη έκπτωση στην βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) στους ασθενείς που λάμβαναν mycophenolate και αυτούς που λάμβαναν ανοσοκαταστολή για διάρκεια ≤ 1 έτος
- Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι ή περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το lenabasum σε σύγκριση με το placebo

Συμπεράσματα

- Δεν αποδείχθηκε όφελος του lenabasum στη διάχυτη συστηματική σκληροδερμία
- Η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε ανοσοκατασταλτική θεραπεία και ειδικά η θεραπεία με MMF συσχετίστηκε με καλύτερες εκβάσεις
- Τα παραπάνω υποστηρίζουν τη χορήγηση ανοσοκαταστολή στη σκληροδερμία και αποτελούν πρόκληση για τον σχεδιασμό κλινικών μελετών για καινούρια φάρμακα

Spiera R, et al. Arthritis Rheumatol 2023 April 26
doi: [10.1002/art.42510](https://doi.org/10.1002/art.42510) (ελεύθερη πρόσβαση)