

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-378/V1/07072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de seladelpar (Lyvdelzi®) en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC

Fecha de publicación: 07 de julio de 2025

Índice

Introducción	1
Seladelpar (Lyvdelzi ®) (24)	3
Farmacología (24)	3
Eficacia (26)	3
Estudio pivotal CB8025-32048 (RESPONSE) (27,28)	3
Estudio de apoyo CB8025-31735 (ENHANCE) (30,31).....	6
Seguridad (26)	7
Discusión	8
Conclusión	12
Grupo de expertos	13
Anexo.....	14
Referencias.....	16

Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática autoinmune rara, grave y progresiva que eventualmente conduce a cirrosis hepática, insuficiencia hepática y muerte (1-3). La CBP se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) en suero y la destrucción autoinmune gradual de los pequeños conductos biliares en el hígado, lo que provoca colestasis y potencial daño al tejido hepático (4). Además, se observa un aumento de los niveles de bilirrubina tras un daño hepático significativo y anomalías en las pruebas sanguíneas, como el aumento de la fosfatasa alcalina (ALP) y cambios en otros marcadores de daño hepático, incluyendo la gamma-glutamilttransferasa (GGT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) (5). La CBP progresa lentamente en sus primeras etapas, pero su curso es altamente variable entre los pacientes (2). Hasta el 30 % de los pacientes pueden desarrollar una forma grave y progresiva de CBP con fibrosis temprana e insuficiencia hepática (5). Algunos pacientes experimentan una progresión rápida en un período de solo dos años. Aproximadamente el 60-80 % de los pacientes con CBP permanecen asintomáticos en el momento del diagnóstico (6). Una vez que se desarrollan los síntomas, la progresión de la enfermedad es rápida, con una supervivencia media de cuatro a ocho años para los pacientes



sintomáticos (7). Sin tratamiento, la enfermedad progresa a cirrosis y la mayoría de los pacientes alcanzan el siguiente estadio histológico dentro de dos años (8). Sin tratamiento, el tiempo medio estimado de supervivencia desde la aparición de los anticuerpos anti mitocondriales (AMA) en el suero es de aproximadamente 20-22 años (9,10).

El diagnóstico de la CBP se basa principalmente en una combinación de pruebas clínicas, bioquímicas y serológicas. En cuanto a las pruebas bioquímicas, el diagnóstico inicial de CBP se sospecha cuando los pacientes presentan niveles elevados de ALP en suero, que es un marcador común de colestasis. También puede observarse una elevación de GGT, AST, ALT (11,12). El diagnóstico se confirma cuando los pacientes presentan AMA, que están presentes en más del 90 % de los casos de CBP. En casos en los que AMA es negativo, se pueden buscar anticuerpos antinucleares específicos (ANA), como anti-gp210 o anti-sp100, que también son indicativos de CBP (10,13,14). Respecto a posibles imágenes médicas, se recomienda realizar una ecografía abdominal para descartar otras causas de colestasis extrahepática, como obstrucción biliar o masas. Si es necesario, se puede realizar una colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) para visualizar el árbol biliar. La biopsia hepática no es necesaria en la mayoría de los casos si hay una combinación de ALP elevada y la presencia de AMA, pero puede considerarse cuando los anticuerpos específicos están ausentes o si hay sospecha de una enfermedad hepática superpuesta, como hepatitis autoinmune o esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (15). Un historial detallado y un examen físico pueden proporcionar pistas importantes sobre la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas, como tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren, que frecuentemente coexisten con la CBP (16).

La CBP afecta predominantemente a mujeres, con una proporción de 9:1 en comparación con los hombres (5). La incidencia y prevalencia de la CBP varían geográficamente. La tasa de incidencia de la CBP oscila entre 0,33 y 5,8 por 100.000 habitantes/año, mientras que la tasa de prevalencia oscila entre 1,91 y 40,2 por 100.000 habitantes (17). En España, se estima que hay aproximadamente 9.400 pacientes con CBP, con una incidencia anual de 0,51-3,86 casos por 100.000 habitantes. La variabilidad en las estimaciones de incidencia y prevalencia puede deberse a factores epidemiológicos como la edad, la raza, el estado migratorio, la educación y la falta de un registro de CBP en los hospitales (18).

El tratamiento para la CBP tiene como objetivo prevenir la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones asociadas a la cirrosis, así como manejar los síntomas relacionados. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es el tratamiento de primera línea para todos los pacientes con CBP, se administra en una dosis de 12-15 mg/kg por día. El AUDC convierte la bilis litogénica en bilis no litogénica y disuelve los cálculos biliares gradualmente. Las investigaciones del efecto de AUDC en la colestasis en pacientes con drenaje biliar dañado y en los síntomas clínicos en pacientes con CBP y fibrosis quística han demostrado que los síntomas colestáticos en la sangre (a ser medidos por el aumento del valor de la ALP, GGT y bilirrubina) y la picazón disminuyeron rápidamente, a la vez que disminuyó la fatiga en la mayoría de los pacientes (19).

El ácido obeticólico (OCA) en combinación con el AUDC, fue el primer medicamento indicado para el tratamiento de la CBP en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en adultos que no toleran el AUDC. La dosis inicial de ácido obeticólico es de 5 mg una vez al día durante los primeros 6 meses. Después de los primeros 6 meses, para los pacientes que no hayan logrado una reducción adecuada de la ALP y/o de la bilirrubina total (BT) y que toleren OCA, aumentar a una dosis máxima de 10 mg una vez al día (20). Recientemente se ha revocado en la Unión Europea la autorización de comercialización de este medicamento (21).

Los fibratos se han utilizado como terapias fuera de indicación para pacientes con respuesta insuficiente al AUDC, mostrando mejoras en los niveles de ALP y en la sintomatología (22). Igualmente, a veces la budesonida se usa, fuera de indicación, en combinación con AUDC, especialmente en pacientes con características de hepatitis autoinmune (23).

Seladelpar (Lyvdelzi®) (24)

Seladelpar está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC.

Se presenta en cápsulas duras de 10 mg para administración por vía oral.

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Seladelpar obtuvo la designación de medicamento huérfano (25).

Farmacología (24)

Seladelpar es un agonista de los receptores delta activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR δ), o delpar. PPAR δ es un receptor nuclear expresado en el hígado y otros tejidos. La activación de los PPAR δ reduce la síntesis de los ácidos biliares del hígado mediante la regulación por disminución dependiente del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) del CYP7A1, la enzima clave para la síntesis de los ácidos biliares a partir del colesterol, y mediante la disminución de la síntesis y la absorción del colesterol. Esto tiene como resultado una menor exposición a los ácidos biliares en el hígado y una reducción de los niveles de ácidos biliares circulantes.

Eficacia (26)

La eficacia de seladelpar se ha evaluado principalmente en el estudio pivotal CB8025-32048 (RESPONSE) y en el estudio de apoyo CB8025-31735 (ENHANCE).

Estudio pivotal CB8025-32048 (RESPONSE) (27,28)

Se trata de un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de seladelpar en pacientes con CBP que no respondieron adecuadamente o eran intolerantes al AUDC. El estudio comparó seladelpar 10 mg una vez al día con placebo durante un periodo de 12 meses (52 semanas). El flujo de pacientes incluyó un período de cribado de hasta 3 semanas, un período de inicio de hasta 2 semanas y un período de tratamiento de hasta 12 meses. Los sujetos que completaron el período de tratamiento fueron invitados a participar en un estudio a largo plazo (estudio CB8025-31731-RE, ASSURE) (29).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir seladelpar 10 mg diario o placebo. La aleatorización se estratificó según el nivel inicial de ALP (< 350 U/L frente a \geq 350 U/L) y la presencia de prurito clínicamente importante (puntuación en la escala numérica de valoración [NRS] del prurito < 4 frente a \geq 4)

Tanto seladelpar como el placebo se administraron en combinación con AUDC en la mayoría de los pacientes (94 %) durante el ensayo, o como monoterapia en aquellos pacientes (6 %) que no toleraban el AUDC.

Los principales criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad entre 18 y 75 años (inclusive).
- Diagnóstico de CBP basado en al menos dos de los siguientes criterios: historial de ALP > 1,0x límite superior de la normalidad (LSN) durante al menos 6 meses, título positivo de AMA o ANAs específicos de CBP, o resultados de biopsia hepática consistentes con CBP.
- Tratamiento con AUDC durante los últimos 12 meses (dosis estable > 3 meses antes del cribado) o intolerancia al AUDC.

- Parámetros de laboratorio medidos por el laboratorio central en el cribado: ALP $\geq 1,67 \times$ LSN, AST $\leq 3 \times$ LSN, ALT $\leq 3 \times$ LSN, bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN, TFG > 45 mL/min/1,73m², INR $< 1,1 \times$ LSN, y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^3 / \mu$ L.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- CBP avanzada según los criterios de Rotterdam.
- Presencia de descompensación hepática clínicamente importante.
- Otras enfermedades hepáticas crónicas.
- Historia de malignidad diagnosticada o tratada activamente en los últimos 2 años.
- Tratamiento con OCA y fibratos 6 semanas antes del cribado.
- Tratamiento con colchicina, metotrexato, azatioprina o corticosteroides sistémicos a largo plazo durante 2 meses antes del cribado.

La variable primaria fue la proporción de sujetos que se consideraron respondedores a los 12 meses, definida como una combinación de los siguientes tres criterios:

- ALP inferior a 1,67 veces el LSN.
- Disminución de ALP ≥ 15 % desde el inicio.
- Bilirrubina total \leq LSN

Las variables secundarias clave incluyeron la proporción de sujetos con normalización de ALP a los 12 meses y el cambio desde el inicio hasta los 6 meses en el promedio semanal de NRS de prurito en sujetos con NRS ≥ 4 al inicio.

Respecto a las características demográficas y de enfermedad de los participantes, la edad media (DE) fue 57,0 (9,17), siendo el 78,7 % menor de 65 años, el 94,8 % eran mujeres, la mayoría era de raza blanca (88,1 %). La duración media (DE) de la CBP fue de 8,3 (6,6) años, la edad media (DE) de diagnóstico de CBP fue 49,2 (10,2). La duración media (DE) de tratamiento con AUDC fue 7,4 (6,3) años, el 6,2 % era intolerante al AUDC. No se observaron desequilibrios entre ambos grupos de tratamientos, incluyendo los niveles basales de ALP y bilirrubina. En el inicio, 18 pacientes (14 %) del grupo de seladelpar 10 mg y 9 pacientes (14 %) del grupo de placebo presentaban cirrosis (Child-Pugh A).

Se aleatorizaron 193 pacientes, 65 en el grupo placebo y 128 en el grupo de seladelpar. En el brazo de seladelpar completaron el tratamiento 118 pacientes de los cuales 106 fueron elegibles para continuar en el estudio a largo plazo. Por otro lado, en el grupo de placebo, 57 pacientes completaron el estudio de los cuales 54 fueron elegibles para continuar en el estudio a largo plazo.

El UDCA se utilizó como tratamiento concomitante de base como parte de la participación en el estudio. El tratamiento con UDCA se continuó en aquellos sujetos que podían tolerarlo a la dosis previa al estudio y según lo recomendado por el criterio clínico del investigador. El UDCA se administró por vía oral, una o más veces al día. La dosis de UDCA, la adherencia al tratamiento con UDCA y cualquier cambio en la dosis durante el estudio fueron documentados y monitorizados. La adherencia se evaluó preguntando a los sujetos si habían omitido alguna dosis de UDCA entre las visitas, y se registró el número de dosis omitidas.

Los resultados mostraron que el 61,7 % de los sujetos en el grupo de seladelpar alcanzaron la respuesta de acuerdo con la variable principal compuesta, en comparación con el 20,0 % en el grupo placebo, fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$). El análisis se realizó utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustada por los estratos de nivel de ALP y prurito NRS). La diferencia de riesgo entre los grupos fue del 41,7 % (IC95 %: 27,7; 53,4). La tabla 1 muestra los resultados de la variable principal compuesta y la variable secundaria clave.

Tabla 1. Ensayo RESPONSE: Variable bioquímica compuesta y resultados de las variables secundarias clave con seladelpar, con o sin AUDC^a

Variable evaluada en el estudio	Seladelpar 10 mg (N = 128)	Placebo (N = 65)	Porcentaje de diferencia entre tratamientos (IC95 %) ^e
Variable primaria compuesta en el mes 12^b			
Tasa de respuesta, (%) ^c	62 [53; 70]	20 [10; 30]	42 (28; 53)
Componentes de la variable primaria			
ALP inferior a 1,67 veces el LSN, (%)	66	26	39 (25; 52)
Disminución de la ALP de al menos el 15 %, (%)	84	32	51 (37; 63)
Bilirrubina total igual o inferior al LSN ^d , (%)	81	77	4 (-7; 17)
Variable secundaria: Normalización de la ALP			
Normalización de la ALP en el mes 12, $\leq 1,0 \times \text{LSN}$ (%) ^e [IC95 %]	25 [18; 33]	0 [0; 0]	25 [18; 33]
Variable secundaria: Cambio desde el inicio en la puntuación de prurito en el mes 6 en RESPONSE en pacientes con CBP y prurito de moderado a grave en el inicio			
Media (EE)	-3,2 (0,28)	-1,7 (0,41)	-1,5 (-2,5; -0,5) ^f

N = Número

IC = Intervalo de confianza

a En el ensayo hubo 12 pacientes (6 %) intolerantes al AUDC que iniciaron el tratamiento como monoterapia: 8 pacientes (6 %) en el grupo de seladelpar 10 mg y 4 pacientes (6 %) en el grupo de placebo.

b Porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta, definida como valor de FA inferior a 1,67 veces el LSN, disminución de la FA de al menos el 15 % y bilirrubina total igual o inferior al LSN. Se consideró que los pacientes con valores ausentes no habían conseguido ninguna respuesta.

c $p < 0,0001$ para seladelpar 10 mg frente a placebo. El valor de p se obtuvo mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por el nivel inicial de FA < 350 U/l frente a nivel de FA ≥ 350 U/l y el prurito inicial NRS < 4 frente a ≥ 4 .

d La media del valor inicial de bilirrubina total fue 0,758 mg/dl y fue igual o inferior al LSN en el 87 % de los pacientes reclutados.

e Se proporcionan los intervalos de confianza (IC) del 95 % de Miettinen-Nurminen sin estratificar.

f $p < 0,005$ para seladelpar 10 mg frente a placebo.

En la figura 1 del anexo se muestran las reducciones medias de ALP y bilirrubina total en los pacientes tratados con seladelpar en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observaron reducciones de ALP en el mes 1, que continuaron hasta el mes 6 y se mantuvieron hasta el mes 12.

Para la normalización de ALP, el 25,0 % de los sujetos en el grupo de seladelpar alcanzaron $ALP \leq 1,0 \times LSN$ a los 12 meses, en comparación con el 0 % en el grupo placebo ($p < 0,0001$); diferencias de riesgos 25,0 % (IC95 %: 18,3; 33,3). En cuanto al prurito, el cambio desde el inicio en el promedio semanal de NRS a los 6 meses fue de -3,2 en el grupo de seladelpar y -1,7 en el grupo placebo, con una diferencia de -1,5 (IC95 %: -2,5, -0,5; $p=0,0047$).

En general, los resultados observados con seladelpar en la variable principal y en las secundarias clave fueron consistentes con lo observado en los subgrupos preespecificados, con cierto solapamiento en los intervalos de confianza de la diferencia de riesgos entre la población general y los subgrupos individuales, así como entre pares de subgrupos. En el subgrupo de sujetos con ALP basal ≥ 350 U/L, la proporción de respondedores para el criterio principal bioquímico compuesto en el grupo tratado con seladelpar fue menor en comparación con la de los sujetos con ALP basal < 350 U/L, y no hubo sujetos con ALP basal ≥ 350 que alcanzaran la normalización de ALP en ninguno de los grupos de tratamiento. Como señaló el solicitante, esto no fue inesperado, dado que los requisitos para alcanzar un ALP $< 1,67 \times$ el LSN o $< 1 \times$ el LSN eran mayores para los sujetos con niveles más altos de ALP al inicio.

Estudio de apoyo CB8025-31735 (ENHANCE) (30,31)

Se trata de estudio clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de seladelpar en pacientes con CBP que no respondían adecuadamente o eran intolerantes al AUDC. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir placebo, seladelpar 5 mg o seladelpar 10 mg una vez al día. El diseño incluyó un periodo de tratamiento de hasta 52 semanas, con una evaluación ciega de la dosis inicial a los 6 meses para ajustar la dosis en los no respondedores.

Aunque inicialmente se diseñó como estudio pivotal, el ensayo ENHANCE se interrumpió prematuramente por motivos de seguridad derivados de un estudio fase 2 en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Posteriormente, se descartó que estos hallazgos estuvieran relacionados con seladelpar, lo que permitió el inicio del estudio RESPONSE. Por este motivo, los resultados del estudio ENHANCE se consideran únicamente como evidencia de apoyo.

La variable principal del estudio fue la proporción de sujetos que alcanzaron la respuesta bioquímica compuesta de ALP $< 1,67 \times$ LSN, una disminución de ALP ≥ 15 %, y bilirrubina total $\leq 1,0 \times$ LSN a los 3 meses.

Las variables secundarias clave incluyeron la incidencia de normalización de ALP al mes 3 y el cambio desde el inicio en NRS de prurito al mes 3. La normalización de ALP se definió como alcanzar niveles de ALP $\leq 1,0 \times$ LSN, mientras que el cambio en NRS de prurito se evaluó mediante una escala de calificación numérica que mide la intensidad del prurito en una escala de 0 a 10.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Adultos de 18 a 75 años con diagnóstico de CBP.
- Historia de ALP $> 1,0 \times$ LSN durante al menos 6 meses.
- Título positivo de AMA o ANAs específicos de CBP.
- Tratamiento con AUDC durante los últimos 12 meses o intolerancia al AUDC.
- Parámetros de laboratorio específicos, incluyendo ALP $\geq 1,67 \times$ LSN y bilirrubina total $\leq 2 \times$ LSN.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Exposición previa a seladelpar (MBX-8025)
- Una afección médica, distinta de la CBP, que en opinión del investigador impediría la participación completa en el estudio o alteraría sus resultados (por ejemplo, cáncer)
- AST por encima de $3 \times$ el LSN

- ALT por encima de $3 \times$ el LSN
- Bilirrubina total por encima de $2,0 \times$ el LSN
- CBP avanzada según los criterios de Róterdam (albúmina por debajo del LIN Y bilirrubina total por encima de $1 \times$ el LSN)
- Creatina quinasa (CK) por encima de $1,0 \times$ el LSN

Un total de 265 sujetos fueron aleatorizados en el estudio. Todos ellos recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado: 87 sujetos recibieron placebo, 89 sujetos recibieron seladelpar 5 mg y 89 sujetos recibieron seladelpar 10 mg.

El 94,3 % eran mujeres, con una edad media de 55,4 años, la mayoría tenían menos de 65 años (83,4 %). La mayoría eran de raza blanca (90,6 %) y la duración media de la CBP fue de 8,4 años. La mayoría de los sujetos habían sido tratados con AUDC durante 6,8 años. Las características demográficas y basales fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Un total de 56, 56 y 55 sujetos en los grupos de placebo, seladelpar 5 mg y seladelpar 10 mg, respectivamente, fueron evaluados al mes 3. La tasa de respuesta al criterio principal de eficacia compuesto (ALP y bilirrubina total) tras tres meses de tratamiento fue del 12,5 % en el grupo placebo, del 57,1 % en el grupo seladelpar 5 mg y del 78,2 % en el grupo seladelpar 10 mg. Estos resultados fueron estadísticamente significativos para ambos grupos tratados con seladelpar en comparación con el placebo ($p < 0,0001$; IC95 %: 65,0 a 88,2 para el grupo de 10 mg, 43,2 a 70,3 para el de 5 mg y 5,2 a 24,1 para el grupo placebo).

El estudio también alcanzó la variable secundaria clave de normalización de la ALP. Después de tres meses de tratamiento, el 27,3 % de los sujetos tratados con seladelpar 10 mg lograron la normalización de la ALP (IC95 %: 16,1; 41,0; $p < 0,0001$), una proporción superior en comparación con el grupo placebo (0 %; IC95 %: 0,0; 6,4) y el grupo seladelpar 5 mg (5,4 %; IC95 %: 1,1; 14,9; $p = 0,0839$).

También se alcanzó el criterio secundario clave relacionado con el cambio en la escala NRS de prurito. Al inicio del estudio, 27 sujetos (31,0 %) en el grupo placebo, 27 sujetos (30,3 %) en el grupo seladelpar 5 mg y 27 sujetos (30,3 %) en el grupo seladelpar 10 mg presentaban un valor de NRS de prurito ≥ 4 .

Los valores medios (DE) de la escala NRS de prurito al inicio fueron de 6,08 (1,234) en el grupo placebo, 6,07 (1,366) en el grupo seladelpar 5 mg y 6,19 (1,441) en el grupo seladelpar 10 mg.

Tras tres meses de tratamiento, la media ajustada (LS mean) del cambio desde el valor basal en la puntuación NRS de prurito fue una disminución de 1,55 (0,455) en el grupo placebo, 2,01 (0,467) en el grupo seladelpar 5 mg y 3,14 (0,455) en el grupo seladelpar 10 mg.

La diferencia media ajustada (LS mean) entre el grupo seladelpar 5 mg y el grupo placebo fue de -0,46 (IC del 95 %: -1,77 a 0,84), mientras que en el grupo seladelpar 10 mg fue de -1,59 (IC95 %: -2,87 a -0,30), en comparación con el grupo placebo, siendo esta última diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo ($p = 0,0164$).

Seguridad (26)

En total, 1452 sujetos participaron en los estudios clínicos de seladelpar, de los cuales 1159 recibieron al menos una dosis del medicamento. Estos sujetos incluyen tanto pacientes con CBP como con otros diagnósticos y controles sanos. La duración media de exposición al tratamiento con seladelpar fue de 39,1 semanas, con una desviación estándar de 49,7 semanas, y un rango de 0,3 a 272,6 semanas. En particular, 533 sujetos con CBP recibieron al menos una dosis de seladelpar en estudios controlados y no controlados, y 282 sujetos comenzaron con una dosis de 10 mg de seladelpar. La duración media de tratamiento con seladelpar en cualquier dosis fue de 68,69 semanas, con un rango de 0,14 a 272,57 semanas. El número de pacientes con CBP expuestos a seladelpar 10 mg durante ≥ 26 semanas (6,5 meses) es de 379.

En el estudio pivotal RESPONSE, el 87 % de los participantes notificaron al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés). La incidencia de TEAE fue similar entre los grupos de tratamiento, con un 86,7 % en el grupo seladelpar y un 84,6 % en el grupo placebo.

En el estudio de apoyo ENHANCE, la incidencia de TEAE fue del 65,5 %, 62,9 % y 73,9 % en los grupos de seladelpar 5 mg, 10 mg y placebo, respectivamente.

Los resultados interinos del estudio no controlado a largo plazo ASSURE, muestran que en el grupo que continuó con seladelpar desde el estudio RESPONSE, el 96,4 % notificaron al menos un TEAE, de cualquier grado, durante los tres años de tratamiento continuo. En el grupo combinado de estudios previos (Legacy y RESPONSE), el 81,3 % notificaron al menos un TEAE en el mismo periodo.

Se observó una disminución progresiva en la incidencia de TEAE con cada año de tratamiento:

- Grupo RESPONSE: 85,7 % en el año 1, 78,6 % en el año 2 y 21,4 % en el año 3.
- Grupo Legacy/CB8025-21838: 72,9 % en el año 1, 57,3 % en el año 2 y 25,0 % en el año 3.

Para el estudio RESPONSE, los TEAE que se observaron con una incidencia ≥ 5 % y una diferencia ≥ 2 % entre los grupos de seladelpar y placebo fueron:

- COVID-19: 15,4 % en el grupo placebo frente a 18,0 % en el grupo seladelpar (diferencia de +2,6 %).
- Cefalea (dolor de cabeza): 3,1 % en placebo frente a 7,8 % en seladelpar (+4,7 %).
- Dolor abdominal: 1,5 % en placebo frente a 7,0 % en seladelpar (+5,5 %).
- Distensión abdominal: 3,1 % en placebo frente a 6,3 % en seladelpar (+3,2 %).
- Nasofaringitis: 7,7 % en placebo frente a 5,5 % en seladelpar (-2,2 %).
- Prurito: 15,4 % en placebo frente a 4,7 % en seladelpar (-10,7 %).
- Astenia: 6,2 % en placebo frente a 3,9 % en seladelpar (-2,3 %).
- Faringitis: 7,7 % en placebo frente a 3,1 % en seladelpar (-4,6 %).
- Infección tracto urinario: 6,2 % en placebo frente a 3,1 % en seladelpar (-3,1 %).
- Hipertensión: 6,2 % en placebo frente a 3,1 % en seladelpar (-3,1 %).
- Dolor abdominal superior: 4,6 % en placebo frente a 2,3 % en seladelpar (-2,3 %).
- Infección respiratoria superior: 9,2 % en placebo frente a 0,8 % en seladelpar (-8,4 %).
- Vértigo posicional: 6,2 % en placebo frente a 0,8 % en seladelpar (-5,4 %).

La incidencia de TEAE ajustada por exposición en el grupo combinado de seladelpar 10 mg (incluyendo estudios controlados con placebo y no controlados) fue de 55,39 por cada 100 años-persona, en comparación con 132,33 por cada 100 años-persona en el grupo placebo. En cuanto a los TEAEs relacionados con el tratamiento, las cifras fueron de 19,05 frente a 27,80.

Discusión

El objetivo de seladelpar en el tratamiento de la CBP es mejorar los marcadores bioquímicos de colestasis, específicamente la ALP y la bilirrubina total, en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento estándar con AUDC o que no toleran este tratamiento. La CBP es una enfermedad hepática autoinmune que puede progresar a fibrosis, cirrosis y fallo hepático, siendo una de las principales causas de trasplante hepático. Aproximadamente el 40 %

de los pacientes tratados con AUDC presentan una respuesta inadecuada, lo que se traduce en una elevación persistente de ALP y/o bilirrubina, y un 5 % de los pacientes no toleran el AUDC (32).

Seladelpar ha recibido una autorización condicional de comercialización, lo que significa que ha sido aprobado con una base de datos menos completa de lo habitual, debido a que responde a una necesidad médica no cubierta. El titular de la autorización deberá proporcionar datos adicionales sobre el medicamento. Para confirmar la seguridad y eficacia de seladelpar en adultos con CBP, la compañía está obligada a realizar un estudio que evalúe los beneficios clínicos a largo plazo en estos pacientes. El estudio AFFIRM, una vez finalizado, deberá aportar los datos confirmatorios respecto a la eficacia y seguridad (29,33).

La eficacia de seladelpar se ha evaluado principalmente en dos estudios clínicos de fase 3: el estudio pivotal RESPONSE y el estudio de apoyo ENHANCE. En el estudio RESPONSE, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se analizó la eficacia de seladelpar 10 mg frente a placebo en 193 pacientes con CBP que no respondían adecuadamente o eran intolerantes al tratamiento con AUDC.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la mejora bioquímica compuesta de los marcadores de colestasis, en particular la ALP y la bilirrubina total, tras 12 meses de tratamiento.

Los resultados mostraron que el 61,7 % de los pacientes tratados con seladelpar alcanzaron la respuesta bioquímica compuesta, en comparación con solo el 20,0 % en el grupo placebo, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Además, el 25,0 % de los pacientes del grupo de seladelpar lograron la normalización de ALP a los 12 meses, frente al 0 % en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

En el estudio de apoyo ENHANCE, se evaluó la seguridad y eficacia de seladelpar en dosis de 5 mg y 10 mg frente a placebo en 265 sujetos. El objetivo principal fue evaluar la proporción de sujetos que alcanzaron una respuesta bioquímica compuesta a los 3 meses. Los resultados mostraron que el 78,2 % de los sujetos en el grupo de 10 mg de seladelpar alcanzaron esta respuesta, en comparación con el 57,1 % en el grupo de 5 mg y el 12,5 % en el grupo placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa para ambos grupos de seladelpar en comparación con el placebo ($p < 0,0001$).

La relevancia del beneficio clínico de seladelpar se evaluó principalmente mediante su capacidad para mejorar los biomarcadores de la enfermedad, en particular la reducción de los niveles de ALP y bilirrubina total. Los resultados obtenidos demuestran que seladelpar ofrece ventajas en términos de eficacia, basadas en variables subrogadas, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con AUDC.

Por otra parte, se observó que seladelpar mejora la calidad de vida de los pacientes al reducir el prurito, un síntoma común y debilitante de la CBP, que afecta hasta al 70 % de los pacientes. En el estudio pivotal RESPONSE, la reducción del prurito medida mediante la escala NRS fue significativamente mayor en el grupo tratado con seladelpar en comparación con el placebo, con una diferencia de -1,5 puntos (IC95 %: -2,5 a -0,5; $p = 0,0047$). No está claro si la diferencia de -1,5 entre el grupo placebo y el grupo seladelpar podría considerarse clínicamente relevante. Generalmente, se prefiere un análisis de respuesta, y una reducción de ≥ 2 -4 puntos se considera clínicamente relevante en otras patologías relacionadas con el prurito.

Existen diversas incertidumbres y limitaciones en la evidencia disponible sobre seladelpar que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, el valor pronóstico de la respuesta bioquímica a las 52 semanas, definida como ALP $< 1,67$ veces el LSN bilirrubina total \leq LSN y una reducción de ALP ≥ 15 %, no está completamente establecido. Aunque este criterio se considera un punto final aceptable, requiere ser respaldado por puntos finales clínicos adicionales. La información disponible sobre desenlaces clínicamente relevantes, como la progresión a fibrosis hepática descompensada, la necesidad de trasplante hepático o la mortalidad, es aún limitada. Esto pone de manifiesto la necesidad de más datos sobre la eficacia clínica a largo plazo.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dispone de directrices específicas para el desarrollo clínico de medicamentos dirigidos al tratamiento de enfermedades hepáticas, incluida la colangitis biliar primaria (CBP). Estas orientaciones se enmarcan en el enfoque regulador para terapias dirigidas a enfermedades hepáticas crónicas, concretamente en el Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). En cuanto a la variable principal de evaluación, el documento establece que la reducción de la ALP y la BT, ya sea en términos absolutos, porcentuales o mediante el cumplimiento de determinados umbrales, ha sido aceptada como criterio principal en ensayos de tratamiento complementario y podría respaldar una autorización de comercialización condicional (26).

En general, los pacientes incluidos en el estudio cumplen con las recomendaciones de la guía de la EMA en cuanto a la representatividad de la población diana del medicamento. En conjunto, la población estudiada corresponde mayoritariamente a pacientes con CBP en estadios iniciales, junto con una subpoblación minoritaria (14 %) con enfermedad en estadios más avanzados. Esta distribución implica un cierto grado de incertidumbre, debido a la limitada evidencia disponible sobre la eficacia de seladelpar en pacientes con CBP más avanzada (34).

El programa de desarrollo clínico de seladelpar incluyó un estudio pivotal de fase 3 (estudio RESPONSE) y un estudio de apoyo de fase 3 (estudio ENHANCE). En total, ambos estudios incluyeron 458 pacientes, una muestra considerada adecuada dadas las características de enfermedad rara de la CBP.

En cuanto a la duración de los estudios, desde una perspectiva general de eficacia y seguridad, y en función de la magnitud del efecto esperado, se estima que los ensayos clínicos deberían tener una duración aproximada de dos años. Para demostrar resultados clínicos a largo plazo, se considera necesaria una duración aún mayor, de varios años.

El análisis de subgrupos del estudio pivotal sugiere que la eficacia de seladelpar podría ser menor en pacientes con formas más avanzadas de la enfermedad, como aquellos con niveles de ALP ≥ 350 U/L, cirrosis hepática o bilirrubina total >1 . En estos subgrupos, la tasa de respuesta bioquímica fue de aproximadamente el 35 %, notablemente inferior a la observada en la población general del estudio. Además, solo una pequeña proporción de pacientes con cirrosis fue incluida en el ensayo pivotal (un 14 % en el grupo correspondiente), y todos presentaban cirrosis compensada (clasificación Child-Pugh A). La escasa representación de pacientes con deterioro hepático moderado o moderadamente avanzado (aproximadamente un 14%) limita las conclusiones sobre la eficacia de seladelpar en este subgrupo. Esta limitación se espera abordar en el estudio AFFIRM, actualmente en curso, el cual incluirá exclusivamente a pacientes con cirrosis en estadios Child-Pugh A y B.

La indicación de seladelpar como monoterapia en pacientes que no toleran el AUCD se basa en datos muy limitados, lo que genera una importante incertidumbre sobre su eficacia en este subgrupo. Asimismo, el estudio excluyó a pacientes con cirrosis descompensada u otras enfermedades hepáticas, por lo que no se dispone de datos clínicos en estas poblaciones. Se reconoce la necesidad de evidencia adicional, que se espera obtener en el contexto de estudios post-autorización.

En cuanto a la seguridad, el paquete de seguridad de seladelpar se compone de varios estudios clínicos que abarcan diferentes fases y diseños. En el estudio pivotal RESPONSE, se evaluó la seguridad de seladelpar 10 mg en comparación con placebo en 193 sujetos. La tasa de discontinuación del tratamiento debido a TEAE fue baja, con 3,1 % en el grupo de seladelpar y 4,6 % en el grupo placebo. Los acontecimientos adversos más comunes incluyeron dolor abdominal, cefalea, náuseas y distensión abdominal, con una incidencia del 11,1 %, 7,2 %, 6,5 % y 3,9 % respectivamente en el grupo de seladelpar. Aunque estos efectos no fueron clasificados como graves y no llevaron a la interrupción del tratamiento, su prevalencia destaca la necesidad de un monitoreo continuo.

Finalmente, la seguridad a largo plazo de seladelpar sigue siendo desconocida, dado que la duración del tratamiento en el estudio pivotal fue de solo un año. La información actualmente disponible no permite determinar con certeza el perfil de seguridad a largo plazo.

Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad a largo plazo de seladelpar en el tratamiento de la CBP, en combinación con AUDC en adultos con respuesta inadecuada al AUDC en monoterapia, o como monoterapia en aquellos que no toleran el AUDC, el titular de la autorización de comercialización deberá llevar a cabo y presentar los resultados finales del estudio clínico de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo (AFFIRM), destinado a evaluar la eficacia y la seguridad de seladelpar sobre los desenlaces clínicos a largo plazo en adultos con CBP y cirrosis compensada, conforme a un protocolo previamente acordado (33).

Elafibranor fue el primer medicamento indicado, en combinación con AUDC, para el tratamiento de la CBP en adultos con respuesta inadecuada al AUDC o que no lo toleran. El estudio pivotal ELATIVE, un ensayo de fase 3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad de 80 mg diarios de elafibranor en pacientes con CBP y respuesta inadecuada o intolerancia al AUDC.

El estudio incluyó un periodo de selección de 2 a 12 semanas, una fase doble ciego de 52 a 104 semanas, una extensión abierta a largo plazo (LTE) de 4 a 5 años y un seguimiento de seguridad de 4 semanas tras la última dosis.

Los participantes fueron aleatorizados 2:1 (elafibranor n=108, placebo n=53), estratificados según niveles de ALP $>3 \times$ LSN o bilirrubina total (BT) $>$ LSN (sí/no), y prurito ≥ 4 en la escala WI-NRS en los 14 días previos.

La variable principal (variable compuesta) del estudio fue la respuesta al tratamiento a la semana 52, definida como ALP $<1,67 \times$ LSN, BT \leq LSN, y reducción de ALP $\geq 15\%$. En el grupo de elafibranor 80 mg, 51 % lograron la respuesta al tratamiento, en comparación con 3,8 % en el grupo placebo.

En cuanto a las variables secundarias clave, la normalización de la ALP en la semana 52 se logró en el 15 % de los tratados con elafibranor, frente al 0 % del grupo placebo. En relación con el prurito, la media de cambio en la escala NRS desde el inicio hasta la semana 52 fue de -1,930 en el grupo de elafibranor y de -1,146 en el grupo placebo, con una diferencia de medias de -0,784 (IC95%: -1,986 a 0,418; p = 0,1970). Aunque se observó una tendencia a la reducción del prurito con elafibranor, esta no alcanzó significación estadística (35) (36).

Las poblaciones de los estudios de seladelpar y elafibranor fueron similares en términos de edad media y predominancia de mujeres, lo que es representativo de la población con CBP. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue mayor en el estudio de fase 3 de seladelpar, lo que podría proporcionar una mayor potencia estadística.

El perfil de seguridad de elafibranor en pacientes con CBP se caracteriza principalmente por acontecimientos adversos gastrointestinales leves a moderados (dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos), con una incidencia del 11,1 % y sin necesidad de ajuste de dosis. La elevación de CK, con una incidencia del 3,7 %, fue la causa más frecuente de interrupción del tratamiento. Aunque el perfil a corto plazo es manejable, existen preocupaciones por posibles eventos hepáticos y miopatías, incluida la rabdomiólisis, que requieren seguimiento. La limitada exposición (n=206) y la corta duración del seguimiento dificultan la detección de acontecimientos adversos raros.

Se ha identificado un metaanálisis en red (NMA) que compara la eficacia y la seguridad de seladelpar, elafibranor y OCA. Este NMA presenta varias limitaciones, entre ellas el escaso número de estudios incluidos, ya que únicamente analiza los ensayos pivotaes de los tres medicamentos.

Aunque se observó homogeneidad entre los estudios y las poblaciones analizadas, no se encontraron diferencias relevantes entre los tratamientos actualmente autorizados en la UE (seladelpar y elafibranor). Numéricamente, elafibranor mostró una mayor probabilidad de alcanzar la respuesta bioquímica en comparación con seladelpar, con un riesgo relativo de 4,37 (IC95%: 1,01 a 18,87).

Por otro lado, seladelpar se asoció a un menor riesgo de aparición de prurito de nueva aparición en comparación con placebo (RR = 0,30; IC95%: 0,12 a 0,80) (37)

Conclusión

Seladelpar ha sido autorizado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC.

Tras 52 semanas de tratamiento en el estudio pivotal RESPONSE, el 62 % de los pacientes tratados con seladelpar 10 mg alcanzaron la respuesta, frente al 20 % en el grupo placebo. La respuesta al tratamiento se definió mediante una variable compuesta de eficacia que incluía: niveles de ALP inferiores a 1,67 veces el LSN, bilirrubina total \leq LSN y una reducción de al menos un 15 % en los niveles de ALP.

Además, el 25,0 % de los sujetos en el grupo de seladelpar alcanzaron la normalización de ALP a los 12 meses, en comparación con el 0 % en el grupo placebo.

El perfil de seguridad de seladelpar se evaluó en varios estudios clínicos, incluido el estudio pivotal RESPONSE con 193 pacientes. La tasa de discontinuación por TEAE fue baja. Los acontecimientos adversos más frecuentes con seladelpar fueron dolor abdominal, cefalea, náusea y distensión abdominal, todos no graves y sin requerir interrupción del tratamiento, aunque su frecuencia justifica un seguimiento continuo. La seguridad a largo plazo de seladelpar sigue siendo incierta, ya que la duración del estudio pivotal fue de solo un año y los datos disponibles no permiten establecer con certeza su perfil de seguridad a largo plazo.

Seladelpar es el segundo medicamento autorizado, tras elafibranor, para el tratamiento de la CBP en pacientes con respuesta inadecuada al AUDC o que no lo toleran.

Ambos medicamentos han demostrado mejorar la respuesta bioquímica; sin embargo, solo seladelpar ha mostrado una reducción del prurito estadísticamente significativa, aunque la relevancia clínica de este hallazgo aún no está plenamente establecida.

La evidencia sobre la seguridad y eficacia de seladelpar se limita a pacientes con CBP y función hepática preservada, incluyendo aquellos con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Se desconoce su perfil de seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C).

Se requieren estudios a más largo plazo para confirmar la eficacia y seguridad de seladelpar en el tratamiento de la CBP. La autorización está supeditada a la finalización del ensayo clínico fase 3 AFFIRM, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo objetivo es evaluar su efecto sobre desenlaces clínicos a largo plazo en pacientes con CBP y cirrosis compensada o descompensada leve, ya sea en combinación con AUDC en pacientes con respuesta inadecuada, o como monoterapia en intolerantes al AUDC.

A pesar de disponer de un NMA, y en ausencia de comparaciones directas entre los distintos fármacos disponibles, la selección del tratamiento más adecuado como terapia de segunda línea en pacientes con CBP debe individualizarse.

Seladelpar se considera una opción de tratamiento para el tratamiento de la CBP en combinación con AUDC en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

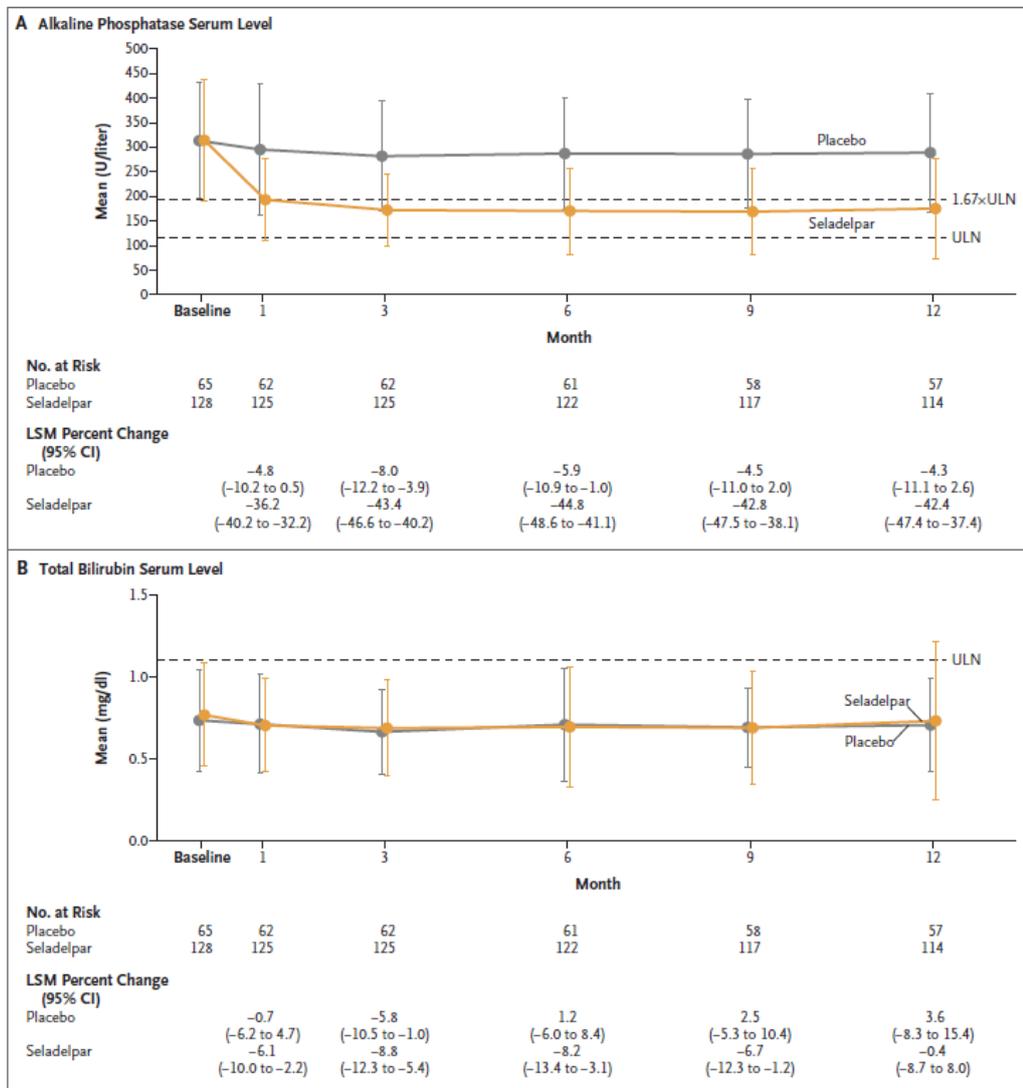
La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Lyvdelzi (Seladelpar)	Iqirvo (Elafibranor)
Presentación	10 mg cápsulas duras	80 mg comprimidos recubiertos con película
Posología	10 mg una vez al día.	80 mg una vez al día.
Indicación	En el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC.	En el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC.
Efectos Adversos	<p>Muy frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Náuseas - Distensión abdominal 	<p>Muy frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal - Diarrea - Náuseas - Vómitos <p>Frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estreñimiento - Cefalea - Colelitiasis - Mialgia - CPK en sangre elevada <p>Poco frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erupción cutánea con prurito - Creatinina en sangre elevada
Conveniencia	Vía oral. Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos.	Vía oral.

Figura 1. Niveles de ALP y bilirrubina total durante 12 meses (estudio RESPONSE)



Referencias

1. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* agosto de 2014;34(3):265-72.
2. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis.* 23 de enero de 2008;3:1.
3. Adam L, Zoldan K, Hofmann M, Schultheiss M, Bettinger D, Neumann-Haefelin C, et al. Follicular T Helper Cell Signatures in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatal Commun.* septiembre de 2018;2(9):1051-63.
4. Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):441-4.
5. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* julio de 2010;53(1):162-9.
6. Kurtovic J, Riordan SM, Williams R. The natural history of asymptomatic primary biliary cirrhosis. *QJM Mon J Assoc Physicians.* mayo de 2005;98(5):331-6.
7. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatal Baltim Md.* julio de 2009;50(1):291-308.
8. Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepatic Med Evid Res.* 4 de diciembre de 2012;4:61-71.
9. Leuschner U, Manns MP, Eisebitt R. Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis. *Z Gastroenterol.* septiembre de 2005;43(9):1051-9.
10. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet Lond Engl.* 23 de noviembre de 1996;348(9039):1399-402.
11. Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol.* marzo de 1999;30(3):408-12.
12. Corpechot C, Poujol-Robert A, Wendum D, Galotte M, Chrétien Y, Poupon RE, et al. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* junio de 2004;24(3):187-93.
13. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis.* mayo de 2007;27(2):161-72.
14. Hirschfield GM, Heathcote EJ. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* mayo de 2008;12(2):323-31; viii-ix.
15. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* febrero de 1998;73(2):179-83.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* julio de 2017;67(1):145-72.
17. Orphanet: Colangitis biliar primaria [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/186>
18. Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, et al. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment. *Rev Esp Enferm Dig.* octubre de 2018;110(10):641-9.
19. Ficha técnica Adisocol (AUDC) [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83490/FT_83490.html.pdf



20. Ficha técnica ácido obeticólico (Ocaliva®). [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ocaliva-epar-product-information_es.pdf
21. Revocación de la autorización condicional de comercialización de Ocaliva. [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_es.pdf
22. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* Baltim Md. agosto de 2015;62(2):635-43.
23. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* Baltim Md. febrero de 2000;31(2):318-23.
24. Ficha técnica seladelpar (Lyvelzi®) [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/lyvelzi-epar-product-information_es.pdf
25. Orphan Maintenance Assessment Report [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/seladelpar-gilead-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
26. Seladelpar Gilead EPAR - Public assessment report (EMA/H/C/004692/0000). [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/seladelpar-gilead-epar-public-assessment-report_en.pdf
27. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 29 de febrero de 2024;390(9):783-94.
28. Gilead Sciences. RESPONSE: A Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seladelpar in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 ago [citado 21 de abril de 2025]. Report No.: NCT04620733. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620733>
29. Gilead Sciences. ASSURE: An Open Label Long-Term Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 abr [citado 6 de mayo de 2025]. Report No.: NCT03301506. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301506>
30. Hirschfield GM, Shiffman ML, Gulamhusein A, Kowdley KV, Vierling JM, Levy C, et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology* Baltim Md. 1 de agosto de 2023;78(2):397-415.
31. Gilead Sciences. A 52-week, Placebo-controlled, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Response to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 jul [citado 6 de mayo de 2025]. Report No.: NCT03602560. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602560>
32. de Veer RC, Harms MH, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Liver transplant-free survival according to alkaline phosphatase and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. noviembre de 2022;56(9):1408-18.
33. Gilead Sciences. AFFIRM: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Seladelpar on Clinical Outcomes in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Compensated Cirrhosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 may [citado 28 de mayo de 2025]. Report No.: NCT06051617. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06051617>
34. Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). [citado 5 de mayo de 2025]; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-development-medicinal-products-primary-biliary-cholangitis-pbc-primary-sclerosing-cholangitis-psc_en.pdf
35. Ficha técnica elafibranor (Iqirvo®) [Internet]. [citado 6 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_es.pdf



36. Informe de Posicionamiento Terapéutico elafibranor (Iqirvo®) en el tratamiento de la colangitis biliar primaria en combinación con el ácido ursodesoxicólico en adultos que no responden adecuadamente al ursodesoxicólico o como monoterapia en pacientes que no toleran el ursodesoxicólico.
37. Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, Labanca S, Marengo S, Pieri G, et al. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Liver Int.* enero de 2025;45(1):e16222.