

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-329/V1/07012025

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.

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

Índice

| | |
|-------------------------------------------|----|
| Introducción..... | 1 |
| Elafibranor (Iqirvo®) () | 3 |
| Farmacología (23)..... | 3 |
| Eficacia (23,) | 3 |
| Estudio pivotal Elative (,)..... | 3 |
| Estudio de apoyo: estudio 216-1 (,) | 6 |
| Seguridad (23,24)..... | 7 |
| Discusión | 8 |
| Conclusión..... | 13 |
| Grupo de expertos | 14 |
| Anexo..... | 15 |
| Referencias..... | 17 |

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 (1,2,3). 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 asintomáticos (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 gammaglutamiltransferasa (GGT) y transaminasas (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 colangitis biliar primaria y fibrosis quística han demostrado que los síntomas colestáticos en la sangre (a ser medidos por el aumento del valor de la ALP, gamma-GT y bilirrubina) y el 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 el ácido obeticólico, aumentar a una dosis máxima de 10 mg una vez al día (20). Recientemente este medicamento ha sido revocado para esta indicación.

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 (21). Igualmente, a veces la budesonida se usa, fuera de indicación, en combinación con AUDC, especialmente en pacientes con características de hepatitis autoinmune (22).



Elafibranor (Iqirvo®) (23)

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

Se presenta en comprimidos recubiertos con película de 80 mg para administración por vía oral.

La dosis recomendada es de 80 mg una vez al día.

Farmacología (23)

Elafibranor y su metabolito activo principal GFT1007 son agonistas duales de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) α/δ .

Se cree que los PPAR α/δ son reguladores clave de la homeostasis de los ácidos biliares (AB), la inflamación y la fibrosis.

La activación de PPAR α y PPAR δ disminuye la toxicidad biliar y mejora la colestasis por modulación de la síntesis, la biotransformación y los transportadores de AB.

La activación de PPAR α y PPAR δ también tiene efectos antiinflamatorios al actuar en diferentes vías.

Eficacia (23,24)

Estudio pivotal Elative (25,26)

La seguridad y eficacia de elafibranor en pacientes con CBP se fundamenta principalmente en el estudio Elative. Se trata de un estudio de fase III, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, seguido de una extensión abierta a largo plazo (LTE), que evalúa la eficacia y seguridad de la administración diaria de 80 mg de elafibranor en participantes con CBP con respuesta inadecuada o intolerancia al AUDC. El estudio consta de un periodo de selección de 2 a 12 semanas, un periodo doble ciego de 52 a 104 semanas, seguido de un periodo LTE de 4 a 5 años, y un periodo de seguimiento de seguridad de 4 semanas tras la última dosis del tratamiento del estudio.

El diseño del estudio incluyó un período doble ciego de 52 semanas (denominado el período común doble ciego) que fue completado por todos los participantes, seguido de un período doble ciego variable en el que los participantes continuaron recibiendo elafibranor o placebo hasta que el último participante completara su visita de la semana 52 o el participante recibiera 104 semanas de tratamiento, lo que ocurriera primero.

Los principales criterios de inclusión de participantes fueron los siguientes:

- Hombres o mujeres, de 18 a 75 años en la visita de selección 1.
- Diagnóstico de CBP demostrado por la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 criterios diagnósticos:
 - Historial de niveles elevados de fosfatasa alcalina (ALP) durante ≥ 6 meses antes de la aleatorización (Visita 1).
 - Títulos positivos de AMA ($>1:40$ en inmunofluorescencia o M2 positivo por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o anticuerpos antinucleares específicos de CBP positivos).
 - Biopsia hepática consistente con CBP.
- ALP $\geq 1,67$ veces el límite superior de lo normal (LSN).
- Bilirrubina total ≤ 2 veces el LSN.

- Tratamiento con AUDC durante al menos 12 meses (dosis estable ≥ 3 meses) antes de la selección, o incapacidad para tolerar el tratamiento con AUDC (sin AUDC durante ≥ 3 meses) antes de la selección.

Para asegurar la inclusión de una proporción relevante de participantes con riesgo sustancial de resultados clínicos a largo plazo o con estadio moderado de la enfermedad, se planificó que aproximadamente el 10% de los participantes aleatorizados presentaran un estado moderadamente avanzado según los Criterios de Rotterdam (BT >LSN o albúmina (ALB) <límite inferior de lo normal) y aproximadamente el 20% tuviera una BT >0,6 x LSN (participantes en riesgo de progresión).

Los principales criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes:

- Historia o presencia de otra enfermedad hepática concomitante.
- Descompensación hepática clínicamente significativa, incluidos pacientes con complicaciones de cirrosis/hipertensión portal.
- Condiciones médicas que puedan causar aumentos no hepáticos de ALP (ej., enfermedad de Paget) o que puedan reducir la expectativa de vida a menos de 2 años, incluidos cánceres conocidos.
- Paciente con prueba positiva para VIH tipo 1 o 2 en la selección, o que se sepa que ha dado positivo para VIH.
- Evidencia de cualquier otra enfermedad clínicamente significativa, inestable o no tratada.
- Historia de abuso de alcohol.
- En pacientes mujeres: embarazo conocido o lactancia.
- Uso de fibratos y glitazonas en los 2 meses previos a la selección.
- Uso de ácido obeticolico (OCA), azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato, pentoxifilina, budesonida y otros corticosteroides sistémicos (solo administración crónica parenteral y oral); fármacos potencialmente hepatotóxicos (incluyendo α -metildopa, ácido valproico, isoniazida o nitrofurantoína) dentro de los 3 meses anteriores a la selección.
- Uso de anticuerpos o inmunoterapia dirigidos contra interleucinas (ILs) u otras citocinas o quimiocinas en los 12 meses previos a la selección.

Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 y estratificados según dos factores: ALP $>3 \times$ LSN o BT >LSN (sí/no), y la puntuación ≥ 4 en la escala de valoración numérica del peor prurito (WI-NRS) en la CBP en los 14 días previos a la aleatorización. Recibieron 80 mg de elafibranor (n=108) o placebo (n=53) una vez al día durante al menos 52 semanas.

Se permitieron terapias de rescate para aliviar el prurito (como OCA).

La variable principal compuesta fue la respuesta de la colestasis en la semana 52, definida como la variable compuesta: ALP $<1,67 \times$ LSN y BT \leq LSN y descenso de ALP $\geq 15\%$. Las variables secundarias clave fueron la normalización de la ALP en la semana 52 y el cambio en el prurito desde el momento basal hasta la semana 52 y hasta la semana 24 según la puntuación en la WI-NRS en CBP en participantes con prurito de moderado a intenso en el momento basal.

Los participantes que interrumpieron el tratamiento prematuramente o utilizaron tratamiento de rescate antes de la semana 52 fueron considerados como no respondedores.

Respecto a las características demográficas y de enfermedad de los participantes, la edad media (DE) fue 57,1 (8,7), el 96% fueron mujeres, el 91% de raza blanca, la media desde el tiempo desde el diagnóstico era 8,0 (6,2) años, la media de la ALP 321,9 (150,9) U/l, el porcentaje de pacientes con ALP >3 de la LSN 39%, la BT media fue 9,6 (5,1) μ mol/l, de aspartato aminotransferasa (AST) 45,7 (27,2) U/l, de alanina aminotransferasa 49,6 (32,6) U/l, el 35% de los participantes tenían enfermedad avanzada en el momento basal, definida como rigidez del hígado >10 kPa y/o fibrosis en puentes o cirrosis

en la histología. En cuanto al prurito según la escala WI-NRS la media era 3,3 (2,8) puntos, el porcentaje de pacientes con prurito de moderado a grave fue del 41%. El 95% de los pacientes estaban con tratamiento concomitante con AUDC.

No se observaron desequilibrios significativos en las características específicas de la enfermedad al inicio entre los grupos de tratamiento con elafibranor y placebo en el conjunto de análisis por ITT, excepto que la mediana de los valores basales fue mayor en el grupo de elafibranor en comparación con el grupo de placebo para ALP (296,5 U/L frente a 254,0 U/L), GGT (161,5 U/L frente a 146,0 U/L) y ALT (45,0 U/L frente a 38,0 U/L).

Se aleatorizaron 161 participantes: 108 en el grupo de elafibranor y 53 en el grupo placebo. En el grupo de elafibranor, 96 participantes completaron las primeras 52 semanas del periodo doble ciego; 10 abandonaron debido a eventos adversos y 2 por decisión del médico. De estos, 93 continuaron hasta completar las 104 semanas. Entre las semanas 52 y 104, 1 participante se retiró por EA, otro por decisión del médico y otro revocó su consentimiento para seguir en el estudio. En el grupo placebo, 47 participantes completaron las 52 semanas, 2 revocaron su consentimiento entre las semanas 52 y 104.

La mediana de duración de la exposición fue de 63,07 y 61,00 semanas en los grupos de elafibranor y placebo, respectivamente.

En la Tabla 1 se muestra la variable primaria compuesta de respuesta de la colestasis y la variable secundaria clave de normalización de la ALP.

Tabla 1. Porcentaje de participantes adultos con CBP que alcanzan la variable primaria de eficacia compuesta de respuesta de la colestasis y la variable secundaria clave de eficacia de normalización de la ALP en la semana 52.

| Población de análisis | Elafibranor 80 mg (N = 108) | Placebo (N = 53) | Diferencia entre tratamientos (IC 95%) ⁽³⁾ | Cociente de probabilidades (Odds Ratio) (IC 95%) ⁽⁴⁾ | Valor de p ⁽⁴⁾ |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Variable principal compuesta: respuesta de la colestasis ⁽¹⁾ | | | | | |
| ITT | 51% | 4% | 47% (32; 57) | 37,6 (7,6; 302,2) | <0,0001 |
| Primera variable secundaria clave: normalización de ALP ⁽²⁾ | | | | | |
| ITT | 15% | 0% | 15% (6; 23) | Infinito (2,8; infinito) | 0,0019 |

ITT: intención de tratar

(1) Respuesta de colestasis definida como ALP <1,67 × LSN y BT ≤LSN y descenso de ALP desde el valor basal ≥15% en la semana 52. Los participantes que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio (acontecimiento intercurrente 1) o utilizaron tratamiento de rescate para la CBP (acontecimiento intercurrente 2) antes de la evaluación de la semana 52 se consideraron no respondedores. En caso de falta de datos en la semana 52 en participantes sin un acontecimiento intercurrente, se tenía en cuenta la evaluación existente más próxima al período de tratamiento DC.

(2) Normalización de ALP en la semana 52 definida como la proporción de participantes con ALP ≤1,0×LSN. El método para manejar los acontecimientos intercurrentes o la falta de datos es el mismo que para la variable primaria.

(3) Las diferencias en la tasa de respuesta entre grupos de tratamiento y los IC del 95% se calcularon mediante el método de Newcombe clasificado por estratos de aleatorización para la respuesta de la colestasis y no estratificados para la normalización de la ALP.

(4) Los cocientes de probabilidades de respuesta y los valores de p para comparar los tratamientos se obtuvieron a partir de la prueba exacta de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificada por estratos de aleatorización.

Los resultados a las 52 semanas, del estudio pivotal Elative muestran que la respuesta primaria de la colestasis se alcanzó en el 71% de los participantes tratados con elafibranor que tenían niveles basales de ALP $\leq 3 \times$ LSN o BT $<$ LSN, en comparación con el 6% de aquellos que recibieron placebo. En los participantes con ALP $>3 \times$ LSN o BT $>$ LSN, la respuesta de la colestasis se logró en el 21% de los tratados con elafibranor, mientras que ninguno de los participantes del grupo placebo (0%) alcanzó dicha respuesta.

Para controlar la multiplicidad (error tipo I), se utilizó el enfoque de pruebas secuenciales fijas al nivel bilateral de 0,05.

Los análisis de sensibilidad realizados sobre la población ITT confirmaron los resultados observados para el OR sobre la variable principal y la primera variable secundaria clave (normalización de ALP en la semana 52).

La tabla 1 del anexo muestra los resultados en otras variables secundarias clave, relacionadas con cambios desde el inicio en el prurito.

Otras variables secundarias exploratorias, relacionadas con la fatiga, la calidad de vida, los biomarcadores de inflamación (haptoglobina y fibrinógeno) y la respuesta inmune (IgM e IgG), no mostraron diferencias clínicamente relevantes.

La tabla 2 del anexo presenta los resultados de las variables relacionadas con la calidad de vida, evaluadas mediante dos herramientas: el PBC-40, diseñado específicamente para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con CBP, y el EQ-5D-5L. Los resultados muestran una mejora significativa del prurito, evidenciada por una reducción en las puntuaciones totales de los dominios de picor en el PBC-40 y en el 5-D, en comparación con el placebo, tras 52 semanas de tratamiento.

El análisis de subgrupos mostró que los resultados fueron generalmente consistentes con el análisis primario. Los pacientes con una etapa avanzada de la enfermedad (definida al inicio como LSM >10 kPa en el examen de FibroScan y/o con fibrosis en puente o cirrosis en la histología) mostraron una tasa de respuesta ligeramente menor en comparación con los pacientes que no cumplían este criterio (45,7 % frente a 53,4 %). Sin embargo, es importante destacar que la eficacia de elafibranor en pacientes con CBP más avanzada o en aquellos con características específicas de la enfermedad aún necesita confirmación. Por ejemplo, los resultados en términos de normalización de ALP y reducción de BT fueron menos pronunciados en subgrupos de pacientes con enfermedad más avanzada, lo que indica que la magnitud del beneficio puede variar según la gravedad de la enfermedad.

Estudio de apoyo: estudio 216-1 (27,28)

El estudio 216-1 es un ensayo clínico de búsqueda de dosis, de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Su objetivo principal fue evaluar la eficacia de elafibranor (80 mg y 120 mg) en pacientes con CBP, midiendo el cambio relativo en los niveles de ALP sérica desde el inicio hasta la semana 12. También se evaluaron múltiples objetivos secundarios, como el cambio en GGT, BT y conjugada, ALB, ALT, AST y otros marcadores de inflamación y fibrosis hepática, junto con la evaluación de la calidad de vida mediante el cuestionario PBC-40.

Los participantes debían tener entre 18 y 75 años, diagnóstico de CBP confirmado por dos de los siguientes tres criterios: niveles elevados de ALP durante al menos 6 meses, AMA positivos, o biopsia hepática compatible con PBC. Además, los pacientes debían tener niveles de ALP $\geq 1,67$ veces el límite superior de lo normal (LSN) y BT ≤ 2 veces el LSN. El estudio incluyó aproximadamente un 10% de pacientes con enfermedad moderadamente avanzada.

La población total incluyó 45 participantes, 95,6% de los cuales eran mujeres con una edad media de 59,1 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (97,8%) y el 77,8% no eran hispanos ni latinos. El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 26,9 kg/m².

Los 45 participantes fueron asignados a uno de tres grupos en una proporción 1:1:1: elafibranor 80 mg (n=15), elafibranor 120 mg (n=15) o placebo (n=15). La duración prevista del tratamiento fue de 12 semanas.

La variable principal de eficacia fue el cambio relativo en los niveles de ALP a la semana 12 en comparación con el placebo. Ambos grupos de elafibránor mostraron reducciones estadísticamente significativas en los niveles de ALP en comparación con el placebo. Elafibránor también mostró efectos sobre otros marcadores hepáticos, como la reducción de GGT y bilirrubina. Se observó un efecto antiinflamatorio significativo con una reducción absoluta de los valores de haptoglobina desde el inicio hasta la semana 12 en ambos grupos de tratamiento con elafibránor, mientras que se mantuvieron relativamente estables en el grupo placebo ($p \leq 0.031$ en las comparaciones entre elafibránor y placebo). Los niveles de fibrinógeno también disminuyeron desde el inicio hasta la semana 12 en ambos grupos tratados con elafibránor, mientras que permanecieron estables en el grupo placebo. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) se redujeron drásticamente desde el inicio hasta la semana 12, llegando incluso a normalizarse en los grupos tratados con elafibránor, mientras que permanecieron estables en el grupo placebo. Los pacientes en los grupos de elafibránor también experimentaron mejoras en la calidad de vida, aunque no todos los cambios fueron clínicamente significativos.

Seguridad (23,24)

Los datos de seguridad para la indicación objeto de este informe de posicionamiento terapéutico provienen del estudio pivotal de fase 3 Elative y del estudio de fase 2 216-1.

Los datos de estudios en la indicación de CBP se complementan con datos de seguridad de estudios en otras indicaciones (hepáticas y no hepáticas). Las indicaciones hepáticas incluyen estudios en participantes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (estudio de fase 3 GFT505-315-1, estudio de fase 2 GFT505-212-7 y estudio de fase 2 GFT505e-218-1) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) (estudio de fase 2 GFT505-219-8). Las indicaciones no hepáticas incluyen obesidad y/o intolerancia anormal a la glucosa, diabetes mellitus y dislipidemia/hiperlipidemia.

El estudio Elative evaluó los efectos clínicos de 80 mg de elafibránor administrado una vez al día en comparación con placebo en 161 pacientes con CBP que no respondían o eran intolerantes al ácido AUDC, durante un máximo de 104 semanas. Actualmente, el estudio tiene una fase de extensión a largo plazo en diseño abierto, con una duración máxima de 5 años. Además, el estudio de fase 2 (216-1) investigó 2 dosis de elafibránor (80 y 120 mg) vs. placebo en 45 participantes con CBP y respuesta inadecuada a AUDC, durante 12 semanas.

Un total de 206 participantes con CBP han sido tratados en los estudios de fase 2 y 3 sobre CBP. De estos, 138 participantes han sido tratados con elafibránor. Además, en el momento del corte de datos del estudio de fase 3 Elative, 45 participantes que recibieron placebo durante el periodo doble ciego habían recibido al menos una dosis de 80 mg de elafibránor en la fase de tratamiento a largo plazo con extensión abierto.

En el momento del corte de datos del estudio Elative, cuando todos los participantes del estudio habían finalizado el periodo de tratamiento doble ciego, la duración media de exposición a 80 mg de elafibránor y placebo fue de 66,2 y 62,2 semanas, respectivamente, lo que corresponde a 137,2 y 63,2 años-persona de exposición, respectivamente. La exposición mediana fue de 63,07 semanas para los 108 participantes que recibieron 80 mg de elafibránor, y 5 (4,6%) participantes tuvieron una exposición a elafibránor durante un periodo de ≥ 96 a < 104 semanas.

Respecto al estudio 216-1, un total de 45 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio, de los cuales 15 participantes recibieron una administración diaria de 80 mg de elafibránor, 120 mg de elafibránor o placebo (aleatorización 1:1:1), con una exposición total media de 85,7 días, 85,1 días y 85,1 días, respectivamente.

El 79% de los pacientes de los estudios Elative y 216-1 tenían menos de 65 años.

En el estudio Elative, los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) notificados en $\geq 5\%$ de los participantes en el grupo de elafibránor, y con una mayor incidencia que en el grupo placebo (diferencia $> 1\%$), fueron mayormente de naturaleza gastrointestinal y transitorios, e incluyeron vómitos (11,1% vs. 1,9%), diarrea (11,1% vs. 9,4%), náuseas (11,1% vs. 5,7%), estreñimiento (8,3% vs. 1,9%), dolor abdominal superior (7,4% vs. 5,7%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (6,5% vs. 1,9%), artralgia (8,3% vs. 3,8%) e infección del tracto respiratorio superior (6,5% vs. 3,8%). Los siguientes TEAE

tendieron a ocurrir con menor frecuencia en los pacientes tratados con elafibranor en comparación con los tratados con placebo: prurito (20,4% vs. 26,4%), fatiga (9,3% vs. 13,2%), COVID-19 (28,7% vs. 37,7%), infección del tracto urinario (11,1% vs. 18,9%) y dolor de cabeza (8,3% vs. 11,3%).

Los datos de seguridad actualizados (con 4 meses adicionales) sobre elafibranor de la fase de extensión a largo plazo del estudio Elative sugieren un perfil de seguridad comparable al informado previamente, sin que se identificaran nuevas preocupaciones de seguridad. Sin embargo, el perfil de seguridad de elafibranor más allá de este periodo adicional de evaluación aún se desconoce.

En el estudio 216-1, los TEAE más frecuentemente notificados en 2 o más pacientes tratados con elafibranor 80 mg, y con una mayor frecuencia que en el grupo placebo, fueron infección viral del tracto respiratorio superior, mareos, dolor de cabeza y prurito. En general, la naturaleza de los eventos adversos más reportados es tratable y transitoria.

En el estudio Elative, los eventos adversos relacionados con el tratamiento (ADR) se observaron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron elafibranor 80 mg (38,9%) y placebo (39,6%), ambos administrados una vez al día.

Las reacciones adversas más comunes asociadas con el elafibranor, presentes en más del 10% de los participantes y con mayor incidencia que en el grupo placebo (n = 53; diferencia >1%), fueron dolor abdominal (11,1% vs. 5,7%), diarrea (11,1% vs. 9,4%), náuseas (11,1% vs. 5,7%) y vómitos (11,1% vs. 1,9%). Estos eventos fueron leves a moderados, no graves, ocurrieron al inicio del tratamiento y tendieron a resolverse en pocos días o semanas sin necesidad de ajustes de dosis ni medidas adicionales. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción del tratamiento fue el aumento de CPK en sangre (3,7%).

En el estudio Elative, los eventos adversos predefinidos (incluyendo lesiones hepáticas, renales y musculares) tendieron a observarse con mayor frecuencia en los pacientes tratados con 80 mg de elafibranor (29,6%) que en aquellos tratados con placebo (26,4%). Esta tendencia también se aplicó a los TEAE de especial interés (6,5% frente a 3,8%), TEAE graves de especial interés (4,6% frente a 1,9%) y TEAE de especial interés que llevaron a la muerte (0,9% frente a 0%) o a la discontinuación del tratamiento (5,6% frente a 1,9%). Las muertes que se produjeron no fueron atribuidas al medicamento administrado.

Discusión

Elafibranor tiene como objetivo tratar la CBP, una enfermedad hepática autoinmune que provoca la destrucción progresiva de los pequeños conductos biliares. Esta condición conduce a la acumulación de bilis y toxinas en el hígado, lo que puede derivar en fibrosis hepática y, eventualmente, en cirrosis. Elafibranor está indicado para su uso en combinación con AUDC en adultos que no responden adecuadamente a este tratamiento, o como monoterapia en aquellos pacientes que no toleran el AUDC.

A elafibranor se le ha concedido una autorización condicional. Esto significa que ha sido autorizado sobre la base de datos menos exhaustivos que los requeridos normalmente porque satisface una necesidad médica no cubierta. El titular de autorización de comercialización debe proporcionar más datos sobre elafibranor. Para confirmar la seguridad y la eficacia de elafibranor en adultos con CBP, la compañía debe realizar un estudio para investigar los beneficios clínicos a largo plazo en pacientes con colangitis biliar primaria tratados con elafibranor (29).

La CBP es una enfermedad rara que afecta a aproximadamente 1 de cada 3.000-4.000 personas en la Unión Europea, siendo significativamente más frecuente en mujeres, con una proporción de 9:1 en comparación con los hombres. Se caracteriza por niveles elevados de ALP y BT, que son marcadores de colestasis y daño hepático. El tratamiento estándar para la CBP es el AUDC, que mejora la supervivencia y retrasa la progresión de la enfermedad. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes no responden adecuadamente a este tratamiento, lo que los coloca en un alto riesgo de progresión hacia la enfermedad hepática en etapa terminal (30).

Elafibranor fue designado medicamento huérfano (31).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tiene directrices específicas para el desarrollo clínico de medicamentos destinados a tratar enfermedades hepáticas, entre ellas la CBP. Esta guía se sitúa dentro del marco de la EMA para las terapias que tratan enfermedades hepáticas crónicas, en concreto en el "Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC)" (32).

La guía reconoce la necesidad médica de terapias alternativas de segunda línea para la CBP. Se recomienda que los estudios con tratamientos complementarios se realicen únicamente con control de placebo e incluyan a pacientes con respuesta insuficiente al AUCD. Los pacientes intolerantes también pueden ser incluidos, aunque se espera que sean una minoría.

La selección de pacientes debe basarse en ALP $\geq 1,67 \times \text{LSN}$ y bilirrubina dentro del rango normal ($< 2 \times \text{LSN}$) después de al menos un año de tratamiento con AUCD (12-16 mg/kg/día). Sin embargo, se sugiere establecer criterios más estrictos, permitiendo solo a aquellos con alteraciones significativas en los marcadores serológicos de CBP. Se puede utilizar una bilirrubina en el "rango alto normal" o anormal como criterio para identificar a pacientes con mayor riesgo de progresión. También pueden aplicarse criterios adicionales relacionados con transaminasas, albúmina, GGT o puntuaciones de riesgo, si están justificados.

Se espera consistencia en los resultados entre pacientes con enfermedad más avanzada y aquellos con enfermedad estable y menos avanzada. Además, los pacientes intolerantes o no respondedores a tratamientos de segunda línea pueden ser incluidos, en cuyo caso dichos tratamientos se reemplazarán por el agente en investigación. Es altamente recomendable contar con una evaluación histológica inicial y un seguimiento en al menos un subgrupo de pacientes no respondedores a AUCD.

En relación con la variable principal, la guía establece que la reducción de la ALP y de la BT (incluyendo reducciones porcentuales y ciertos umbrales) ha sido aceptada como variable principal en estudios de tratamiento complementario y podría respaldar una autorización de comercialización condicional. Aunque se considera aceptable una variable principal basada en estos marcadores, debe estar respaldada por variables secundarias adicionales.

Los umbrales para definir la respuesta deben adaptarse a los criterios de inclusión, priorizando los que estén cerca de la normalización. Se recomienda como variable principal o secundaria una respuesta completa, que implique la normalización de la ALP y un nivel de bilirrubina de $< 0,7 \times \text{LSN}$. Asimismo, se sugiere realizar un análisis de respondedores, evaluando el porcentaje de respondedores en el grupo del medicamento en estudio frente al grupo de control, basado en una definición predefinida.

En cuanto a la duración de los estudios, desde una perspectiva general de eficacia y seguridad, y dependiendo de la magnitud del efecto esperado, se estima que los estudios deberían tener una duración de aproximadamente 2 años. Para demostrar resultados clínicos a largo plazo, se sugiere que la duración del estudio sea de varios años.

El programa de desarrollo clínico de elafibranor incluyó un estudio pivotal de fase 3 (estudio ELATIVE) y un estudio de apoyo de fase 2 (estudio 216-1). El número total de pacientes incluidos en ambos estudios es de 206, un número limitado. Sin embargo, dada la rareza de la enfermedad, se considera suficiente para los objetivos del estudio.

El estudio Elative evaluó la eficacia y seguridad de elafibranor 80 mg en pacientes con CBP con respuesta inadecuada o intolerancia al AUCD. Se trata de un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos de fase 3, seguido de una extensión a largo plazo en abierto. El objetivo principal del período doble ciego del estudio fue evaluar el efecto de elafibranor (80 mg/día) sobre la colestasis, definido por el criterio de valoración principal a las 52 semanas de tratamiento en comparación con el placebo. Las variables secundarias clave incluyeron la normalización de la ALP a las 52 semanas y el cambio en el prurito desde el inicio hasta la semana 52

basado en la escala NRS de peor picazón en CBP en participantes con una puntuación NRS de peor picazón en CBP ≥ 4 al inicio.

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. Además, el porcentaje de pacientes intolerantes al AUCD fue del 5%, lo que es representativo de la realidad de esta enfermedad. Al inicio del estudio, no existía un tratamiento autorizado como segunda línea, por lo que la comparación con el placebo es adecuada y está en línea con las recomendaciones de la guía. En conjunto, la población incluida representa una población con CBP en sus primeros estadios, junto a una subpoblación de pacientes con un estadio más avanzado de la enfermedad (35%).

La duración del estudio es de 1 año, lo cual no se ajusta a las actualizaciones más recientes de la guía, que ahora recomiendan una duración de 2 años. No obstante, es importante señalar que el estudio comenzó cuando la recomendación vigente era de 1 año.

La variable principal (variable compuesta) del estudio fue la respuesta al tratamiento a la semana 52, definida como ALP $< 1,67 \times \text{LSN}$, BT $\leq \text{LSN}$, y reducción de ALP $\geq 15\%$. Esta variable principal, en general, sigue las recomendaciones de la guía de la EMA.

En el grupo de elafibránor 80 mg, 55 de 108 participantes (50,9%) lograron la respuesta al tratamiento, en comparación con 2 de 53 participantes (3,8%) en el grupo placebo. Esto resultó en una diferencia estadísticamente significativa del 47,2% (IC95%: 32,0; 56,9) a favor del grupo de elafibránor. El odds ratio (OR) fue de 37,6 (IC95%: 7,6; 302,2; $p < 0,0001$). Los análisis de sensibilidad confirmaron estos resultados, mostrando consistencia en diferentes enfoques analíticos.

En cuanto a las variables secundarias clave, la normalización de ALP a la semana 52 se logró en 16 de 108 participantes (14,8%) en el grupo de elafibránor, en comparación con 0 de 53 participantes (0,0%) en el grupo placebo. Esto resultó en una diferencia del 14,8% (IC95%: 6,1; 22,7) a favor del grupo de elafibránor, con un OR de infinito (IC95%: 2,8; infinito; $p = 0,0019$). El cambio en el prurito desde el inicio hasta la semana 52 basado en la escala NRS de peor picazón en CBP en participantes con una puntuación NRS de peor picazón en CBP ≥ 4 al inicio mostró una media de cambio de -1,930 en el grupo de elafibránor y de -1,146 en el grupo placebo, con una diferencia de medias de -0,784 (IC95%: -1,986; 0,418; $p = 0,1970$). Aunque se observó una tendencia a la reducción del prurito en el grupo de elafibránor, esta no fue estadísticamente significativa.

Los resultados de los estudios de subgrupos indican que parece haber una respuesta colestásica/bioquímica limitada a la semana 52 para los sujetos con CBP más avanzada. Se han realizado análisis adicionales para evaluar la variable principal y las secundarias clave, estratificando según el prurito y los niveles de ALP o BT al inicio. Los análisis indican que el prurito al inicio (según el puntaje NRS de prurito más severo de CBP ≥ 4) tiene un impacto pequeño o nulo en la eficacia, mientras que el determinante más fuerte de respuesta a elafibránor fue representado por las otras variables de estratificación: ALP $> 3 \times \text{LSN}$ o BT $> \text{LSN}$. Se obtendrá más información a través del estudio ELFIDENCE a largo plazo (33).

Respecto a los pacientes tratados con elafibránor como monoterapia debido a intolerancia al AUCD, solo 6 pacientes recibieron elafibránor y 2 placebo. Solo hay datos disponibles para 4 de los 6 pacientes al final del estudio: en 3 de ellos se observó una reducción de ALP (que varió de -90 a -182 U/L), pero solo 1 fue considerado respondedor según la definición de la variable principal; en el paciente restante se vio un aumento de 215 U/L. Dada la rareza del trastorno y la aún mayor rareza de la intolerancia al AUCD (estimada entre el 3 y el 5% de los pacientes), se reconoce que proporcionar evidencia completamente integral antes de la autorización puede no ser factible. Es importante señalar que existe una alta necesidad no satisfecha en pacientes con CBP que no toleran el AUCD. Por lo tanto, se acordó que elafibránor puede ser utilizado como monoterapia en pacientes que no pueden tolerar el AUCD. Además, se dispondrá de más datos sobre el uso de monoterapia con los resultados del estudio no intervencionista ELFINITY (34).

Una de las principales incertidumbres es la relevancia clínica a largo plazo de los cambios bioquímicos observados en el estudio clínico principal. Aunque la reducción de ALP y BT se asocia con mejores resultados clínicos en la literatura,

estos biomarcadores no están validados como variables subrogadas de la supervivencia con hígado nativo. La falta de datos a largo plazo sobre la progresión de la enfermedad, la necesidad de trasplante hepático y la mortalidad es una limitación significativa que debe abordarse en estudios futuros.

Además, la normalización de ALP, que sería el objetivo óptimo del tratamiento, solo se logró en un 14,8% de los pacientes tratados con elafibránor, lo que sugiere que la eficacia del tratamiento puede ser limitada en algunos pacientes. La falta de efecto significativo en BT, un predictor importante de la progresión de la CBP, también es una preocupación, especialmente en pacientes con niveles basales normales de BT. Estos hallazgos subrayan la necesidad de datos confirmatorios basados en puntos finales clínicos en estudios a largo plazo.

Otra incertidumbre importante es la falta de datos sobre la eficacia de elafibránor en pacientes con CBP más avanzada, entre los 54 participantes con enfermedad avanzada, 16/35 (46%) participantes tratados con elafibránor frente a 0/19 (0%) con placebo alcanzaron la variable primaria de respuesta de la colestasis. Debido al número limitado de participantes con enfermedad avanzada, estos resultados deben interpretarse con precaución. Los análisis exploratorios de fibrosis hepática no mostraron signos claros de efecto, y las mediciones no invasivas de fibrosis hepática no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. La progresión lenta de la CBP requiere una exposición más prolongada al medicamento y una evaluación de más pacientes para obtener una comprensión completa de su impacto en la fibrosis hepática.

En cuanto a la mejora del prurito, medido como el cambio desde el valor inicial en el prurito hasta la semana 52 y la semana 24. El análisis se realizó en el conjunto de análisis de prurito por ITT (n=44 elafibránor vs 22 placebo), que incluía pacientes con prurito moderado a severo con una puntuación inicial de ≥ 4 en la escala NRS (media \pm DE: 6,2 \pm 1,50 y 6,3 \pm 1,15). Los resultados no alcanzaron significación estadística, aunque se observó una tendencia a la disminución en el grupo de elafibránor (-1,9; IC95%: -2,6; -1,3) comparado con placebo (-1,1; IC95%: -2,1; -0,2). Resultados similares se observaron en la semana 24 y también en el conjunto ITT.

Análisis adicionales que evaluaron la proporción de participantes con una disminución de al menos 1, 2 o 3 puntos en la puntuación NRS desde el inicio hasta las semanas 24 y 52 fueron consistentes con esta tendencia. Los resultados del análisis de la puntuación total de prurito 5D fueron similares.

En resumen, parece haber una tendencia a la mejora del prurito, pero es de entidad modesta y no se considera que este efecto tenga relevancia clínica establecida.

La indicación de elafibránor como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC se basa en datos muy limitados, lo que introduce una incertidumbre significativa sobre su eficacia en este subgrupo. Del mismo modo, los participantes con cirrosis descompensada u otras causas de enfermedad hepática fueron excluidos, de modo que no hay datos clínicos en esta subpoblación. La necesidad de datos adicionales en este contexto es reconocida y se generarán más datos post-autorización.

En cuanto al perfil de seguridad, los EA más relevantes asociados al tratamiento con elafibránor en pacientes con CBP incluyen dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, todos ellos con una incidencia del 11,1% en el grupo de elafibránor comparado con el grupo placebo. Estos EA fueron no graves, de leves a moderados, y tendieron a resolverse en días o semanas sin necesidad de modificar la dosis o implementar medidas de apoyo adicionales.

La elevación de la CPK en sangre fue la reacción adversa más frecuente que motivó la interrupción del tratamiento, con una incidencia del 3,7% en el grupo de elafibránor.

El perfil de seguridad a corto plazo de elafibránor parece manejable, con EA principalmente gastrointestinales de naturaleza leve a moderada. Sin embargo, la asociación potencial con eventos hepáticos y miopatías, incluida la rabdomiolisis, es una preocupación que requiere un seguimiento adicional. La exposición limitada de pacientes con

CBP a elafibránor (n=206) y el seguimiento a corto plazo en los estudios clínicos actuales aumentan el riesgo de hallazgos fortuitos y limitan la capacidad de detectar eventos adversos raros.

El OCA fue el primer medicamento autorizado para la indicación analizada en este informe de posicionamiento terapéutico. Actúa como un potente agonista selectivo del receptor X farnesoide (FXR), un regulador clave en el hígado e intestino que controla la síntesis y el transporte de ácidos biliares, así como vías inflamatorias, fibróticas y metabólicas.

Su eficacia se basa en el estudio de fase III POISE, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 meses que incluyó a 216 pacientes con CBP que habían estado en tratamiento con AUDC o que no lo toleraban. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una ALP < 1,67 x LSN, una BT normal y una disminución de ALP \geq 15%. Los criterios de inclusión fueron muy similares al del estudio ELATIVE. Los resultados mostraron que tanto la dosis de 10 mg como la dosis ajustada de OCA produjeron aumentos clínicos y estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo, observándose mejoras en las primeras dos semanas. Al final del estudio, un 46% de los pacientes en el grupo de dosis escalonada alcanzaron la variable principal frente al 10% de en el grupo tratado con placebo, con una diferencia significativa respecto al grupo placebo ($p < 0,0001$). En general, el OCA fue superior al placebo en la variable principal tanto a los 6 como a los 12 meses (20, 35).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha recomendado la revocación de la autorización de comercialización de Ocaliva® (ácido obeticoólico). En el momento de la autorización condicional de comercialización, OCA demostró que reducía los niveles sanguíneos de ALP y bilirrubina en pacientes con CBP, lo que se entendió como una mejora del estado hepático de los pacientes. Sin embargo, una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional de este medicamento, era confirmar su beneficio en estudios adicionales. En el estudio 747-302 realizado, diseñado para confirmar los beneficios clínicos y la seguridad de OCA en pacientes que no responden adecuadamente al UDCA o que no pueden tomarlo, no se ha observado diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con este medicamento y los que recibieron placebo. Por ello, la eficacia de OCA en la indicación autorizada no se ha podido confirmar. Esta recomendación del CHMP tiene lugar tras la revisión de los datos disponibles bajo el procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) 726/2004, mediante el cual la Comisión Europea (CE) solicitó al CHMP que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo del medicamento. Esta recomendación del CHMP se ha confirmado por la CE, de modo que la autorización de comercialización de OCA ha sido revocada (36).

No se han localizado comparaciones directas con otros tratamientos con la misma indicación disponibles, ni con tratamientos de uso fuera de indicación, como los fibratos o la budesonida.

Existe una revisión sistemática y un metanálisis en red que compara la eficacia de diferentes tratamientos farmacológicos para mejorar los niveles ALP en pacientes con CBP refractaria al tratamiento con UDCA. En el metanálisis se seleccionaron un total de 23 estudios que incluyeron 1.734 participantes. Estos estudios compararon diferentes tratamientos combinados con UDCA frente a la monoterapia con UDCA en pacientes con CBP refractaria al tratamiento con UDCA. Los resultados indicaron que la combinación de bezafibrato y UDCA mostró una mejora significativa en los niveles de ALP, con una diferencia media (MD) de 104,49 (IC95%: 60,41; 161,92). De manera similar, la combinación de fenofibrato y UDCA también produjo una reducción significativa de los niveles de ALP, con una MD de 87,81 (IC95%: 52,34; 129,79). En cuanto a la combinación de OCA con UDCA, se observó una mejora, con una MD de 65,21 (IC95%: 8,99; 121,80), mientras que la combinación de seladelpar con UDCA mostró una reducción aún mayor en los niveles de ALP, con una MD de 117,39 (IC95%: 19,97; 213,95). La mejor respuesta fue observada con la combinación de elafibránor y UDCA, con una MD de 140,73 (IC95%: 74,34; 209,98), seguida por saroglitazar y UDCA, que también logró una mejora significativa, con una MD de 132,09 (IC95%: 13,99; 247,04). Los tratamientos combinados mostraron una mejora significativa en los niveles de ALP en comparación con la monoterapia con UDCA, siendo elafibránor el

tratamiento más eficaz, seguido de saroglitazar. Los agonistas del PPAR resultaron ser los más eficaces en la mejora de los niveles de ALP en estos pacientes (37).

Conclusión

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

A las 52 semanas del estudio pivotal Elative, el 71% de los participantes con $ALP \leq 3 \times LSN$ o $BT < LSN$ tratados con elafibranor lograron respuesta de la colestasis frente al 6% con placebo. En aquellos con $ALP > 3 \times LSN$ o $BT > LSN$, la respuesta fue del 21% con elafibranor y del 0% con placebo.

Se observa una reducción en los niveles de ALP en el grupo tratado con elafibranor en comparación con el placebo, a partir de la cuarta semana y manteniéndose durante las 52 semanas del estudio.

Entre los 54 participantes con enfermedad avanzada, el 46% de los tratados con elafibranor alcanzaron la respuesta primaria de colestasis, mientras que ninguno de los que recibieron placebo lo logró. Sin embargo, dado el número reducido de participantes, estos resultados deben interpretarse con cautela.

En participantes con prurito moderado a intenso al inicio, el grupo tratado con elafibranor mostró el mayor descenso en la puntuación WI-NRS hasta las semanas 24 y 52 en comparación con el placebo, aunque sin alcanzar significación estadística.

En cuanto al perfil de seguridad, los datos disponibles sobre el uso de elafibranor en pacientes con CBP son limitados. El perfil de seguridad a corto plazo, evaluado en tratamientos de hasta un año, parece ser manejable. Sin embargo, el perfil de seguridad a largo plazo sigue siendo desconocido.

El EA más común notificado con elafibranor son los eventos gastrointestinales. También se ha observado un posible aumento en el riesgo de eventos hepáticos y miopatías, aunque no se ha establecido una relación causal clara.

La combinación de elafibranor y AUDC es la única opción de tratamiento autorizada para el tratamiento de la colangitis biliar primaria en adultos que no responden adecuadamente al AUDC 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), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Cambio en el prurito desde el valor basal hasta la semana 52 y la semana 24 medido por la WI-NRS en CBP en participantes con prurito de moderado a intenso en el momento basal en el estudio Elative

| Puntuación NRS de prurito más intenso en CBP | Elafibranor 80 mg (N = 44) | Placebo (N = 22) |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Hasta la semana 52 | | |
| Efecto del tratamiento hasta la semana 52 (a) | | |
| Media de mínimos cuadrados | -1,93 | -1,15 |
| IC95% | (-2,60; -1,26) | (-2,14; -0,15) |
| Diferencia de medias ajustadas con placebo | -0,78 | -- |
| IC95% | (-14,99; 0,42) | -- |
| p-valor | 0,1970 | -- |
| Hasta la semana 24 | | |
| Efecto del tratamiento hasta la semana 52 (b) | | |
| Media de mínimos cuadrados | -1,60 | -1,26 |
| IC95% | (-2,25; -0,95) | (-2,20; -0,31) |
| Diferencia de medias ajustadas con placebo | -0,34 | -- |
| IC95% | (-1,49; 0,80) | -- |

a El efecto del tratamiento hasta la semana 52 es el promedio de los cambios en NRS desde el inicio para los seis periodos de 4 semanas.

b El efecto del tratamiento hasta la semana 24 es el promedio de los cambios en NRS desde el inicio para los 13 periodos de 4 semanas.

Tabla 2. Cambio en el prurito desde el valor basal hasta la semana 52 en las puntuaciones totales de picor en PBC-40 y 5-D en pacientes con prurito de moderado a intenso en el momento basal

| Puntuaciones totales de picor en PBC-40 | Elafibranor 80 mg (N = 44) | Placebo (N = 22) | Diferencia entre tratamientos |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Puntuación total de picor en PBC-40: cambio en la semana 52^[1] | | | |
| Media de mínimos cuadrados (IC95%) | -2,5 (-3,4; -1,6) | -0,1 (-1,6; 1,3) | -2,3 (-4,0; -0,7) |
| Puntuación total de picor en 5-D: cambio en la semana 52^[1] | | | |
| Media de mínimos cuadrados (IC95%) | -4,2 (-5,6; -2,9) | -1,2 (-3,3; 0,9) | -3,0 (-5,5; -0,5) |

[1] En el análisis se utiliza el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con tratamiento, visitas (hasta la semana 52) e interacción tratamiento-visita como factores fijos y ajustado por la puntuación basal y el factor de estratificación de ALP >3 × LSN o BT >LSN

Referencias

- 1 Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34(3):265-72.
- 2 Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jan 23;3:1.
- 3 Adam L, Zoldan K, Hofmann M, Schultheiss M, Bettinger D, Neumann-Haefelin C, Thimme R, Böettler T. Follicular T Helper Cell Signatures in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun*. 2018 Sep 7;2(9):1051-1063.
- 4 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;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*. 2010 Jul;53(1):162-9
- 6 Kurtovic J, Riordan SM, Williams R. The natural history of asymptomatic primary biliary cirrhosis. *QJM*. 2005 May;98(5):331-6.
- 7 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308.
- 8 Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med*. 2012 Dec 4;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*. 2005 Sep;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*. 1996 Nov 23;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*. 1999 Mar;30(3):408-12.
- 12 Corpechot C, Pujol-Robert A, Wendum D, Galotte M, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2004 Jun;24(3):187-93.
- 13 Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis*. 2007 May;27(2):161-72.
- 14 Hirschfield GM, Heathcote EJ. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2008 May;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*. 1998 Feb;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*. 2017 Jul;67(1):145-172.
- 17 Colangitis biliar primaria. Orpha.net. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/186> [Acceso septiembre 2024]
- 18 Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, Vergara M, Vendrell B, Gil A. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018 Oct;110(10):641-649.
- 19 Ficha técnica de ácido ursodesoxicólico (Adisocol) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83490/FT_83490.html.pdf [Acceso septiembre 2024]
- 20 Ficha técnica del Ácido Obeticólico (Ocaliva) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161139002/FT_1161139002.html.pdf [Acceso septiembre 2024]
- 21 Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):635-43.
- 22 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*. 2000 Feb;31(2):318-23.
- 23 Ficha técnica de Elafibranor (Iqirvo®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_es.pdf [Acceso septiembre 2024]
- 24 Iqirvo: EPAR - Public assessment report (EMA/372188/2024). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso septiembre 2024]
- 25 Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, *et al*. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):795-805.
- 26 A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-label Long Term Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg in Patients With Primary Biliary Cholangitis With Inadequate Response or Intolerance to Ursodeoxycholic Acid. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665> [Acceso septiembre 2024]



- 27 Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, *et al*. A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1344-1354.
- 28 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor at Doses of 80 mg and 120mg After 12 Weeks of Treatment in Patients With Primary Biliary Cholangitis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03124108> [Acceso septiembre 2024]
- 29 Iqirvo : EPAR - Medicine overview. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/iqirvo-epar-medicine-overview_es.pdf [Acceso diciembre 2024]
- 30 de Veer RC, Harms MH, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Janssen HLA, *et al*, Global PBC Study Group. Liver transplant-free survival according to alkaline phosphatase and GLOBE score in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Nov;56(9):1408-1418.
- 31 Iqirvo (Elafibranor). Orphan Maintenance Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/iqirvo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [Acceso diciembre 2024]
- 32 EMA Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) 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 [Acceso septiembre 2024]
- 33 A Phase III Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016842> [Acceso septiembre 2024]
- 34 Prospective Non-interventional, Phase IV Multicentre Study to Assess the Effectiveness, Safety and Tolerability of Elafibranor 80 mg/Day in Participants With Primary Biliary Cholangitis Receiving Treatment in a Real-world Setting. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447168> [Acceso septiembre 2024]
- 35 Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido obeticólico (Ocaliva®) en colangitis biliar Primaria. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obeticolico-Ocaliva-colangitis-biliar-primaria.pdf> [Acceso octubre 2024]
- 36 Union Register of not active medicinal products for human use. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1139.htm> [Acceso diciembre 2024]
- 37 Lin W, Wang JX, Liu YJ. Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Jan 29;13(1):46.