

## ***Salute - Colangite biliare primitiva: Ipsen presenta i risultati dello studio Elative***

**Roma - 15 nov 2023 (Prima Notizia 24) Elafibranor è stato generalmente ben tollerato con un profilo di sicurezza ben documentato e coerente con gli studi precedenti.**

Ipsen ha annunciato i risultati dello studio registrativo di Fase III Elative, che sono stati presentati durante l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) e contemporaneamente pubblicati sul New England Journal of Medicine. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di elafibranor, un doppio agonista PPAR allfa e delta, in fase sperimentale, per il trattamento di persone con colangite biliare primitiva (PBC), rara malattia epatica autoimmune. I risultati mostrano miglioramenti statisticamente significativi nei biomarcatori di progressione di malattia in tutti gli endpoint principali; relativamente all'endpoint composito primario, si è osservato un significativo beneficio del trattamento con elafibranor, con una differenza del 47% ( $P < 0,001$ ) in termini di risposta biochimica, nei pazienti trattati con elafibranor 80 mg (51%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (4%). Nello studio, una risposta biochimica è definita come fosfatasi alcalina (ALP)  $< 1,67$  volte il limite superiore di normalità (ULN), diminuzione dell'ALP  $\geq 15\%$  e bilirubina totale (TB)  $\geq$  ULN a 52 settimane. ALP e BT sono riconosciuti quali importanti predittori della progressione della PBC. La riduzione dei livelli di entrambi questi parametri può indicare un miglioramento del danno colestatico e un beneficio nella funzionalità epatica. Solo i pazienti trattati con elafibranor hanno raggiunto la normalizzazione dell'ALP (limite superiore di 104 U/L nelle femmine e 129 U/L nei maschi) alla 52° settimana (15% vs 0% placebo,  $P = 0.002$ ), un endpoint secondario chiave dello studio. L'effetto biochimico significativo di elafibranor misurato attraverso la riduzione dell'ALP è stato ulteriormente supportato da dati che dimostrano che le riduzioni dei livelli di ALP rispetto al basale nel gruppo elafibranor sono state rapide, evidenti già alla 4a settimana, e mantenute fino alla 52esima settimana, con una diminuzione dell'ALP del 41% con elafibranor rispetto al placebo. "Quando trattiamo la colangite biliare primitiva, il nostro primo obiettivo è controllare efficacemente la progressione della malattia, che potrebbe portare all'insufficienza epatica. I risultati dello studio Elative forniscono dati convincenti, a supporto di elafibranor che può consentirci di raggiungere questo obiettivo evidenziando un beneficio terapeutico altamente significativo e potenzialmente associato a migliori risultati clinici", ha affermato il dottor Christopher Bowlus, Professor of Gastroenterology and Hepatology, University of California Davis, U.S. "Inoltre, i nostri pazienti hanno bisogno di trovare beneficio dai pesanti sintomi della PBC, in particolare chi è gravato da un prurito di grado moderato e grave. I dati dello studio Elative hanno dimostrato un possibile miglioramento del prurito nei pazienti trattati con elafibranor rispetto a quelli trattati con placebo. Nel complesso, questi dati suggeriscono che elafibranor potrebbe offrire una nuova opportunità per trattare efficacemente la PBC". Elative ha valutato l'effetto di elafibranor sul prurito grave utilizzando tre diversi strumenti di misurazione a disposizione dei pazienti: la riduzione del prurito osservata con elafibranor rispetto

a placebo e valutata attraverso il questionario "PBC Worst Itch NRS" non è risultata statisticamente significativa (media LS, - 1.93 rispetto a -1.15; differenza, -0.78; IC 95%, da -1.99 a 0.42; P=0.20); maggiori riduzioni del prurito con elafibranor rispetto a placebo alla 52esima settimana sono state osservate utilizzando il questionario "PBC-40 quality of life" (differenza media LS -2.3; IC 95%, da -4.0 a -0.7) e con il punteggio totale del prurito 5-D (differenza media LS, -3.0 IC 95%, da -5.5 a -0.5). "Questi risultati suggeriscono che elafibranor potrebbe essere un trattamento efficace come opzione terapeutica di seconda linea in grado di modificare il paradigma terapeutico della PBC", ha affermato Christelle Huguet, Executive Vice President e Head of Research and Development in Ipsen. "I dati dello studio Elative ci hanno permesso di comprendere meglio come gestire efficacemente sia la progressione della malattia sia la relativa sintomatologia che ancora grava su molte persone che vivono con PBC. Non sarebbe stato possibile studiare il potenziale di nuovi trattamenti, senza il coinvolgimento dei pazienti, delle loro famiglie e dei loro caregiver, ai quali siamo immensamente grati. La Colangite Biliare Primitiva (PBC) è una malattia epatica rara, autoimmune, colestatica, che colpisce principalmente le donne (circa nove donne per ogni uomo). Un accumulo di bile e tossine (colestasi) e un'inflammatione cronica provocano fenomeni fibrotici irreversibili sotto forma di cicatrici all'interno del fegato con distruzione dei dotti biliari. È una condizione cronica che può peggiorare nel tempo se non trattata in modo efficace, portando al trapianto di fegato e, in alcuni casi, alla morte prematura. La PBC ha un impatto notevole sulla vita quotidiana delle persone con sintomi debilitanti, tra cui più comunemente il prurito e faticabilità. Attualmente, non sono disponibili trattamenti approvati in grado di gestire efficacemente sia la progressione della malattia sia i sintomi che impattano sulla vita del paziente. "Convivere con la PBC può essere estremamente impegnativo per molte persone. Si vive quotidianamente con la paura che la malattia progredisca e occorre gestire al meglio il peso dei sintomi, che a volte possono essere così debilitanti da richiedere uno sforzo immane per andare avanti", ha spiegato Mo Christie, Head of Patient Services, della PBC Foundation, UK. "Come persona che vive con la PBC, apprezzo che medici, pazienti e famiglie vogliano comprendere cosa significhi convivere con una condizione incurabile e quale impatto questa condizione possa avere quotidiano. È di vitale importanza nel dialogo con i nostri medici, poter aver accesso a tutte le informazioni, le cure e i farmaci efficaci disponibili". Elafibranor è stato ben tollerato nello studio. Percentuali simili di pazienti nel gruppo di trattamento e nel gruppo placebo hanno manifestato eventi avversi, eventi avversi correlati al trattamento, eventi avversi gravi o eventi avversi che hanno portato all'interruzione dello stesso. Gli eventi avversi che si sono verificati con frequenza in più del 10% dei pazienti trattati con elafibranor rispetto al placebo includevano dolore addominale, diarrea, nausea e vomito. Elafibranor ha un profilo di sicurezza ben documentato in un'ampia popolazione di pazienti coerente con i dati di sicurezza raccolti nei precedenti studi su elafibranor in altre indicazioni, inclusa la steatoepatite non-alcolica (Non -Alcoholic steatohepatitis, NASH). "Le persone con colangite biliare primitiva necessitano di nuove opzioni terapeutiche che permettano di controllare l'evoluzione della malattia che altrimenti potrebbe portare ad un'insufficienza epatica" ha commentato il Prof. Marco Carbone, studioso di malattie autoimmuni del fegato presso l'Università di Milano-Bicocca. "I risultati dello studio Elative hanno dimostrato che elafibranor può avere un

impatto significativo sulla progressione della malattia e sui sintomi che quando presenti possono essere estremamente debilitanti, in particolar modo il prurito. Si tratta di un risultato importante per tutta la comunità scientifica e per i pazienti che potrebbero beneficiare di un nuovo trattamento in grado migliorare qualità di vita e rallentare la progressione della malattia.”“Come specialista da anni impegnata nelle malattie epatiche, ho accolto con interesse i risultati dello studio Elative che offrono alla comunità scientifica e alle persone con PBC una nuova opzione per il trattamento di questa rara patologia cronica che colpisce prevalentemente le donne tra i 40 e i 60 anni, rappresentando ancora oggi una sfida clinica” ha commentato Vincenza Calvaruso, prof. associato in gastroenterologia e specialista in gastroenterologia ed epatologia presso l’azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone di Palermo. “Elafibranor ha le potenzialità per rispondere a un bisogno ancora insoddisfatto e ha dimostrato di essere efficace sia sulla progressione della malattia, sia sui sintomi ad essa associati, che impattano in maniera significativa sulla quotidianità delle persone con PBC”. I dati derivanti dal trial Elative vengono utilizzati a supporto delle richieste sottomesse alle autorità regolatorie di tutto il mondo per l’autorizzazione di elafibranor come trattamento per la PBC.

*di Angela Marocco Mercoledì 15 Novembre 2023*