

Quaderni

della SIF

Anno XVII n.1 – Dicembre 2025

NUMERO SPECIALE

Colangite Biliare Primitiva

1 Editoriale — 3 Colangite biliare primitiva: inquadramento clinico, diagnostico, prognostico e terapeutico — 8 Recettori immunologici e molecole di segnalazione nella patogenesi della colangite biliare primitiva — 12 Dalla diagnosi precoce alle prospettive future nella colangite biliare primitiva — 17 Impatto economico e sociale della colangite biliare primitiva — 21 Seladelpar: un nuovo agonista selettivo per i recettori PPAR δ nel trattamento della colangite biliare primitiva — 26 Elafibranor nel trattamento della colangite biliare primitiva — 30 Lezioni di “regolatorio” dalla farmacoterapia della PBC



Società Italiana di Farmacologia

Riconosciuta con D.M. del MURST del
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467
pag. 722 vol. 2°

SEDE LEGALE E OPERATIVA
Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

segreteria@sifweb.org
www.sifweb.org

Consiglio Direttivo

PRESIDENTE
Armando Genazzani

PAST PRESIDENT
Giuseppe Cirino

SEGRETARIO
Fabrizio Gardoni

CONSIGLIERI
Marianosaria Bucci, Vincenzo Calderone,
Carlmeia Fimognari, Ferdinando Nicoletti,
Marco Pistis, Patrizia Popoli

Quaderni della SIF

DIRETTORE RESPONSABILE
Vincenzo Calderone

COMITATO DI REDAZIONE
Andrea Ballerini
Milo Gatti
Davide Grisafi
Pietro Nunnari
Arianna Pani
Maria Elena Scamoni (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE
EDRA S.p.a.

CHIEF BUSINESS & CONTENT OFFICER
Ludovico Baldessin

PROJECT DIRECTOR
Susanna Garofalo

EDITORIAL PROJECT MANAGER
Lidia Adami



Pubblicazione iscritta nel Registro della
Stampa, Tribunale di Milano in data 20
settembre 1997, n. 528

STAMPA
Jona s.r.l.

DESIGN
pupilla grafik

FOTO IN COPERTINA
Girl with red hat, Unsplash

SOMMARIO

EDITORIALE	1
<i>V. Calderone</i>	
Colangite biliare primitiva: inquadramento clinico, diagnostico, prognostico e terapeutico	3
<i>A. Craxi</i>	
Recettori immunologici e molecole di segnalazione nella patogenesi della colangite biliare primitiva	8
<i>F. Maione</i>	
Dalla diagnosi precoce alle prospettive future nella colangite biliare primitiva	12
<i>A. Rossi, L. Dell'Oro, M. Carbone, M. Viganò</i>	
Impatto economico e sociale della colangite biliare primitiva	17
<i>P. A. Cortesi</i>	
Seladelpar: un nuovo agonista selettivo per i recettori PPARδ nel trattamento della colangite biliare primitiva	21
<i>M. R. Brunetto, M. Fornai</i>	
Elafibranor nel trattamento della colangite biliare primitiva	26
<i>S. Gaetani, E. G. Giannini, M. Marzioni</i>	
Lezioni di "regolatorio" dalla farmacoterapia della PBC	30
<i>A. Genazzani</i>	

Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.

Il presente numero speciale di Quaderni della SIF può essere diffuso solo nella sua interezza.

Pubblicazione realizzata grazie al contributo incondizionato di



GILEAD



IPSEN

EDITORIALE

La colangite biliare primitiva (PBC), un tempo definita “cirrosi biliare”, è un’epatopatia autoimmune cronica a lenta progressione ed è considerata una malattia rara, sebbene la sua reale diffusione sembri essere stata a lungo sottostimata. I dati epidemiologici recenti evidenziano un incremento di incidenza e prevalenza a livello globale, certamente attribuibile al cambiamento demografico, ma anche ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche e ad un maggior grado di consapevolezza clinica. Nei Paesi dell’area mediterranea le stime di prevalenza oscillano tra 10 e 20 casi ogni 100.000 persone, con impatto nettamente superiore sul sesso femminile (oltre il 90% dei pazienti sono donne) e sulla fascia di età tra i 40 e i 70 anni. In Italia, si calcola che la PBC interessi circa 8.000-10.000 persone, ma il numero di casi non diagnosticati o di diagnosi tardive è probabilmente elevato.

Pur rientrando nella categoria delle malattie rare, la PBC produce un “burden” sanitario ed economico tutt’altro che trascurabile: accanto alla spesa farmaceutica, elevati e non del tutto identificabili sono i costi indiretti legati alla ridotta produttività, all’assistenza sociosanitaria di lungo periodo e all’impatto della malattia anche in termini sociali e psicologici (dovuti anche alla presenza di sintomi invalidanti come fatica cronica e prurito colestatico, spesso resistenti ai trattamenti convenzionali).

Negli ultimi anni, le conoscenze sui meccanismi molecolari e immunologici alla base della PBC si sono notevolmente approfondite: si è chiarito il ruolo delle cellule T citotossiche, delle vie di segnalazione infiammatorie e dei recettori nucleari degli acidi biliari, come FXR e PPAR. La PBC è infatti il risultato di una risposta autoimmune diretta contro i piccoli dotti biliari intraepatici, che conduce progressivamente alla colestasi cronica, alla fibrosi e, nei casi non trattati, a cirrosi ed insufficienza epatica. Gli anticorpi anti-mitochondriali (AMA) rappresentano il marcatore diagnostico tipico, rilevabile in oltre il 90% dei pazienti, ma l’origine del processo autoimmunario rimane multifattoriale ed è influenzata da predisposizione genetica, fattori ambientali e alterazioni del microbiota.

Per oltre due decenni, l’acido ursodesossicolico (UDCA) ha rappresentato l’unico trattamento efficace per la PBC, in grado di migliorare la funzione epatica e la sopravvivenza libera da trapianto. Tuttavia, un’ampia percentuale di pazienti (fino al 40%) mostra una risposta incompleta o una vera e propria refrattarietà/intolleranza al trattamento. In questa popolazione, l’acido obeticolico — agonista del recettore nucleare farnesoide X (FXR), recentemente revocato in Europa — ha rappresentato fino a poco tempo fa l’opzione di seconda linea, il cui uso è stato però spesso limitato da effetti collaterali, quali in particolare il peggioramento del prurito.

Vincenzo Calderone
*Università di Pisa, Direttore
Responsabile di Quaderni
della SIF*

A fronte del ritiro dell'acido obeticolico e quindi dell'inaccessibilità a valide scelte alternative o complementari all'UDCA, di particolare interesse ed attualità sono due molecole emergenti di nuova generazione, elafibranor e seladelpar. Questi agonisti del recettore PPAR sono in grado di agire non solo sul metabolismo degli acidi biliari, ma anche sui processi infiammatori e fibrotici che accompagnano e sostengono la progressione della malattia.

Il particolare, elafibranor è un agonista duale PPAR-alfa/delta, che nello studio di fase III *ELATIVE* ha dimostrato una riduzione significativa dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP) e di altri marcatori di colestasi, accompagnata da un miglioramento dei sintomi, in particolare della fatica e del prurito. Nel 2024 il farmaco ha ottenuto l'approvazione da parte della FDA e l'autorizzazione condizionata dalla Commissione europea per l'uso nei pazienti non responsivi a UDCA, in monoterapia o in combinazione. Seladelpar è invece un agonista selettivo di PPAR-delta, che ha seguito un percorso analogo e altrettanto promettente. Gli studi di fase III *RESPONSE* hanno infatti confermato una riduzione significativa di ALP e un effetto clinicamente rilevante sul prurito. Anche seladelpar ha ottenuto l'autorizzazione condizionata da parte dell'EMA nel 2025.

L'efficacia di questi due farmaci non si misura soltanto in termini di risposta biochimica, ma anche sul piano della sostenibilità: la riduzione delle complicanze, il ritardo nella progressione della malattia e la possibile diminuzione del ricorso al trapianto di fegato sembrano promettere un ritorno clinico ed economico tangibile.

Accanto a questi nuovi approcci farmacologici, è interessante anche scrutare l'orizzonte per individuare strategie future: in tale prospettiva, gli inibitori di enzimi della famiglia delle NADPH ossidasi (ad esempio NOX1 e NOX4) e gli inibitori del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT-i) per il trattamento del prurito refrattario rappresentano promettenti strumenti in uno scenario terapeutico sempre più articolato e orientato al miglioramento della qualità di vita del paziente.

È comunque da sottolineare che la corretta gestione della PBC non può e non deve limitarsi al solo approccio farmacologico. È necessaria l'ottimizzazione di un modello di presa in carico che includa diagnosi precoce, stratificazione prognostica, monitoraggio non invasivo della fibrosi (tramite elastografia) e valutazione multidisciplinare delle comorbidità autoimmuni e metaboliche. In tal senso, l'esperienza maturata nel nostro Paese con le reti epatologiche e i percorsi diagnostico-terapeutici integrati può garantire un approccio omogeneo alla gestione delle malattie epatiche rare e può costituire un modello virtuoso anche a livello europeo. ■

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA: INQUADRAMENTO CLINICO, DIAGNOSTICO, PROGNOSTICO E TERAPEUTICO

Antonio Craxì

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo



Foto di Amokrane Ait Kaci, Unsplash

Definizione ed eziopatologia

La colangite biliare primitiva (PBC - *Primary Biliary Cholangitis*) è un'epatopatia autoimmune cronica caratterizzata da distruzione dei dotti biliari intraepatici, colestasi cronica, fibrosi progressiva e, nei casi avanzati, cirrosi e insufficienza epatica [1]. Il suo marcatore immunologico è la positività per autoanticorpi anti-mitocondrio (AMA) contro il

complesso piruvato deidrogenasi (PDC-E2) [2, 3]. Nei rari casi di pazienti AMA-negativi, la diagnosi può essere supportata dalla presenza di anticorpi antinucleari specifici (ANA) anti-gp210 e anti-sp100 [2-5]. La patogenesi implica predisposizione genetica e fattori ambientali tra cui xenobiotici con mimetismo del lipato, infezioni urinarie ricorrenti e alterazioni del microbiota intestinale [6].

Diagnosi e valutazione prognostica

La diagnosi richiede almeno due dei seguenti tre criteri [2-5]:

- 1 ALP persistentemente elevata.
- 2 Presenza di AMA (se assenti, ANA specifici per PBC).
- 3 Istologia compatibile con colangite cronica non suppurativa con distruzione dei dotti interlobulari.

La misura della *stiffness* epatica

(LSM - *Liver Stiffness Measurement*) tramite elastografia transiente a vibrazione controllata (VCTE - *Vibration-Controlled Transient Elastography*) è il test di riferimento per stimare il rischio di eventi clinici; un suo aumento progressivo segnala una prognosi sfavorevole [7-11]. La prognosi a lungo termine può essere stimata con buona accuratezza attraverso la risposta biochimica a 12 mesi all'acido ursodesossicolico (UDCA) e mediante modelli validati come GLOBE e UK-PBC che integrano dati clinici e di laboratorio [2, 4, 5, 12-14] (Tabella 1). Inoltre, la qualità di vita (QoL) dei pazienti può risultare compromessa da sintomi come affaticamento e prurito colestatico [2, 15]. La fatica colpisce oltre metà dei pazienti e risulta severa in circa il 20%. Ha una patogenesi multifattoriale e non correla con lo stadio della malattia [15], mentre il prurito impatta sul sonno e sulla funzione quotidiana [12].

Nuove terapie oltre l'UDCA

L'UDCA (*Ursodeoxycholic Acid*) esercitando un'azione epatoprotettiva attraverso la riduzione di ALP, bilirubina e transaminasi, è la terapia di riferimento per la PBC [16] (UDCA). Tuttavia, il 15-40% dei pazienti

presenta effetti collaterali o una risposta incompleta al trattamento [17]. Per questo motivo, sono state sviluppate nuove terapie mirate a *target* innovativi (Tabella 2) tra cui agonisti del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR) e inibitori selettivi di NADPH ossidasi 1 e 4 (NOX1/4).

Per i pazienti con PBC che non rispondono adeguatamente alla terapia con UDCA, nella pratica clinica vengono usati anche i fibrati per promuovere l'escrezione degli acidi biliari. Tuttavia, va ricordato che sono farmaci utilizzati in regime off-label [18, 19]. Il bezafibrato, favorisce la secrezione di fosfolipidi biliari, proteggendo il fegato, le vie biliari e modulando negativamente alcune vie infiammatorie [18, 20]. In pazienti con risposta insufficiente a UDCA, l'aggiunta di bezafibrato ha prodotto una risposta biochimica completa, con riduzione di ALP, bilirubina e miglioramento del prurito e rigidità epatica [21].

Gli agonisti PPAR duali e selettivi come elafibranor e seladelpar associano effetti metabolici e antinfiammatori [22-24]. Elafibranor è un agonista di PPAR α, δ [25]; il suo meccanismo d'azione non è ancora chiarito, ma sembra

inibire la sintesi degli acidi biliari e ridurre i livelli di ALP [25]. La sua azione su diverse vie metaboliche e infiammatorie offre un approccio terapeutico più ampio rispetto ai trattamenti tradizionali [25]. Nello studio di fase 3 ELATIVE®, elafibranor ha ridotto i livelli di ALP e di altri marcatori di colestasi, migliorando i sintomi correlati alla malattia e mantenendo un profilo di sicurezza favorevole [26]. Inoltre, analisi esplorative aggiuntive hanno dimostrato un miglioramento della fatica e un impatto favorevole sul prurito valutato con alcune scale sintomatologiche, oltre a una riduzione di indici infiammatori e fibrotici, con implicazioni positive sulla sintomatologia complessiva [27]. Nel 2024 il farmaco ha ottenuto l'approvazione dalla FDA [22] e l'autorizzazione condizionata dalla Commissione europea per il trattamento della CBP, in combinazione con UDCA o in monoterapia nei *non-responder* [24].

Seladelpar è un agonista del recettore PPAR- δ [28] che stimola il rilascio del fattore di crescita dei fibroblasti dagli epatociti, riducendo l'accumulo di acidi biliari [28, 29]. Inoltre, favorisce l'espressione del fenotipo antinfiammatorio nelle cellule di Kupffer e nei macrofagi [29, 30]. Studi

Tabella 1

Strumenti di stratificazione prognostica in PBC

Strumento	Componenti	Outcome predetto	Performance	Riferimenti bibliografici
GLOBE score	Età, bilirubina, albumina, ALP, piastrine (12 mesi UDCA)	Sopravvivenza libera da trapianto	C-statistic ≈ 0.8 in deriv./ valid. multicentriche	[13]
UK-PBC risk score	Albumina, piastrine (baseline) + bilirubina, ALP, AST/ALT (12 mesi)	Rischio 5/10/15 anni di trapianto/morte	AUROC > 0.90 in validazione	[14]
UDCA Response Score (URS)	Età, ALP, bilirubina, colesterolo, piastrine (pre-UDCA)	Probabilità di risposta biochimica a UDCA	AUROC ≈ 0.87 (deriv.)	[1]
Elastografia (VCTE)	LSM basale e Δ LSM/anno	Eventi clinici (scompenso/ trapianto/morte)	Cut-off 10/15 kPa; $\Delta \geq 2.1$ kPa/ anno ad alto rischio	[3,7-11]

di fase 3 hanno dimostrato che il farmaco riduce i livelli di ALP, ALT, GGT e bilirubina totale e migliora il prurito colestatico rispetto al placebo mostrando al contempo un profilo di tollerabilità e sicurezza favorevole [31]. Nel 2025 l'EMA ha concesso autorizzazione condizionata alla commercializzazione nell'UE come *add-on* a UDCA nei *non-responder* [23]. Setanaxib è un inibitore di NOX1/4 che riduce la produzione di specie reattive dell'ossigeno coinvolte nella fibrogenesi e nell'infiammazione [32-34]. In studi di fase 2/2b ha dimostrato riduzioni di ALP nella popolazione complessiva, e nel sottogruppo ad alto rischio, anche della *stiffness* epatica [17, 35-38]. Analisi post-hoc hanno suggerito un possibile beneficio sulla fatica [17,35-38].

Gestione del prurito

Il prurito colestatico, spesso resistente all'UDCA, compromette gravemente la QoL [2]. Poiché la sua riduzione rappresenta un obiettivo terapeutico chiave, nell'inquadramento del prurito è fondamentale escludere una colestasi extraepatica e verificare l'eventuale uso di farmaci con effetto pruritogeno [2]. La gestione segue un approccio sequenziale con le resine sequestranti, come la colestiramina, che costituisce il trattamento di prima linea [2,4]. In caso di mancata risposta, è indicata la rifampicina, con monitoraggio della possibile epatotossicità durante il trattamento [2,4]; in assenza di efficacia, possono essere utilizzati gli antagonisti degli oppioidi, come naltrexone o nalmefene

[4]. In casi selezionati anche gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina come la sertralina possono ridurre il prurito [2]. Gli inibitori del trasportatore apicale sodio-dipendente (IBAT) possono essere impiegati nei pazienti refrattari ad altre terapie. Linerixibat interrompe la circolazione enteroepatica, riducendo l'accumulo degli acidi biliari e il prurito [32]. In uno studio di fase 3, ha ridotto rapidamente e in modo duraturo prurito e disturbo del sonno con eventi gastrointestinali lievi-moderati [39-42].

Gestione e prospettive terapeutiche

La gestione della malattia integra diagnosi e stratificazione del rischio

Tabella 2

Terapie approvate e in sviluppo per PBC (stato 2025), meccanismi, evidenza e safety principale.

Farmaco	Meccanismo	Endpoint principali	Evidenza chiave	Stato regolatorio 2025	EA comuni
Ursodesossicolico (UDCA)	Idrofilico; citoprotezione e miglioramento flusso biliare	↓ALP, bilirubina; ↑sopravvivenza libera da eventi nei responder	Linee guida AASLD/EASL; criteri Paris/GLOBE/UK-PBC [1,2,4,5,13,14]	Prima linea globale	GI lievi
Bezafibrato	Agonista PPAR-α	Risposta biochimica composita; ↓prurito	BEURSO RCT, 24 mesi [21]	Off-label in alcuni Paesi/uso di combinazione	Mialgie, ↑creatinemia
Elafibranor	Agonista PPAR-α/δ	Endpoint composito (ALP<1.67×ULN, ↓ALP ≥15%, bilirubina ≤ULN); segnali su PRO	ELATIVE, fase 3, NEJM 2024 [24,26]	Iter regolatorio in corso (sottomissioni 2024-2025)	GI (dolore addominale, diarrea)
Seladelpar	Agonista PPAR-δ	Endpoint composito (ALP<1.67×ULN, ↓ALP ≥15%, bilirubina ≤ULN); segnali su PRO; miglioramento prurito; risposta biochimica sostenuta	Hepatology 2023 (3 mesi) e NEJM 2024 [29,30]the percentage of patients who met the primary end-point criteria (reduction in alkaline phosphatase with normal bilirubin	Iter regolatorio in corso (sottomissione 2025)	Cefalea, GI (dolore addominale e distensione addominale)
Linerixibat	Inibitore IBAT/ASBT	↓prurito (NRS), ↓sleep-interference; rapidità d'azione	GLISTEN fase 3, LBA EASL 2025; NDA/MAA accettate [39-42]	In revisione FDA/EMA (PDUFA 2026) [43]	GI (diarrea)
Setanaxib (GKT831)	Inibitore NOX1/4 (potenziale antifibrotico)	↓ALP; ↓LSM in sottogruppi ad alto rischio; miglioramento fatica (post-hoc)	Fase 2 RCT; TRAN-SFORM fase 2b (top-line [17,35,36,38])	Sperimentale	Cefalea, GI lievi

tramite strumenti di stratificazione prognostica (GLOBE/UK-PBC), elastografia e *screening* di comorbidità autoimmuni/osteometaboliche [2-5,13,14]. Il monitoraggio prevede l'analisi biochimica ogni 3-6 mesi, LSM ogni 24 mesi (annuale se la fibrosi è significativa o in progressione) e ricalcolo periodico del rischio tramite strumenti come UK-PBC e GLOBE per identificare la mancata risposta e la candidabilità a terapie di seconda linea. Da un punto di vista farmacologico, nei *non-responder* a UDCA sono da considerare le combinazioni di UDCA con fibrati (farmaci utilizzati in regime off-label) o agonisti PPAR selettivi (elafibranor, seladelpar) [23,24], mentre IBAT-i sono indicati nel prurito refrattario [39-42]. Setanaxib è un'opzione sperimentale con potenziale antifibrotico [32-34].

La gestione della PBC sta evolvendo da un approccio fondato sugli esiti biochimici a un modello che integra *endpoint* surrogati validati (*stiffness* epatica, LSM) e idealmente *endpoint* clinici compositi. L'uso combinato di modelli prognostici (GLOBE, UK-PBC), variazioni di LSM e *patient-reported outcomes* per sintomi come prurito e fatica consente di individuare con precisione il momento ottimale per intervenire e la scelta delle terapie aggiuntive. Sul fronte farmacologico, accanto ai farmaci già approvati come elafibranor e seladelpar, sono in corso sviluppi su nuovi agonisti dei recettori PPAR, antagonisti NOX1/4 e IBAT, con l'obiettivo di migliorare la risposta nei pazienti con malattia a rischio residuo. ■

Bibliografia

- Carbone M, Nardi A, Flack S, Carpino G, Varvaropoulou N, Gavrila C, *et al.* Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sept 1;3(9):626-34.
- Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 July 1;67(1):145-72.
- Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021 Sept 1;75(3):659-89.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2022 Apr;75(4):1012-3.
- Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis. *The Lancet.* 2024 Sept 14;404(10457):1053-66.
- Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperis E, *et al.* Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. *Hepatology.* 2021 Sept;74(3):1496-508.
- Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, *et al.* Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Elastography in Staging Liver Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar 1;13(3):440-51.
- Lam L, Soret PA, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, *et al.* Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Dec 1;22(12):2432-2441.e2.
- Corpechot C, Gaouar F, Naggar AE, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, *et al.* Baseline Values and Changes in Liver Stiffness Measured by Transient Elastography Are Associated With Severity of Fibrosis and Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology.* 2014 Apr 1;146(4):970-979.e6.
- Ding D, Guo G, Cui L, Jia G, Wang X, Zhang M, *et al.* Prognostic significance of liver stiffness in patients with primary biliary cholangitis: validation of Baveno VII criteria. *Hepatology.* 2024 Feb 1;18(1):206-15.
- Poupon RE, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R, Chwalow J, Group and the FPS. Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):489-94.
- Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, *et al.* Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology.* 2015 Dec 1;149(7):1804-1812.e4.
- Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, *et al.* The UK PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for longterm prediction of end stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):930-50.
- Lynch EN, Campani C, Innocenti T, Dragoni G, Biagini MR, Forte P, *et al.* Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. *World J Hepatol.* 2022 June 27;14(6):1111-9.
- van Hooff MC, Werner E, van der Meer AJ. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. *Eur J Intern Med.* 2024 June 1;124:14-21.
- Invernizzi P, Carbone M, Jones D, Levy C, Little N, Wiesel P, *et al.* Setanaxib, a first-in-class selective NADPH oxidase 1/4 inhibitor for primary biliary cholangitis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Liver Int.* 2023;43(7):1507-22.
- Corpechot C. The Role of Fibrates in Primary Biliary Cholangitis. *Curr Hepatol Rep.* 2019 Mar 1;18(1):107-14.
- 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 June 1;74(6):1344-54.
- Cançado GGL, Couto CA, Guedes LV, Braga MH, Terrabuio DRB, Cançado ELR, *et al.* Fibrates for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis Unresponsive to Ursodeoxycholic Acid: An Exploratory Study. *Front Pharmacol [Internet].* 2022 Jan 20 [cited 2025 Aug 11];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.818089/full>
- Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Gruyer AL, Habersetzer F, Mathurin P, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2018 June 7;378(23):2171-81.

- 22** Iqirvo (elafibranor) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com. [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.drugs.com/history/iqirvo.html>
- 23** Gilead. Seladelpar (Livdelzi) granted conditional marketing authorization in the EU for PBC <https://www.gilead.com/news-and-press/> [Internet]. [cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/>
- 24** Ipsen's Iqirvo® (elafibranor) approved in the European Union as first new treatment for primary biliary cholangitis in nearly a decade [Internet]. Global. [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.ipsen.com/press-releases/ipsens-iqirvo-elafibranor-approved-in-the-european-union-as-first-new-treatment-for-primary-biliary-cholangitis-in-nearly-a-decade-2949674/>
- 25** Gul MH, Waheed A, Wardak AB, Shah Y, Azam Raja HA, IImaguook B, *et al.* Elafibranor: a breakthrough therapy revolutionizing primary biliary cholangitis (PBC) treatment. *Ann Med Surg.* 2025 Feb;87(2):454-6.
- 26** 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 28;390(9):795-805.
- 27** Late-breaking exploratory data highlights the impact of IQIRVO® (elafibranor) on fatigue and provides mechanistic insights into anti-inflammatory and symptom-related effects in patients with primary biliary cholangitis [Internet]. Global. [cited 2025 Sept 8]. Available from: <https://www.ipsen.com/press-releases/late-breaking-exploratory-data-highlights-the-impact-of-iqirvo-elafibranor-on-fatigue-and-provides-mechanistic-insights-into-anti-inflammatory-and-symptom-related-effects-in-patients-with-prim-3075746/>
- 28** Kouno T, Liu X, Zhao H, Kisseleva T, Cable EE, Schnabl B. Selective PPAR δ agonist seladelpar suppresses bile acid synthesis by reducing hepatocyte CYP7A1 via the fibroblast growth factor 21 signaling pathway. *J Biol Chem.* 2022 July 1;298(7):102056.
- 29** 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.* 2024 Feb 28;390(9):783-94.
- 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.* 2023 Aug;78(2):397.
- 31** Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, *et al.* Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2024 July;80(1):27.
- 32** Jiang JX, Chen X, Serizawa N, Szyndralewicz C, Page P, Schröder K, *et al.* Liver fibrosis and hepatocyte apoptosis are attenuated by GKT137831, a novel NOX4/NOX1 inhibitor in vivo. *Free Radic Biol Med.* 2012 July 15;53(2):289-96.
- 33** Aoyama T, Paik YH, Watanabe S, Laleu B, Gaggini F, Fioraso-Cartier L, *et al.* Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent. *Hepatology.* 2012;56(6):2316-27.
- 34** Bettaieb A, Jiang JX, Sasaki Y, Chao TI, Kiss Z, Chen X, *et al.* Hepatocyte Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced Oxidase 4 Regulates Stress Signaling, Fibrosis, and Insulin Sensitivity During Development of Steatohepatitis in Mice. *Gastroenterology.* 2015 Aug 1;149(2):468-480.e10.
- 35** Jones D, Carbone M, Invernizzi P, Little N, Nevens F, Swain MG, *et al.* Impact of setanaxib on quality of life outcomes in primary biliary cholangitis in a phase 2 randomized controlled trial. *Hepatol Commun.* 2023 Mar;7(3):e0057.
- 36** Campos J, PhD. Trial Evaluating Setanaxib for PBC Meets Primary Endpoint [Internet]. Rare Disease Advisor. 2024. [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.rarediseaseadvisor.com/news/trial-evaluating-setanaxib-pbc-met-primary-endpoint>
- 37** Calliditas Therapeutics Suisse SA. TRANSFORM: A 24-week, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Phase 2b Trial of Setanaxib in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Elevated Liver Stiffness [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 Apr [cited 2025 Aug 14]. Report No.: NCT05014672. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014672>
- 38** Calliditas Therapeutics. TRANSFORM phase 2b trial topline results positive in PBC [Internet]. 2024 July 26.
- 39** GLISTEN phase III trial results show linerixibat significantly improves cholestatic pruritus (relentless itch) in primary biliary cholangitis (PBC) | GSK [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/glisten-phase-iii-trial-results-show-linerixibat-significantly-improves-cholestatic-pruritus/>
- 40** Linerixibat significantly improves cholestatic pruritus in PBC: results of the pivotal Phase 3 GLISTEN trial [Internet]. [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://www.natap.org/2025/EASL/EASL_24.htm
- 41** GSK drug meets main goal in late-stage study to treat relentless itch. Reuters [Internet]. 2024 Nov 19. [cited 2025 Aug 14]; Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/gsk-drug-meets-main-goal-late-stage-study-treat-relentless-itch-2024-11-19/>
- 42** GlaxoSmithKline. A Two-part, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Linerixibat for the Treatment of Cholestatic Pruritus in Participants With Primary Biliary Cholangitis (PBC) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 July [cited 2025 Aug 15]. Report No.: NCT04950127. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04950127>
- 43** Linerixibat New Drug Application (NDA) accepted for review by the US FDA for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cholangitis (PBC) | GSK [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/linerixibat-new-drug-application-nda-accepted-for-review-by-the-us-fda/>

RECETTORI IMMUNOLOGICI E MOLECOLE DI SEGNALAZIONE NELLA PATOGENESI DELLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

Francesco Maione

ImmunoPharmaLab (laboratorio certificato ISO9001), Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II



Foto di Vitaly Gariev, Unsplash

La colangite biliare primitiva (PBC - *Primary Biliary Cholangitis*) è una epatopatia autoimmune cronica caratterizzata da un processo infiammatorio distruttivo che colpisce i piccoli dotti biliari intraepatici, culminando in colestasi e cirrosi. La patogenesi della PBC è multifattoriale

e implica una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali, mediata da risposte immunitarie aberranti.

Istologicamente, è definita dalla colangite non suppurativa distruttiva cronica e dalla presenza

di anticorpi antimitocondriali (AMA) nel siero, che sono un marcatore diagnostico altamente specifico. La malattia progredisce verso la fibrosi epatica e, in assenza di trattamento, può condurre all'insufficienza epatica.

Diversi recettori immunologici e molecole di segnalazione svolgono un ruolo cruciale nella modulazione dell'attivazione e della regolazione della risposta immunitaria nella PBC, delineando le loro potenziali implicazioni terapeutiche.

Le citochine pro-infiammatorie, quali l'interleuchina-1 beta (IL-1 β), l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), sono riconosciute come mediatori essenziali nel processo infiammatorio epatico [1]. I recettori per queste citochine, ampiamente espressi su diverse popolazioni cellulari, inclusi epatociti, colangiociti e cellule immunitarie residenti nel fegato (es. cellule di Kupffer, cellule stellate epatiche), innescano cascate di segnalazione intracellulare che culminano nella trasduzione del segnale e nella promozione della risposta infiammatoria. Nella PBC, l'interazione disregolata tra queste citochine e i loro recettori

contribuisce significativamente alla distruzione progressiva dei dotti biliari intraepatici, perpetuando il danno tissutale (**Tabella 1**).

Il processo di flogosi è strettamente correlato all'attivazione della risposta immunitaria. I linfociti T, in particolare le sottopopolazioni CD4⁺ (T helper) e CD8⁺ (citotossici), svolgono un ruolo centrale nella risposta autoimmune della PBC [2]. Il recettore delle cellule T (TCR) è responsabile del riconoscimento specifico degli epitopi antigenici presentati in associazione con le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) dalle cellule presentanti l'antigene (APC). Questo riconoscimento innesca l'attivazione dei linfociti T. La modulazione di tale attivazione è critica e avviene tramite molecole co-stimolatorie e co-inibitorie. Tra queste, CD28 fornisce un segnale co-stimolatorio essenziale per l'attivazione completa dei linfociti T, mentre il CTLA-4 (Cytotoxic

T-Lymphocyte-Associated protein 4), un recettore inibitorio, compete con CD28 per il legame con i ligandi B7 (CD80/CD86) sulle APC, attenuando la risposta immunitaria e promuovendo la tolleranza immunitaria. Le disfunzioni nell'equilibrio tra questi segnali co-stimolatori e co-inibitori possono contribuire alla perdita di tolleranza e all'insorgenza dell'autoimmunità nella PBC.

Un esempio è rappresentato dagli interferoni (IFN), in particolare l'interferone di tipo I (IFN- α/β), citochine con potenti effetti antivirali e immunomodulatori [2]. I recettori per gli interferoni (IFNAR), espressi su una vasta gamma di cellule, mediano gli effetti biologici di questi composti. Nella PBC, vi è evidenza di un'attivazione dell'asse dell'interferone di tipo I, suggerendo che questi percorsi di segnalazione possano contribuire all'infiammazione cronica e alla progressione della malattia.

Tabella 1

Principali recettori immunologici coinvolti nella patogenesi della colangite biliare primitiva (PBC) e loro funzioni chiave.

RECETTORI IMMUNOLOGICI NELLA PBC (Primary Biliary Cholangitis)

Recettori per le citochine pro-infiammatorie

- Mediatori chiave nell'infiammazione epatica
- Coinvolti nella progressione della malattia

Recettori per i linfociti T

- Regolano l'attivazione e la migrazione dei linfociti
- Fondamentali per la risposta autoimmune

Recettori per gli acidi biliari

- Controllano il metabolismo degli acidi biliari
- Implicati nella disfunzione epatobiliare

Recettori autoimmunitari e anticorpi antimitocondriali (AMA)

- Target immunologici specifici della PBC
- Indicativi della risposta autoimmune contro i mitocondri

Recettori Toll-like (TLRs) e risposta infiammatoria

- Rilevano pattern molecolari associati ai patogeni
- Attivano le vie infiammatorie innate

Recettori per l'interferone

- Modulano la risposta antivirale e immunitaria
- Influenzano l'attivazione delle cellule immunitarie

Implicazioni Terapeutiche

- Target per nuovi farmaci immunomodulatori
- Possibilità di modulare l'infiammazione e la progressione della PBC

L'attivazione persistente di IFNAR può sostenere la risposta infiammatoria e indurre meccanismi che portano alla distruzione dei dotti biliari, potenzialmente attraverso l'induzione di molecole pro-apoptotiche o la modulazione della funzione delle cellule T.

Anche l'immunità innata è implicata nell'eziopatogenesi e nella progressione della PBC. I recettori Toll-like (TLRs) sono una classe di recettori di riconoscimento di *pattern* (PRR) che svolgono un ruolo cruciale nell'immunità innata, riconoscendo *pattern* molecolari associati a patogeni (PAMPs) e *pattern* molecolari associati al danno (DAMPs) [3]. Nella PBC, è stata dimostrata un'espressione e un'attivazione aumentate di specifici TLRs, in particolare TLR3 e TLR9, che riconoscono rispettivamente RNA a doppio filamento e DNA non metilato. L'attivazione di questi recettori contribuisce alla produzione di citochine pro-infiammatorie e all'amplificazione della risposta autoimmune. Ad esempio, l'attivazione di TLR3 nei macrofagi epatici (cellule di Kupffer) induce la produzione di interferone di tipo I, che può amplificare ulteriormente la risposta immunitaria aberrante contro gli

epiteli biliari, perpetuando il ciclo infiammatorio e distruttivo.

Contestualmente, un ruolo chiave è svolto dai recettori per gli acidi biliari, fondamentali nella regolazione dell'omeostasi degli acidi biliari e nella modulazione dell'infiammazione epatica [4]. Il recettore nucleare farnesoide X (FXR) (NR1H4) è un recettore nucleare ligando-dipendente che regola l'espressione di numerosi geni coinvolti nella sintesi, nel trasporto e nel metabolismo degli acidi biliari. L'attivazione di FXR è associata alla riduzione della sintesi di acidi biliari e all'aumento del loro efflusso, contribuendo a mitigare il danno epatico indotto da colestasi. Il recettore accoppiato a proteine G degli acidi biliari (GPBAR1, noto anche come TGR5) è un recettore transmembrana espresso su diverse cellule, inclusi colangiociti, cellule immunitarie (es. macrofagi) ed epatociti. L'attivazione di TGR5 media effetti anti-infiammatori e metabolici, inclusa la soppressione della produzione di citochine pro-infiammatorie. Disfunzioni nell'attività o nell'espressione di questi recettori possono esacerbare la patogenesi della PBC, alterando l'omeostasi degli acidi biliari e promuovendo l'infiammazione e la conseguente attivazione immunitaria.

A livello sierologico, gli anticorpi antimitocondriali (AMA) rappresentano invece i biomarcatori caratteristici della PBC, rilevabili in oltre il 90% dei pazienti. Questi autoanticorpi sono primariamente diretti contro i componenti del complesso enzimatico della piruvato deidrogenasi (PDC-E2) localizzata nella membrana mitocondriale interna [3]. Sebbene gli AMA siano un criterio diagnostico essenziale, il loro ruolo patogenetico diretto nel danno epatico rimane oggetto di intensa ricerca. È ipotizzato che gli AMA possano contribuire alla citotossicità o all'induzione di risposte immunitarie secondarie. Altri autoanticorpi, inclusi gli anticorpi antinucleo (ANA) con specifici *pattern* (es. nucleare puntato o centromero), sono anch'essi frequentemente associati alla PBC, sebbene con minore specificità diagnostica.

La crescente comprensione del ruolo dei recettori immunologici nella patogenesi della PBC ha aperto nuove prospettive per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate. Negli ultimi anni, la ricerca ha permesso di approfondire il ruolo del sistema immunitario nella colangite biliare primitiva (PBC), portando allo sviluppo di terapie sempre più mirate.

Tabella 2

Principali target terapeutici nella PBC, meccanismo d'azione e stato di sviluppo clinico dei farmaci correlati.

Target terapeutico	Meccanismo d'azione	Stato attuale	Esempi
Recettore FXR	Riduce la tossicità degli acidi biliari e l'infiammazione	Approvato (e revocato)	Acido obeticolico
Recettori TLR (es. TLR3, TLR9)	Inibizione delle vie di segnalazione pro-infiammatorie	In fase pre-clinica e clinica	Inibitori sperimentali
Interferoni e recettori correlati	Modulazione della risposta immunitaria mediata da inteferoni	In studio	Farmaci anti-interferone
Linfociti T (es. CTLA-4)	Ripristino della tolleranza immunitaria: riduzione dell'autoattività linfocitaria	In studio	Abatacept (inibitore CTLA-4)

In particolare, si è scoperto che specifici recettori immunologici partecipano in modo attivo al danno infiammatorio dei piccoli dotti biliari. Questa conoscenza ha favorito la progettazione di farmaci che agiscono proprio su questi recettori o sulle vie di segnalazione a essi collegate. Tra i trattamenti più promettenti, troviamo gli agonisti del recettore FXR, come l'acido obetico, che aiutano a regolare la produzione e il flusso degli acidi biliari, riducendone la tossicità (**Tabella 2**). Allo stesso tempo, sono allo studio modulatori dei recettori TLR, in grado di limitare la risposta infiammatoria che caratterizza la PBC.

Anche l'interferone, un messaggero del sistema immunitario, rappresenta un bersaglio terapeutico interessante: interferendo con le sue vie di segnalazione, si potrebbe contenere la progressione della malattia. Infine, nuove terapie mirano a regolare l'attivazione dei linfociti T, cellule direttamente coinvolte nell'attacco autoimmune al fegato. Tutte queste strategie si basano sulla modulazione mirata del sistema immunitario e hanno l'obiettivo comune di rallentare la progressione verso la cirrosi e preservare la funzione epatica. ■

Bibliografia

- 1 Kouroumalis E., Notas G. Primary biliary cirrhosis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2015 Aug 6;6(3):32-58. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i3.32.
- 2 Mao TK, Lian ZX, Selmi C, *et al.* Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42(4):802-808.
- 3 Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014 Aug;34(3):334-40. doi: 10.1055/s-0034-1383732.
- 4 Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, Distrutti E. Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders. *Prog Lipid Res.* 2010;77:101020.
- 5 Kamisawa T *et al.* Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *2009 May 21; 15(19): 2357-2360.*
- 6 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-643.
- 7 Yang Y. *et al.* Mechanism-based target therapy in primary biliary cholangitis: opportunities before liver cirrhosis? *Front. Immunol.*, 30 May 2023 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1184252>.

DALLA DIAGNOSI PRECOCE ALLE PROSPETTIVE FUTURE NELLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

Alberto Rossi¹, Liliana Dell'Oro¹, Marco Carbone^{2,3}, Mauro Viganò⁴

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

²Divisione di Gastroenterologia, Centro per le Malattie Autoimmuni del Fegato, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

³Epatologia e Gastroenterologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁴Unità di Gastroenterologia, Epatologia e Trapianto, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo



Foto di Adam Valstar, Unsplash

Introduzione

La colangite biliare primitiva (PBC - *Primary Biliary Cholangitis*) è una malattia epatica cronica, autoimmune e colestatica rara che colpisce

prevalentemente le donne tra i 40 e i 70 anni, anche se studi epidemiologici recenti hanno evidenziato un aumento dell'incidenza a livello globale [1, 2]. I fattori che conducono all'insorgenza della malattia non sono

completamente compresi. Si ritiene che le influenze ambientali svolgano un ruolo significativo nell'innescare la PBC, interagendo con fattori di rischio immunogenetici ed epigenetici. In passato la malattia era

nota come “cirrosi biliare primitiva”. Tuttavia, nel 2015 il termine “cirrosi” è stato eliminato per diverse ragioni: le maggiori conoscenze sull'evoluzione della malattia, l'incremento dei casi diagnosticati in una fase non avanzata di malattia, ma soprattutto per evitare lo stigma della parola “cirrosi” [3]. Negli ultimi anni, infatti, la prognosi dei pazienti è notevolmente migliorata grazie alla diagnosi precoce e alle terapie disponibili in grado di evitare o rallentare la progressione del danno epatico [4, 5]. Per tali ragioni la definizione “cirrosi” risulterebbe inappropriata nella maggior parte dei pazienti, causando peraltro disagio, senso di colpa o vergogna perché associata nell'immaginario comune all'abuso alcolico o ai comportamenti a rischio. Al contrario, la nuova denominazione “colangite biliare primitiva” descrive meglio la natura autoimmune e infiammatoria della malattia consentendo un migliore inquadramento della patologia ed una maggiore chiarezza nella comunicazione medico-paziente.

Questo articolo intende esaminare l'importanza della diagnosi precoce della PBC e la gestione integrata dei pazienti alla luce delle terapie attuali e future.

L'importanza della diagnosi precoce

La PBC è causata da un'aggressione immunologica diretta contro le cellule epiteliali dei piccoli dotti biliari interlobulari mediata prevalentemente dai linfociti T. Tale danno porta alla progressiva distruzione dei dotti, fino alla loro scomparsa, con conseguente stasi biliare cronica (colestasi) e danno degli epatociti: questo quadro può evolvere a cirrosi e insufficienza epatica [4, 6].

La diagnosi di PBC si pone dopo aver escluso la presenza di una ostruzione

biliare extraepatica, ed altre cause di epatopatia (es. danno da farmaci, da virus, metabolico, ecc.) che possano giustificare il quadro clinico e soddisfacendo almeno due dei seguenti criteri diagnostici [4]:

- 1 Fosfatasi alcalina (FA) sopra il valore di norma;
- 2 Presenza di anticorpi anti-mitocondrio (AMA) con titolo $\geq 1:40$, oppure anticorpi antinucleari specifici per PBC (anti-sp100 o anti-gp210);
- 3 Quadro istologico compatibile con PBC.

Livelli elevati di FA, in genere associati alla elevazione di gamma-GT (γ -GT), con positività per AMA sono sufficienti per porre diagnosi senza necessità di biopsia epatica. Sebbene la biopsia epatica non sia sempre necessaria, può essere utile sia per definire la stadiazione dell'epatopatia, ovvero per valutare il livello di fibrosi e sovvertimento parenchimale, ma anche per escludere la presenza di co-fattori come la steatoepatite o la sovrapposizione con epatite autoimmune (AIH). Nonostante sia da sempre ritenuta il *reference standard* per la diagnosi e la stadiazione di tutte le malattie epatiche, la biopsia epatica risente delle problematiche legate al campionamento, per la possibile non uniforme distribuzione del danno biliare (comune nella PBC) e/o per la ridotta dimensione del frustolo, ma anche e soprattutto per la variabilità inter-osservatore nella lettura del preparato istologico tra diversi patologi [7]. Tuttavia, la limitazione maggiore della biopsia epatica è rappresentata dall'essere una procedura invasiva e con un rischio, seppur raro, di complicanze [8].

Ad oggi la biopsia epatica resta comunque indicata nei casi in cui [4]:

- la diagnosi non sia chiara;
- vi sia il sospetto di epatopatie associate (epatite autoimmune, steatoepatite);

- il paziente non risponda adeguatamente alla terapia con acido ursodesossicolico (UDCA).

La diagnosi precoce ed il conseguente avvio tempestivo della terapia con UDCA, ed eventualmente con le seconde linee di trattamento qualora vi fosse una mancata risposta all'UDCA, consentono di rallentare la progressione della malattia e migliorarne il decorso [9]. I dati dimostrano come i pazienti senza malattia evoluta alla diagnosi e con risposta completa alla terapia abbiano una prognosi eccellente; la sopravvivenza di questi pazienti è, infatti, sovrapponibile a quella della popolazione generale mentre un ritardo diagnostico è associato ad una prognosi peggiore ed a maggiori complicanze [10].

La valutazione e la gestione dei sintomi e delle comorbidità della PBC

Alla diagnosi, la maggior parte dei pazienti (50-60%) è asintomatico mentre la restante parte presenta sintomi impattanti sulla qualità di vita. Astenia e prurito sono le manifestazioni cliniche più comuni [11, 12], insieme ai disturbi cognitivi lievi, come alterazioni della memoria e della concentrazione [13]. Il prurito interessa dal 20 al 70% dei pazienti [14]. L'astenia cronica (*chronic fatigue*) costituisce uno dei sintomi più debilitanti nei pazienti con PBC e la sua origine spesso multifattoriale impone un'attenta valutazione clinica tesa ad escludere cause alternative o concomitanti tra cui: ipotiroidismo, anemia, depressione e/o disturbi dell'umore, disturbi del sonno, malattie autoimmuni, carenze vitaminiche o di minerali (vitamina D, zinco, magnesio), disturbi metabolici o nutrizionali e uso di farmaci. Alla diagnosi, inoltre, possono già essere presenti segni e sintomi riconducibili alla presenza di altre

malattie autoimmuni associate alla PBC. Tra le patologie autoimmuni più frequentemente associate vi sono: la sindrome di Sjögren, la tiroidite autoimmune, le connettiviti e il fenomeno di Raynaud [15, 16]. La sindrome di Sjögren, in particolare, si manifesta nel 40-65% dei casi con i sintomi tipici della cosiddetta sindrome secca, che comprende xerostomia (secchezza della bocca), xeroftalmia (secchezza oculare) e secchezza vaginale. Questi sintomi, spesso invalidanti, sono causati da una disfunzione delle ghiandole esocrine [17-19]. Nei pazienti con PBC è tipico l'aumento dei lipidi sierici, sebbene sia raramente associato ad un rischio cardiovascolare aumentato, anche per l'elevata prevalenza della lipoproteina-X con effetto anti-aterogeno [20, 21]. In questi pazienti il trattamento ipolipemizzante segue le indicazioni generali che considerano il profilo di rischio cardiovascolare, da valutare congiuntamente con il medico di assistenza primaria e, se necessario, con il cardiologo. I pazienti con PCB sono altresì a rischio (fino al 50% dei casi) di una ridotta densità minerale ossea (BMD) con osteopenia e osteoporosi a causa di una combinazione di fattori metabolici, infiammatori e nutrizionali legati all'epatopatia cronica e alla colestasi [22]. Nello specifico, la ridotta escrezione biliare determina un malassorbimento di vitamina D e calcio; inoltre, come in tutte le malattie autoimmuni, vi è un'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-6) che favoriscono il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti e inibiscono l'attività degli osteoblasti. La colestasi severa, la menopausa e la cirrosi si associano poi ad una più marcata riduzione della BMD [23]. Per queste ragioni in tutti i pazienti con PBC deve essere eseguita alla diagnosi una mineralometria ossea computerizzata (MOC) ed uno studio del metabolismo osseo (PTH, calcio, fosforo, calciuria,

vitamina D, telopeptide C), inviando allo specialista per l'avvio, qualora indicato, del trattamento specifico che varia dalla modifica dello stile di vita e delle abitudini alimentari, alla supplementazione di vitamina D e calcio fino all'uso di farmaci anti-risorbitivi [4, 24, 25].

Per tutte queste ragioni, nei pazienti con PBC il processo diagnostico e l'inquadramento iniziale dovrebbero prevedere la ricerca delle comorbidità autoimmuni e metaboliche, un'accurata valutazione dei sintomi e della qualità della vita cui fa seguito una gestione multidisciplinare per una presa in carico globale e personalizzata del paziente che coinvolga l'epatologo, il reumatologo e l'endocrinologo. È tuttavia fondamentale, per massimizzare i benefici di questa gestione clinica integrata, che contempla ovviamente anche l'uso delle attuali terapie disponibili, perseguire l'obiettivo di identificare quanto prima tutti i soggetti affetti da PBC perché solo la diagnosi precoce consente di ridurre il tasso di progressione dell'epatopatia e di gestire al meglio le comorbidità associate, migliorando così non solo l'aspettativa ma anche la qualità di vita dei pazienti.

La gestione del paziente complesso

La complessità della PBC dipende dallo stadio di malattia alla presentazione, dalla severità dell'infiammazione epatica e della colestasi e dal grado di invalidità del corredo sintomatologico. I tassi di risposta alla prima ed alla seconda linea sono inferiori nei pazienti con malattia più attiva (infiammazione e colestasi severa), i quali devono essere considerati per una terapia di II o III linea, e nei cirrotici. Nello specifico, in presenza di una cirrosi scompensata la terapia è in genere inefficace e le seconde linee di trattamento sono

controindicate. Per tale ragione questi pazienti devono sempre essere riferiti ad un centro trapianti di fegato per valutare indicazioni e/o controindicazioni al trapianto stesso.

Tra i pazienti complicati non possiamo dimenticare coloro i quali non rispondono o sono intolleranti alle terapie di seconda linea con conseguente persistenza di colestasi severa. In questi pazienti è fondamentale un monitoraggio serrato, che integri indici biochimici, *score* prognostici, metodiche non invasive di valutazione della fibrosi e *imaging* addominale periodici, con l'obiettivo di intercettare precocemente la progressione di malattia e valutare tempestivamente l'invio a un centro trapianti. Vi sono poi i pazienti con una duttopenia severa e/o con prurito severo, in alcuni casi incoercibile, che non risponde alle terapie oggi disponibili [4].

Anche la gestione dell'astenia cronica, che contribuisce a un elevato *burden* clinico e a una significativa compromissione della qualità di vita, rappresenta una sfida terapeutica per la quale ad oggi non vi sono terapie approvate. Molte aspettative vengono riposte sulla capacità che i nuovi farmaci possano ottenere, oltre che una risposta biochimica, anche un miglioramento del sintomo [26, 27]. Infine, tra i casi più complessi rientrano i pazienti con le comorbidità di interesse reumatologico e le varianti con l'AIH in cui risulta fondamentale sin dall'inizio un corretto inquadramento diagnostico ed una successiva gestione della terapia immunosoppressiva. Per la loro complessità anche questi pazienti andrebbero riferiti a centri esperti.

Le prospettive attuali e future nella gestione della PBC

Negli ultimi anni la gestione della

PBC ha subito un'evoluzione significativa, orientata verso una medicina più personalizzata, multidisciplinare e basata su *target* biochimici precisi soprattutto grazie alla disponibilità di nuovi principi attivi. L'obiettivo terapeutico non è più solo la riduzione della FA, ma la sua completa normalizzazione, *end-point* riconosciuto come predittore di sopravvivenza libera da trapianto epatico, ma anche un miglioramento dei sintomi associati alla patologia [28-30]. L'UDCA rimane il trattamento di prima linea, ma fino al 40% dei pazienti mostra una risposta biochimica inadeguata [4]. In questi casi, le recenti approvazioni dei farmaci agonisti dei PPAR (recettore attivato da proliferatori dei perossisomi) quali elafibranor (agonista PPAR α/δ) e seladelpar (agonista PPAR- δ) hanno ampliato l'armamentario terapeutico, offrendo opzioni sicure ed efficaci in seconda linea [26, 27], specie nei soggetti con prurito o controindicazioni a acido obeticolico, la cui autorizzazione peraltro è stata recentemente revocata in Europa (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ocaliva>).

Nello studio ELATIVE di Fase III, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di elafibranor nel trattamento della PBC, il farmaco ha raggiunto l'*end-point* primario con una percentuale significativa di pazienti che hanno ottenuto una riduzione dei livelli di FA con una diminuzione rapida e sostenuta nel tempo, superando il placebo. Il farmaco ha anche dimostrato di ridurre il prurito ed è stato generalmente ben tollerato, con tassi simili di eventi avversi tra il gruppo trattati e il gruppo placebo [26]. Nello studio RESPONSE, seladelpar ha mostrato una riduzione significativa dei livelli di FA rispetto al placebo. Nei pazienti con prurito significativo il farmaco ne ha determinato una riduzione marcata

in una percentuale significativa dei pazienti (26,5%), mentre nel gruppo placebo non si è verificata alcuna riduzione [27].

Un'altra possibile soluzione nei pazienti con prurito severo arriva da una nuova classe di farmaci - i cosiddetti IBAT (trasportatore ileale degli acidi biliari) inibitori. Gli IBAT inibitori bloccando il riassorbimento degli acidi biliari nell'ileo terminale ne riducono il *pool* enteroepatico, la concentrazione sistemica di quelli pruritogenici migliorando così il prurito associato alla colestasi [31].

Le prospettive terapeutiche future includono lo sviluppo di combinazioni terapeutiche con UDCA + agonisti dei PPAR + agonisti del Farnesoid X receptor (FXR), l'introduzione di nuovi agenti antifibrotici (es. setanaxib, un inibitore selettivo di NOX1 e NOX4) e l'integrazione di biomarcatori molecolari per ottimizzare le decisioni cliniche [32]. Infine, la crescente attenzione alla qualità di vita impone un approccio globale e integrato, che affronti anche le manifestazioni sistemiche e i sintomi invalidanti come l'astenia cronica e il prurito, promuovendo un modello assistenziale realmente centrato sulla persona. ■

Bibliografia

- 1 Tanaka A, Xiong M, Takahashi A, Vierling JM. Primary biliary cholangitis Lancet. 2024;404:1053-1066.
- 2 Colapietro F, Bertazzoni A, Lleo A. Contemporary Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis Clin Liver Dis. 2022;26:555-570.
- 3 Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis' J Hepatol. 2015;63:1285-7.
- 4 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;67:145-172.
- 5 Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet. 1996;348(9039):1399-1402.
- 6 Lleo A, Wang G-Q, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis Lancet. 2020;396:1915-1926.
- 7 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol. 2002;97:2614-2618.
- 8 Colapietro F, Viganò M, Cerini F, Plebani R, Savino A, Calabrese MP, et al. Incidence and Predictors of Complications Following Percutaneous Liver Biopsy: A Large Italian Multicentre Study. Liver Int. 2025;45:e70078.
- 9 Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2010;105:2186-94.
- 10 Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. Hepatology. 2016;63:930-50.
- 11 Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. Hepatology. 2006;44:91-8.
- 12 Al-Harthi N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. Hepatology. 2010;52:562-70.

- 13** Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, *et al.* Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology*. 2008;48:541-9.
- 14** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-67.
- 15** Floreani A, Mangini C, Reig A, Franceschet I, Cazzagon N, Perini L, *et al.* Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112:114-119
- 16** Caramella C, Avouac J, Sogni P, Puéchal X, Kahan A, Allanore Y, *et al.* Association between rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:279-81.
- 17** Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima L, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:2012-6.
- 18** Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant N, Bookman A, *et al.* Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12:167-70.
- 19** Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004;97:397-406.
- 20** Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007;194:293-9.
- 21** Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, *et al.* Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology*. 1985;89:1266-78.
- 22** Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*. 2001 ;35:316-23.
- 23** Guañabens N, Parés A, Ros I, Pons F, Vidal S, Monegal A, *et al.* Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42:573-7.
- 24** Newton J, Francis R, Prince M, Bassendine M, Rawlings D, Jones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut*. 2001;49:282-7.
- 25** Treeprasertsuk S, Silveira MG, Petz JL, Lindor KD. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther*. 2011;18:375-81.
- 26** 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;390:795-805.
- 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*. 2024;390:783-794.
- 28** Corpechot C, Lemoine S, Soret P-A, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, *et al.* Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? *Hepatology*. 2024;79:39-48.
- 29** Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, *et al.* Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009;136:1281-7.
- 30** Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, *et al.* Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015;149:1804-1812.
- 31** Smith HT, Das S, Fettiplace J, von Maltzahn R, Troke PJF, McLaughlin MM, *et al.* Pervasive role of pruritus in impaired quality of life in patients with primary biliary cholangitis: Data from the GLIMMER study. *Hepatol Commun*. 2025;9(3):e0635.
- 32** Thannickal VJ, Jandeleit-Dahm K, Szyndralewicz C, Török NJ. Pre-clinical evidence of a dual NADPH oxidase 1/4 inhibitor (setanaxib) in liver, kidney and lung fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2023;27:471-481.

IMPATTO ECONOMICO E SOCIALE DELLA COLANGITE BILIARE

Paolo Angelo Cortesi

Research Centre on Public Health (CESP), Università di Milano-Bicocca, Monza;
Laboratory of Public Health, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano



Foto di mediamodifier, Unsplash

La colangite biliare primitiva: aspetti epidemiologici

La colangite biliare primitiva (PBC - *Primary Biliary Cholangitis*) è una malattia cronica autoimmune, a lenta progressione che può portare a cirrosi ed insufficienza epatica senza una diagnosi precoce e un trattamento appropriato. Colpisce prevalentemente le donne adulte di età compresa tra 40 e 70 anni, ma a causa di una crescente incidenza

negli uomini adulti a livello globale negli ultimi 20 anni, il rapporto tra femmine-maschi affetti ha registrato una significativa riduzione [1]. La PBC resta predominante nelle donne con l'incidenza che aumenta con l'età, raggiungendo il picco a 60-79 anni. Tuttavia, rispetto alle donne, gli uomini con PBC presentano stadi più avanzati della malattia epatica al momento della diagnosi, un'aumentata incidenza di carcinoma epatocellulare e una prognosi

peggiore, condizioni associate a un carico socio-economico per paziente più elevato [1, 2].

Sia l'incidenza che la prevalenza della PBC variano geograficamente. Rispetto all'Asia-Pacifico, sia il Nord America che l'Europa hanno incidenze più elevate (Nord America 2,75, Europa 1,86 e Asia-Pacifico 0,84 per 100.000 persone-anno) e una prevalenza più elevata (Nord America 21,81, Europa 14,59 e Asia-Pacifico 9,82

per 100.000 persone) [1]. La prevalenza della colangite biliare primitiva in Nord America, Europa e Asia-Pacifico è aumentata costantemente negli anni grazie a un miglioramento della gestione e cura della malattia [3].

Impatto economico: i costi diretti

La PBC è associata a sintomi molto debilitanti, come stanchezza e prurito; inoltre, la PBC può evolvere in cirrosi e insufficienza epatica terminale, rendendo necessario il trapianto di fegato [4]. Di conseguenza i pazienti che ne sono affetti tendono ad avere un alto carico di comorbidità, un elevato utilizzo di risorse sanitarie e un elevato onere di costi [5-7].

In Italia è stato stimato un costo medio anno per paziente di € 942,0 (±4.055,6 €). Tali costi risultavano inferiori nelle femmine (912,8€±4.299,1€) rispetto ai maschi (1.089,8€±2.485,2€) (Tabella 1). Le ospedalizzazioni rappresentavano la voce di costo principale € 473,7 (±3.925,4€), seguita dalle terapie farmacologiche € 355,8 (±430,1€) e dalle prestazioni ambulatoriali € 112,5 (±146,2€). In questi pazienti, solo lo 0,21% riportava un'ospedalizzazione per trapianto di fegato, che però rappresentavano il 30,5% del valore totale delle attività di ricovero erogate, per via dell'elevato costo

associato a questa procedura [8]. Analizzando invece il costo dei pazienti in funzione dello stato di progressione della malattia, si può notare come stadi più avanzati caratterizzati dalla presenza di cirrosi riportino dei costi sensibilmente più alti dei soggetti senza cirrosi [8]. In uno studio condotto negli USA, i soggetti PBC cirrotici hanno riportato un costo medio annuo associato a problematiche epatiche di \$ 48.482,84 rispetto ai \$ 6.466,92 dei soggetti non cirrotici. Una maggiore spesa è stata rilevata anche per le problematiche bilio-pancreatiche con un costo medio anno per paziente PBC cirrotico di \$ 7.754,02 rispetto ai \$ 2.763,24 nei non cirrotici.

Nella valutazione dei costi riportati va segnalato l'attuale sviluppo e disponibilità di nuove terapie che potranno modificare il costo della PBC, andando a chiedere un maggiore investimento nelle fasi precoci per andare a ridurre la progressione a fasi avanzate di malattia, associate a un significativo incremento di spesa.

Impatto economico: i costi indiretti

La PBC presenta anche un rilevante impatto sulla vita dei pazienti associato a perdita di produttività e necessità di aiuto da parte di caregiver per la gestione della vita quotidiana. In particolar modo la

PBC è associata a sintomi molto debilitanti, come stanchezza e prurito, che hanno mostrato un significativo impatto sulla capacità produttiva del paziente [9-11]. Infatti, dalla letteratura si evince che meno del 20% dei pazienti con PBC, che sperimentano un livello di fatica grave, riescono a lavorare e solo il 60% dei pazienti riporta una perdita di produttività legata alla malattia [9-11]. Con l'aggravarsi dei sintomi, molte persone richiedono il supporto di familiari/amici con conseguente impatto anche sulla perdita di produttività di queste persone [9-10]. In uno studio condotto sull'impatto del prurito sui costi diretti e indiretti, viene evidenziato come questo sintomo sia associato a una perdita di produttività legata alla gestione dei sintomi pari a \$ 662 (IQR \$662-\$1,323) per paziente anno e a dei costi legati alla perdita di produttività dei caregiver pari a \$ 810 (IQR \$240-\$1,300) [10].

Inoltre, la PBC può evolvere in cirrosi e insufficienza epatica terminale, rendendo necessario il trapianto di fegato, con un conseguente aumento dell'impatto sulla capacità produttiva e sui costi indiretti dei pazienti. In uno studio italiano è stato stimato che i soggetti che progrediscono a cirrosi, epatocarcinoma o che vengono sottoposti a trapianto hanno un aumento della perdita di produttività di 15,6 giorni anno (cirrotici), 20,4 (epatocarcinoma) e 31,2

Tabella 1

Costo medio annuo per paziente con PBC (media±SD); Adattata da Gerussi et al. [8].

	Farmaci	Ambulatoriale	Ospedalizzazioni	Totale
Popolazione totale	€ 355,8 (±430,1)	€ 112,5 (±146,2)	€ 473,7 (±3.925,4)	€ 942,0 (±4.055,6)
Femmine	€ 355,6 (±433,2)	€ 110,6 (±144,0)	€ 446,6 (±4.186,7)	€ 912,8 (±4.299,1)
Maschi	€ 356,9 (±415,3)	€ 121,9 (±157,2)	€ 611,1 (±2.167,2)	€ 1.089,8 (±2.485,2)

giorni (trapianto) rispetto ai soggetti in fasi iniziali senza cirrosi [12].

Impatto sulla qualità di vita

La PBC può avere un impatto estremamente rilevante sulla qualità di vita dei pazienti, sia per quanto concerne i domini fisici che quelli psicologici [13-15]. I possibili sintomi quali stanchezza, prurito, dolore articolare e dolore addominale riportano una riduzione della qualità di vita che diventa sempre maggiore all'aumentare della gravità dei sintomi. L'affaticamento è tra i sintomi più frequenti e gravi e riguarda fino al 45% dei pazienti [14, 15], come il prurito che viene riportato dal 60-70% dei pazienti nel corso della malattia e che è persistente in più di un terzo dei soggetti [16]. Inoltre,

in una coorte di 1.963 pazienti con PBC, il 21,3% ha riferito di soffrire di depressione o ansia rispetto al 15,9% nella popolazione generale [15]. Analizzando più in dettaglio l'impatto della PBC sulla qualità di vita dei pazienti, la letteratura riporta una scarsa qualità di vita nel 35% dei pazienti, con il 46% che presentava uno stato di salute compromesso rispetto al 15% dei controlli appaiati per sesso ed età ($p < 0,0001$) [13]. Un'analisi aggiuntiva ha mostrato come tale riduzione fosse correlata alla comparsa dei sintomi associati alla PBC [17]. Da un'analisi condotta su una coorte italiana di soggetti con malattie croniche epatiche, è stato evidenziato come la PBC sia una condizione con un levato impatto soprattutto nei domini dolore/fastidio e ansia/

depressione. In questi domini più del 50% dei pazienti riporta livelli moderati/gravi, percentuale che superava quella riportata da soggetti con condizioni di malattia epatica più avanzata quali cirrosi e epatocarcinoma (Figura 1).

In questo stesso studio si evidenzia che a prescindere dall'eziologia della malattia epatica, lo sviluppo di cirrosi scompensata e di epatocarcinoma siano le condizioni che comportano una riduzione significativamente maggiore della qualità di vita dei pazienti, evidenziando l'importanza di evitare la progressione della malattia a questi stadi avanzati al fine di preservare maggiormente anche la qualità di vita dei pazienti [18].

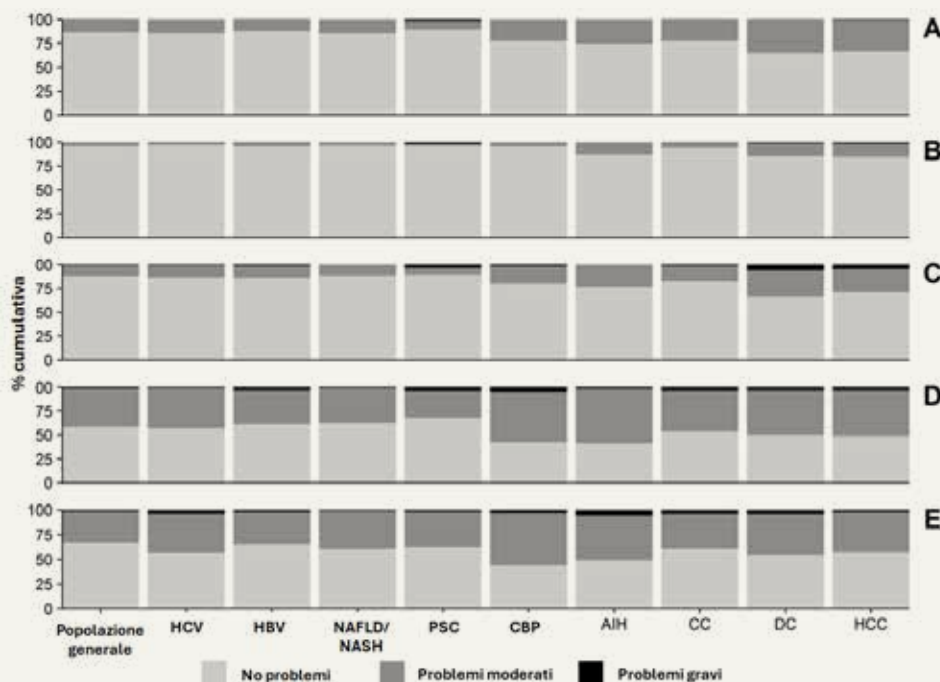
Sviluppi della gestione e trattamento della PBC e implicazioni sull'impatto economico e sociale

L'introduzione dell'acido ursodesossilico (UDCA), nel trattamento dei pazienti affetti da PBC ha cambiato il decorso della malattia, migliorando i tassi di sopravvivenza libera da trapianto fino al 60% dei pazienti e riducendo di conseguenza la mortalità [19]. Sebbene l'UDCA sia attualmente raccomandato come terapia di prima linea nella PBC, con rivalutazione dell'efficacia dopo 1 anno di trattamento, un certo numero di terapie aggiuntive sono attualmente disponibili o in fase di sviluppo e approcci più personalizzati saranno probabilmente sviluppati nel prossimo futuro, non solo nei casi di risposta insufficiente all'UDCA, ma anche con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e raggiungere la normalizzazione della funzionalità epatica [19].

Queste nuove possibilità terapeutiche lasciano intravedere un possibile maggiore controllo della malattia e

Figura 1

Profilo EQ-5D della popolazione generale e dei pazienti con malattie epatiche croniche. Distribuzione percentuale dei livelli di gravità nei rispettivi domini: (A) Mobilità, (B) Cura di sé, (C) Attività abituali, (D) Dolore/Fastidio e (E) Ansia/Depressione. HCV = epatite C cronica, HBV = epatite B cronica, NAFLD/NASH = steatosi epatica non alcolica/steatoepatite non alcolica, PSC = colangite sclerosante primitiva, CBP = colangite biliare primitiva; AIH = epatite autoimmune, CC = cirrosi compensata, DC = cirrosi scompensata; HCC = epatocarcinoma. (Figura tradotta da: Cortesi *et al.* [18])



una sempre maggiore riduzione della progressione di questa e dei sintomi condizionanti la vita dei pazienti. Tali interventi richiederanno delle attente valutazioni sia dal punto di vista clinico che economico-sanitario al fine di capirne il reale valore e la loro sostenibilità per il sistema. Le implicazioni che queste tecnologie avranno sulla progressione della malattia, sui sintomi e di conseguenza sulla qualità di vita dei pazienti e sui costi diretti e indiretti associati alla PBC, andranno stimate e valutate con attenzione, al fine di capire i potenziali guadagni rispetto all'attuale carico socio-economico e ottimizzare l'utilizzo di tali terapie per permettere un uso il più efficiente possibile delle risorse disponibili da parte del nostro Servizio Sanitario Nazionale. ■

Bibliografia

- 1 Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:1423-1434.
- 2 John BV, Aitchison G, Schwartz KB, Khakoo NS, Dahman B, Deng Y, *et al.* Male sex is associated with higher rates of liver-related mortality in primary biliary cholangitis and cirrhosis. *Hepatology.* 2021;74:879-91.
- 3 Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, *et al.* Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: a changing natural history. *Hepatology.* 2018;67:1920-1930.
- 4 Harms MH, Janssen QP, Adam R, Duvoux C, Mirza D, Hidalgo E, *et al.* Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades. *Alim Pharmacol Ther.* 2019;49:285-95.
- 5 Younossi ZM, Stepanova M, Golabi P, Epstein RS, Strauss ME, Nader F, *et al.* Factors associated with potential progressive course of primary biliary cholangitis: data from real-world US database. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):693-698.
- 6 Sayiner M, Golabi P, Stepanova M, Younossi I, Nader F, Racila A, *et al.* Primary biliary cholangitis in Medicare population: the impact on mortality and resource use. *Hepatology* 20149;69(1):237-244.
- 7 Shahab O, Sayiner M, Paik J, Felix S, Golabi P, Younossi ZM, *et al.* Burden of primary biliary cholangitis among inpatient population in the United States. *Hepatol Commun.* 2019;3(3):356-364.
- 8 Gerussi A, Restelli U, Croce D, Bonfanti M, Invernizzi P, Carbone M. Cost of illness of Primary Biliary Cholangitis - a population-based study. *Dig Liver Dis.* 2021 Sep;53(9):1167-1170.
- 9 Khanna A, Jopson L, Howel D, Bryant A, Blamire A, Newton JL, *et al.* 2018. Rituximab for the treatment of fatigue in primary biliary cholangitis (formerly primary biliary cirrhosis): a randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2018;69(5):946-953.
- 10 Luk KM, Luk KM, Shaw FM, Zhang C, Culler SD, Chen SC, *et al.* 2020. The Annual Direct and Indirect Health Care Costs for Patients with Chronic Pruritus and their Determining Factors. *J Invest Dermatol.* 140:699-701 e5.
- 11 Levy C, Williams B, Sowell F, Serafini P, Gao Antunes NT, Zein C, *et al.* 2023. Understanding the Experience of Patients with Primary Biliary Cholangitis and Pruritus. Abstract presented at ISPOR, 7-11 May 2023, Boston.
- 12 Scalone L, Faggiuoli S, Ciampichini R, Gardini I, Bruno R, Pasulo L, *et al.* The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015 Mar 30;2(1):e000025.
- 13 Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, *et al.* Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology.* 2013;58:273-283.
- 14 de Veer RC, van Hooff MC, da Silva G, Harms MH, Metselaar HJ, Willemsse J, *et al.* Quality of life in Dutch patients with primary biliary cholangitis: Discrepancies between patients' perspectives and objective disease parameters. *Hepatol Res.* 2023;53:401-408.
- 15 Gungabissoon U, Gibbons DC, Requena G, Ribeiro de Souza A, Smith H. Disease burden of primary biliary cholangitis and associated pruritus based on a cross-sectional US claims analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9:e000857.
- 16 Smith H, Fettiplace J, von Maltzahn R, Das S, McLaughlin M, Jones D. More than just an itch: Impact of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis (PBC) on health-related quality of life (HRQoL). *J Hepatol.* 2022;77:S327-S328.
- 17 Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, *et al.* Effects of primary biliary cholangitis on quality of life and health care costs in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:768-76.e10.
- 18 Cortesi PA, Conti S, Scalone L, Jaffe A, Ciaccio A, Okolicsanyi S, *et al.* Health related quality of life in chronic liver diseases. *Liver Int.* 2020 Nov;40(11):2630-2642.
- 19 Fiorucci S, Urbani G, Di Giorgio C, Biagioli M, Distrutti E. Current Landscape and Evolving Therapies for Primary Biliary Cholangitis. *Cells.* 2024 Sep 19;13(18):1580.

SELADELPAR: UN NUOVO AGONISTA SELETTIVO PER I RECETTORI PPAR δ NEL TRATTAMENTO DELLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

Maurizia Rossana Brunetto, Matteo Fornai
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa



Foto di Miguel Bruna, Unsplash

Introduzione

I recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR - *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) sono una famiglia di recettori nucleari che regolano l'espressione genica in risposta a ligandi lipidici endogeni o agenti esogeni. Si distinguono tre sottotipi principali: PPAR α , PPAR γ e PPAR δ , ognuno con una distribuzione tissutale e funzioni fisiologiche

distinte [1] (**Tabella 1**). Il PPAR δ è espresso in vari tessuti, inclusi muscolo scheletrico, cuore, fegato e sistema nervoso centrale, e svolge un ruolo chiave nel metabolismo lipidico, nella regolazione dell'ossidazione degli acidi grassi, nell'omeostasi energetica, nell'infiammazione, nella fibrosi e nella sintesi, metabolismo e trasporto degli acidi biliari. L'attivazione di PPAR δ favorisce la beta-ossidazione mitocondriale e

perossisomiale degli acidi grassi, migliora la sensibilità insulinica e riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie. Grazie a queste funzioni, i ligandi selettivi di PPAR δ sono stati sviluppati per varie indicazioni cliniche, tra cui malattie epatiche croniche come la colangite biliare primitiva (CBP). Tra questi, seladelpar è emerso come uno dei candidati più promettenti [2].

Tabella 1

Espressione e funzioni dei recettori PPAR nei vari organi e tessuti

*In relazione allo stato nutrizionale

**risultati conflittuali (riduzione/incremento)

*** doppio agonista PPAR α/δ

AG, acidi grassi; AB, acidi biliari;

TAB, tessuto adiposo bruno

Sottotipo recettoriale	Principali siti di espressione	Principali funzioni	Ligandi
PPAR α	Fegato	Ossidazione degli AG, lipogenesi, sintesi corpi chetonici* Metabolismo degli AB** Riduzione della captazione degli AB	Fibrati (Gemfibrozil; Fenofibrato; Clofibrato) Elafibranor***
	Muscolo scheletrico	Captazione degli AG β -ossidazione mitocondriale Trasporto degli AG	
	Cuore	Alterazione della funzione cardiaca	
	Tessuto adiposo	Lipolisi e ossidazione degli AG Termogenesi (TAB) Browning del tessuto adiposo bianco	
	Cellule immunitarie	Polarizzazione dei macrofagi verso un fenotipo anti-infiammatorio M2 Riduzione della produzione di IFN- γ da parte dei linfociti T Espansione delle cellule Treg	
PPAR δ	Muscolo scheletrico	Captazione degli AG β -ossidazione mitocondriale Aumento delle performance motorie Aumento del metabolismo del glucosio	GW501516 GW0742 Seladelpar Elafibranor***
	Fegato	Aumento dell'ossidazione degli AG Incremento della sensibilità all'insulina e del metabolismo del glucosio Riduzione della sintesi degli AB	
	Tessuto adiposo	Aumento dell'ossidazione degli AG Incremento della sensibilità all'insulina	
	Cuore	Aumento dell'ossidazione degli AG	
	Cellule immunitarie	Polarizzazione dei macrofagi verso un fenotipo anti-infiammatorio M2 Induzione delle cellule Th2 e Treg Inibizione della differenziazione delle cellule Th1 e Th17	
PPAR γ	Tessuto adiposo	Accumulo di lipidi Termogenesi (TAB) Secrezione di adipochine (leptina) Effetti anti-infiammatori	Tiazolidindioni (pioglitazone)
	Fegato	Captazione degli AG e lipogenesi Sintesi degli AB	
	Muscolo scheletrico	Deposizione di lipidi	

Farmacologia di seladelpar

Farmacodinamica

L'attivazione del recettore PPAR δ da parte di seladelpar a livello epatico induce la trascrizione di

geni coinvolti nella detossificazione degli acidi biliari (come il CYP7A1 e il BSEP) e nella modulazione della risposta infiammatoria [3] (**Figura 1**). A differenza di altri agonisti dei PPAR (α o γ), seladelpar non attiva

geni adipogenici o ipoglicemizzanti, il che riduce il rischio di effetti metabolici indesiderati come aumento di peso o edemi.

Gli effetti più rilevanti osservati nell'uomo includono:

- ↓ ALP (fosfatasi alcalina): marker biochimico primario di colestasi, ridotto in modo dose-dipendente;
- ↓ γ -GT, ALT e AST: indicatori di danno epatico, indiretta espressione della riduzione dell'infiammazione epatica;
- ↓ IgM sieriche: effetto immunomodulante;
- ↓ Prurito colestatico: verosimilmente tramite riduzione dei pruritogeni (autotassina, acidi biliari secondari, IL-31);
- ↓ Marcatori fibrotici: potenziale antifibrotico a lungo termine.

Farmacocinetica

La farmacocinetica di seladelpar è stata studiata estensivamente in soggetti sani e in pazienti con disfunzione epatica, inclusi quelli con CBP. Dopo somministrazione orale, seladelpar mostra un assorbimento rapido, con concentrazioni plasmatiche massime raggiunte in genere entro 2-4 ore. L'assorbimento è migliorato se assunto con un pasto ad alto contenuto lipidico [4].

Seladelpar presenta un elevato legame alle proteine plasmatiche (>99%), principalmente all'albumina. Il metabolismo avviene prevalentemente nel fegato attraverso reazioni di ossidazione e coniugazione, principalmente mediate dagli enzimi CYP3A4 e UDP-glucuroniltransferasi [4]. Non sono stati osservati metaboliti reattivi di rilievo, suggerendo un profilo di sicurezza metabolica favorevole. L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale, con una quota minore escreta per via renale. L'emivita terminale di seladelpar è di circa 16-24 ore, compatibile con un regime posologico con somministrazioni una volta al giorno. L'accumulo a dosi ripetute è minimo e lo stato stazionario viene raggiunto in circa 5-7 giorni [4]. In studi condotti su pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child-Pugh A e B), non sono state osservate alterazioni clinicamente significative nella farmacocinetica di seladelpar. Tuttavia, in pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C), i dati sono limitati e l'uso deve essere valutato caso per caso [4].

Meccanismo d'azione di seladelpar nella CBP

La CBP è una colangiopatia cronica autoimmune che provoca la progressiva distruzione dei piccoli e medi dotti biliari intraepatici ed è caratterizzata da colestasi, infiammazione, fibrosi e infine cirrosi. La CBP è una malattia rara, che colpisce prevalentemente la donna nel periodo post-menopausale. La patogenesi è multifattoriale e coinvolge fattori genetici, epigenetici ed ambientali, che portano ad un'alterata risposta immune (linfociti T reattivi e produzione di autoanticorpi) nei confronti dell'epitelio biliare (colangiociti), con ulteriore danno causato da acidi biliari tossici [5]. PPAR δ regola l'espressione di geni coinvolti nella detossificazione degli acidi biliari e nel loro trasporto fuori dagli epatociti, riducendo il danno epatocellulare causato dall'accumulo intraepatico di sali biliari. Questo si traduce in una normalizzazione dei livelli di ALP e γ -GT, marcatori biochimici chiave nella CBP [6]. Inoltre, PPAR δ limita la produzione di citochine pro-infiammatorie (come TNF, IL-1 β e IL-

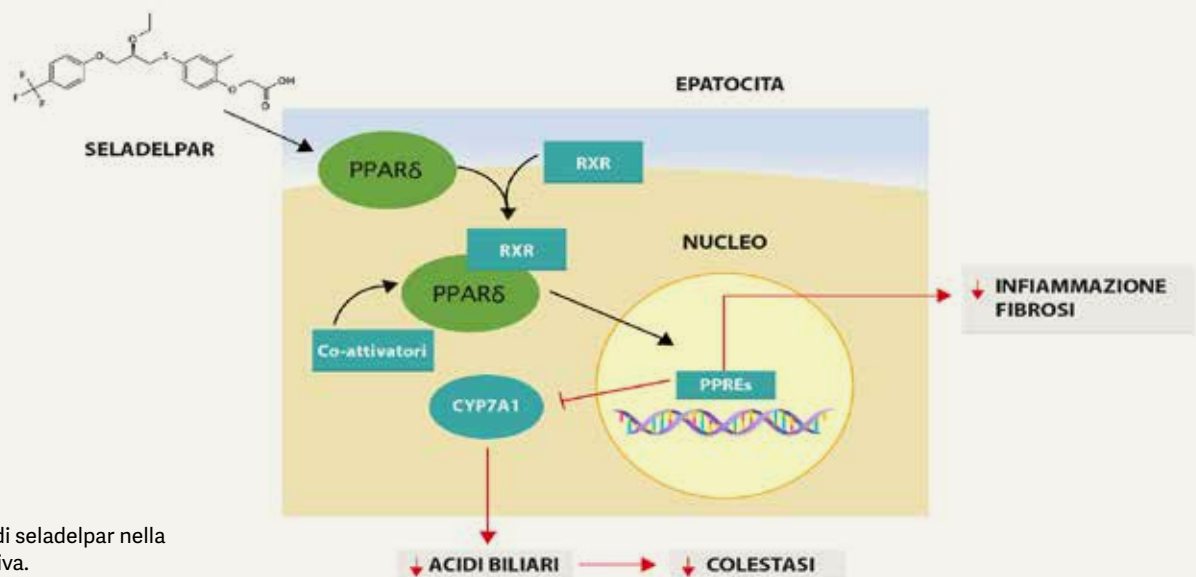


Figura 1
Meccanismo d'azione di seladelpar nella colangite biliare primitiva.

6) e l'attività dei linfociti T autoreattivi [6]. L'attivazione di PPAR δ interferisce con la trasduzione del segnale TGF- β , principale *pathway* pro-fibrogenico, contribuendo a rallentare la progressione della fibrosi epatica [7]. Il prurito nella PBC è mediato da un accumulo di pruritogeni biliari (come acido lisofosfatidico, autotassina, acidi biliari secondari, che indurrebbero il rilascio di citochine quali IL-31) e dall'attivazione di vie neuronali specifiche. A differenza degli agonisti FXR, seladelpar non stimola, e anzi può ridurre, la produzione di mediatori pruritogeni, verosimilmente attraverso l'effetto combinato su colestasi, infiammazione e metabolismo epatico [8]. Questa modalità d'azione rende seladelpar un'opzione terapeutica mirata alla patogenesi della CBP, capace non solo di normalizzare i parametri biochimici, ma anche di alleviare sintomi debilitanti come il prurito e, potenzialmente, prevenire la progressione verso la cirrosi.

Efficacia clinica di seladelpar nella PBC

L'unico trattamento approvato di prima linea per il trattamento della CBP è l'acido ursodesossicolico (UDCA), che si è dimostrato in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti [9]. Purtroppo, circa il 30-40% dei pazienti non ottiene una risposta biochimica adeguata o è intollerante al farmaco. In questi casi, il rischio di progressione verso cirrosi, ipertensione portale e scompenso epatico risulta aumentato. Per questi pazienti l'acido obeticolico ha rappresentato un'opzione alternativa, ma il suo uso è stato spesso limitato dagli effetti collaterali, in particolare l'aggravamento del prurito. Soprattutto dal 30 agosto 2024 l'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA) ne ha revocato

l'autorizzazione condizionata alla commercializzazione per il mancato raggiungimento degli obiettivi dello studio a lungo termine 747-302 e del rapporto rischio beneficio (EMA/556104/2024-Revocation of conditional marketing authorization for *Ocaliva*). Successivamente, con provvedimento del 24 dicembre 2024, anche l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha disposto il ritiro di tutti i lotti del medicinale.

In questo scenario, drammatico per i pazienti affetti da CBP non responsiva alla prima linea, gli agonisti dei PPAR appaiono come una fondamentale opzione terapeutica. In particolare, seladelpar ha dimostrato un profilo clinico favorevole nei pazienti con CBP, sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità.

Studi di fase 2: efficacia e sintomi

Nel trial multicentrico di fase 2 condotto da Bowlus *et al.* nel 2019 [10], pazienti con CBP e risposta subottimale a UDCA sono stati randomizzati a ricevere seladelpar 5 mg o 10 mg al giorno, oppure placebo, per 12 settimane. I risultati principali dello studio sono stati:

- Il 70% dei pazienti nel gruppo 10 mg ha raggiunto l'*endpoint* primario combinato: ALP $<1.67 \times$ ULN, riduzione $\geq 15\%$ dell'ALP rispetto al basale e bilirubina normale.
- Il trattamento ha indotto una riduzione media dell'ALP del 47%, con cali simili osservati per gamma-GT, ALT e IgM.
- È stato osservato un miglioramento del prurito nei soggetti sintomatici, misurato attraverso punteggi validati di gravità soggettiva, con riduzioni medie superiori al 30%.

Questi dati hanno confermato il potenziale duale del farmaco: il miglioramento dei parametri biochimici della colestasi e sollievo sintomatico, in particolare per un

sintomo invalidante come il prurito. Studio RESPONSE (fase 3): conferma su larga scala.

Lo studio RESPONSE, trial registrativo di fase 3, ha incluso oltre 193 pazienti affetti da CBP, in trattamento stabile con UDCA o in monoterapia [11]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere seladelpar 10 mg o placebo per 12 mesi. I principali risultati sono stati:

- Il 61.7% dei pazienti trattati con seladelpar ha raggiunto l'*endpoint* composito primario (riduzione dell'ALP a livelli *target*), rispetto al 20% nel gruppo placebo ($p < 0.001$).
- L'ALP si è ridotta in media del 42,4%, con una tendenza alla normalizzazione del parametro nel 25% dei pazienti trattati rispetto a nessuno dei pazienti in placebo ($p < 0.001$).
- Sono migliorati in modo significativo anche altri *marker* secondari, inclusi gamma-GT, ALT e IgM.
- Il prurito, valutato con strumenti standardizzati (scala NRS e dominio "itch" del PBC-40), è migliorato significativamente già nei primi 6 mesi di trattamento nell'intera coorte di pazienti trattati (-1.3 punti) e ancora più significativamente (-3.2 punti) nei pazienti con prurito moderato/severo (NSR ≥ 4) rispetto a -0.4 e -1.7 nel gruppo placebo.
- La qualità della vita globale, misurata con il questionario PBC-40, ha mostrato benefici rilevanti nei domini "*fatigue*" e "*symptoms*".

I dati derivanti dalle estensioni in *open-label* degli studi di fase 2 e 3 indicano che la risposta biochimica a seladelpar è sostenuta nel tempo.

Dopo 1-2 anni di trattamento continuativo, la maggior parte dei pazienti mantiene livelli stabili o migliorati di ALP, con progressiva riduzione del rischio di progressione della malattia. Inoltre, i pazienti che hanno interrotto UDCA per

intolleranza non hanno mostrato peggioramento clinico sotto monoterapia con seladelpar [12].

Sicurezza e interazioni farmacologiche

Sicurezza

Seladelpar è generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi più comuni riportati negli studi clinici includono cefalea, affaticamento, nausea e dolore addominale lieve. Gli eventi epatici sono rari e non è stata osservata epatotossicità clinicamente significativa [4]. Un'iniziale sospensione dello sviluppo clinico nel 2019 per sospetti segni istologici di epatite è stata successivamente rivalutata, in quanto le anomalie erano attribuibili alla malattia di base e non al farmaco.

Interazioni farmacologiche

Seladelpar è metabolizzato principalmente dai citocromi CYP2C8, CYP2C9 e CYP3A4, ed è substrato di BCRP, OAT3 e P-gp. L'associazione con inibitori di questi trasportatori o enzimi (es. probenecid, ciclosporina, o inibitori di CYP2C9/3A4) può aumentare l'esposizione sistemica al farmaco, richiedendo monitoraggio clinico, soprattutto nei pazienti metabolizzatori lenti [4]. Secondo i dati del *Liverpool Drug Interaction Tool*, il 92% delle potenziali interazioni farmacologiche con seladelpar non ha rilevanza clinica, mentre solo lo 0,6% potrebbe comportare un rischio aumentato. Tuttavia, anche a dosi 20 volte superiori a quella standard, seladelpar ha mostrato buona tollerabilità, suggerendo un ampio margine terapeutico. L'uso concomitante di induttori enzimatici come rifampicina

può ridurne l'efficacia, mentre i sequestranti degli acidi biliari possono interferire con l'assorbimento. Studi clinici hanno dimostrato che seladelpar non modifica significativamente la farmacocinetica di altri farmaci di comune impiego (es. midazolam, statine), a differenza di altri agonisti PPAR come i fibrati, noti per aumentare il rischio di miopatia tramite interazioni con il CYP3A4 [4, 13].

Conclusioni

Seladelpar rappresenta un promettente agonista selettivo di PPAR δ con applicazioni in patologie croniche epatiche come la CBP, grazie alla sua efficacia nel migliorare i parametri biochimici e sintomatici, nonché a un buon profilo di tollerabilità. I risultati clinici ottenuti finora supportano l'approvazione regolatoria, con aspettative crescenti per futuri impieghi anche nella NASH e nelle dislipidemie. La selettività per il recettore PPAR δ e la bassa incidenza di eventi avversi rendono seladelpar una potenziale terapia di riferimento in un panorama terapeutico ancora privo di opzioni completamente efficaci per molte malattie colestatiche. ■

Bibliografia

- 1 Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FI, *et al.* International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58:726-41.
- 2 Colapietro F, Gershwin M E, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: Old and new tales. *J Transl Autoimmun.* 2023; 6:100188.
- 3 Kouno T, Liu X, Zhao H, Kisseleva T, Cable EE, Schnabl B. Selective PPAR δ agonist seladelpar suppresses bile acid synthesis by reducing hepatocyte CYP7A1 via the fibroblast growth factor 21 signaling pathway. *J Biol Chem.* 2022;298:102056.

- 4 Hoy SM. Seladelpar: First Approval. *Drugs* 2024;84:1487-1495.
- 5 Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet.* 2020; 396:1915-1926.
- 6 Dunn SE, Ousman SS, Sobel RA, Zuniga L, Baranzini SE, Youssef S, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha expression in T cells mediates gender differences in development of T cell-mediated autoimmunity. *J Exp Med.* 2007;204:321-30.
- 7 Yamazaki T, Cable EE, Schnabl B. Peroxisome proliferator-activated receptor delta and liver diseases. *Hepatology.* 2025;9:e0646.
- 8 Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, D Jones DE, *et al.* Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2024;80:27-37.
- 9 EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145-172.
- 10 Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, Hirschfield GM, Jones DEJ, Dörffel Y, *et al.* A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77:353-364.
- 11 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.* 2024;390:783-794.
- 12 Levy C, Trivedi PJ, Kowdley KV, Gordon SC, Bowlus CL, Londoño MC, *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Selective PPAR Agonist Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis: ASSURE Interim Study Results. *Am J Gastroenterol* 2025 Jun 24.
- 13 Law M and Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97:52C-60C.

ELAFIBRANOR NEL TRATTAMENTO DELLA COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

Silvana Gaetani¹, Edoardo G. Giannini², Marco Marzioni³

¹Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer", Sapienza Università di Roma

²Clinica Gastroenterologica, Dipartimento di Medicina Interna, Clinica di Gastroenterologia, Università degli Studi di Genova

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona



Foto di Vitaly Gariev, Unsplash

Elafibranor: meccanismo d'azione e proprietà del farmaco

La colangite biliare primitiva (PBC) è una malattia epatica autoimmune e colestatica rara, caratterizzata dalla progressiva distruzione dei dotti biliari intraepatici di piccolo calibro, che determina un accumulo intracellulare

di bile e acidi biliari tossici con conseguente infiammazione cronica e fibrosi progressiva. Tali alterazioni conducono nel tempo a cirrosi biliare e, nei casi avanzati, a insufficienza epatica terminale.

La patogenesi della PBC è complessa e multifattoriale, risultando

dall'interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali e autoimmunità. In particolare, una perdita di tolleranza immunitaria nei confronti del complesso piruvato-deidrogenasi E2 (PDC-E2) determina la produzione di autoanticorpi anti-mitochondriali (AMA) e una risposta T-cellulare citotossica diretta

contro le cellule epiteliali dei dotti biliari [1]. Tale infiltrato linfocitario, insieme al rilascio di citochine pro-infiammatorie e fattori fibrogenici, amplifica il danno colestatico e promuove la progressione della malattia.

Oltre al danno epatico, la malattia ha un notevole impatto sulla qualità di vita a causa di sintomi debilitanti: il prurito colestatico, spesso refrattario alla terapia convenzionale, e la *fatigue* severa sono i più comuni e invalidanti. Nei casi più avanzati, la malattia può evolvere verso cirrosi e necessità di trapianto di fegato [1].

Il trattamento farmacologico della PBC mira a ridurre la colestasi, la tossicità biliare e l'infiammazione epatica, preservando la funzionalità del fegato. L'acido ursodesossicolico (UDCA) rappresenta la terapia di prima linea, poiché migliora la biochimica epatica e la sopravvivenza; tuttavia, circa il 30-40% dei pazienti presenta una risposta biochimica incompleta o intolleranza [2]. In tali casi è indicato il ricorso a terapie di seconda linea.

Tra le nuove opzioni terapeutiche, elafibranor rappresenta un significativo avanzamento farmacologico. È un agonista duale di due sottotipi dei recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*, PPAR), ossia PPAR- α e PPAR- δ [2]. I PPAR sono fattori di trascrizione nucleari che, una volta legati a ligandi endogeni o esogeni, regolano l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico, nella risposta infiammatoria e nella fibrogenesi epatica.

Attivando questi recettori, elafibranor modula in modo coordinato il metabolismo degli acidi biliari attraverso diversi meccanismi integrati [3]:

- 1 Soppressione della sintesi degli acidi biliari** lungo la via classica dal colesterolo, mediante l'inibizione dell'espressione di *CYP7A1* (colesterolo 7- α -idrossilasi), enzima chiave che catalizza la conversione del colesterolo in 7 α -idrossicolesterolo.
- 2 Potenzamento della detossificazione epatica**, attraverso l'induzione di *CYP3A4*, *SULT2A1* e *UGT2B4*, enzimi che trasformano gli acidi biliari idrofobici in derivati coniugati (solfati e glucuronidi) facilmente eliminabili nei canalicoli biliari. Tale escrezione è mediata da trasportatori come *MRP2* e *BSEP*, la cui espressione è indotta da PPAR- α . Questo meccanismo riduce lo stress ossidativo e l'infiammazione colestatica, proteggendo epatociti e colangiociti.
- 3 Rimodellamento della composizione biliare**, mediante l'aumento dell'espressione di *MDR2/3* e *ABCG5/G8*. Le *MDR2/3* (*Multidrug Resistance Protein 2/3*, codificate dal gene *ABCB4*) sono trasportatori della famiglia ABC localizzati nella membrana canalicolare degli epatociti. La loro funzione è trasferire fosfatidilcolina dal foglietto interno a quello esterno della membrana biliare, favorendo la secrezione di fosfolipidi nella bile. Questi fosfolipidi si combinano con gli acidi biliari per formare micelle miste, che "neutralizzano" la loro azione detergente riducendo così i danni alle membrane cellulari canalicolari ed ai colangiociti. *ABCG5* e *ABCG8*, trasportatori eterodimerici, regolano invece l'efflusso canalicolare del colesterolo. La loro induzione, mediata da PPAR e dal *Liver X Receptor* (LXR), favorisce la formazione di micelle ricche di colesterolo e fosfolipidi, che diluiscono la concentrazione di acidi biliari liberi nella bile e ne riducono la citotossicità. Nel complesso, l'aumentata espressione

di *MDR2/3* e *ABCG5/G8* consente così la formazione di micelle biliari "protettive", costituite da acidi biliari, fosfatidilcolina e colesterolo, che stabilizzano la bile, riducono la tensione superficiale e limitano la citotossicità intracellulare degli acidi biliari idrofobici.

Sia PPAR- α sia PPAR- δ esercitano inoltre un'azione antinfiammatoria, mediata dall'inibizione delle vie trascrizionali NF- κ B e AP-1 [4], mentre PPAR- δ amplifica tale effetto tramite la modulazione del *pathway* BCL6-dipendente [5]. In particolare, NF- κ B (*nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*) controlla la trascrizione di numerose citochine pro-infiammatorie (come TNF- α , IL-1 β e IL-6) e di mediatori dell'immunità innata, mentre AP-1 (*activator protein-1*), composto da dimeri delle famiglie *Fos* e *Jun*, regola geni implicati in infiammazione, fibrosi e proliferazione cellulare.

L'attivazione di PPAR- α e PPAR- δ inibisce entrambe queste vie attraverso un meccanismo di trans-repressione: i recettori PPAR, legandosi a co-repressori nucleari o competendo per co-attivatori limitati (come *CBP/p300*), impediscono a NF- κ B e AP-1 di promuovere la trascrizione dei geni infiammatori [6]. Il risultato è una riduzione della produzione di citochine, chemochine e molecole di adesione endoteliale, con un effetto complessivo antinfiammatorio e antifibrotico a livello epatico.

PPAR- δ , oltre a condividere con PPAR- α questi meccanismi, esercita un ulteriore effetto regolatorio attraverso l'interazione con BCL6 (*B-cell lymphoma 6*), un fattore di trascrizione con attività repressiva. In condizioni basali, BCL6 è sequestrato da co-repressori nucleari; l'attivazione di PPAR- δ libera BCL6, consentendogli di legarsi ai promotori di geni pro-

infiammatori (come *IL-6*, *MCP-1*, *COX-2*) e di inibirne la trascrizione [7]. Questo meccanismo di repressione trascrizionale indiretta permette a PPAR- δ di modulare l'infiammazione in modo complementare e più duraturo rispetto a PPAR- α .

L'attivazione congiunta di PPAR- α e PPAR- δ agisce dunque su vie biologiche sinergiche, offrendo potenziali benefici terapeutici nei pazienti con colestasi cronica e colangite biliare primitiva. Inoltre, l'attivazione di questi recettori potrebbe contribuire ad alleviare sintomi correlati alla malattia, come il prurito [8].

Dal punto di vista farmacocinetico [9], elafibranor è somministrato per via orale alla dose di 80 mg una volta al giorno, con assorbimento rapido ($T_{max} \approx 1,25$ h) e raggiungimento dello stato stazionario entro due settimane. Il farmaco mostra un elevato legame alle proteine plasmatiche ($\approx 99,7\%$, principalmente all'albumina) e un ampio volume di distribuzione (≈ 4700 L). È metabolizzato principalmente dall'enzima 15-ketoprostaglandina 13- Δ reduttasi (PTGR1) nel metabolita attivo GFT1007, mentre le principali isoforme del citocromo P450 (CYP) e della uridina-difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) hanno un ruolo marginale. L'emivita di eliminazione è di circa

68 ore per elafibranor e 15 ore per GFT1007, valori compatibili con la monosomministrazione giornaliera. L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale ($\approx 77\%$), in parte come farmaco immutato, e in misura minore per via urinaria ($\approx 19\%$) sotto forma di coniugati glucuronidici. L'assunzione con cibo può ritardare lievemente il T_{max} e ridurre l'esposizione di circa il 15%, senza alcuna rilevanza clinica.

Evidenze di Fase II

Elafibranor è stato valutato inizialmente in uno studio di Fase II, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, che ha arruolato 45 pazienti adulti affetti da PBC e con risposta biochimica inadeguata a UDCA, identificata dalla presenza di valori di fosfatasi alcalina (ALP) $\geq 1,67$ il valore superiore della norma (ULN) dopo almeno 6 mesi di trattamento, o intolleranti a UDCA [10]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere elafibranor 80 mg, 120 mg o placebo per via orale una volta al giorno, per 12 settimane. Tutti i pazienti, ove tollerato, hanno continuato l'assunzione di UDCA.

L'endpoint primario dello studio era considerato il raggiungimento di una risposta biochimica definita come la riduzione di almeno il

15% della ALP rispetto al basale, con valori assoluti inferiori a $1,67 \times ULN$. Endpoint secondari includevano la normalizzazione della ALP, la riduzione dei livelli di gammaglutamiltranspeptidasi (GGT), alanina aminotransferasi (ALT), delle IgM, di biomarcatori infiammatori, nonché la valutazione del profilo di tollerabilità del farmaco.

I principali risultati dello studio (**Tabella 1**) hanno mostrato un tasso di risposta biochimica del 67% nei pazienti trattati con elafibranor 80 mg e del 79% con 120 mg, contro il 6,7% del gruppo placebo. La riduzione media di ALP è stata rispettivamente del 48% e 41% nei due gruppi elafibranor, contro il 3% nel gruppo placebo. Riduzioni significative si sono osservate anche per GGT (-63% con 80 mg), ALT (-43%) e IgM (-16%). Il farmaco ha inoltre determinato una riduzione delle citochine infiammatorie, suggerendo un'attività immunomodulatoria positiva. Il profilo di sicurezza è stato favorevole: gli eventi avversi erano per lo più lievi o moderati e non sono stati osservati eventi gravi correlati al trattamento.

Studio registrativo di Fase III: ELATIVE

Lo studio ELATIVE (NCT04526665) è uno studio registrativo randomizzato, controllato con placebo, di Fase III, che ha incluso 161 pazienti affetti da PBC con risposta biochimica inadeguata, o intolleranti, a UDCA. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere elafibranor 80 mg oppure placebo, una volta al giorno per 52 settimane, in aggiunta a UDCA ove il farmaco fosse tollerato [11].

L'endpoint primario dello studio era il raggiungimento di una risposta biochimica definita come ALP $< 1,67 \times ULN$ con una riduzione $\geq 15\%$ dal basale e valori di bilirubina

Tabella 1

Risultati principali dello studio di Fase II con elafibranor: variazioni dei parametri biochimici rispetto al placebo.

Parametro	Elafibranor 80 mg	Elafibranor 120 mg	Placebo	p
N. pazienti	15	15	15	—
Risposta biochimica composita (%)	67%	79%	6,7%	<0,001
Riduzione ALP (%)	-48%	-41%	-3%	<0,001
Riduzione GGT (%)	-63%	-60%	-2%	<0,001
Riduzione ALT (%)	-43%	-42%	-5%	<0,01
Riduzione IgM (%)	-16%	-15%	NS	<0,05

totale normali alla settimana 52 di trattamento (**Tabella 2**). Lo studio è risultato positivo, con il 51% dei pazienti nel braccio elafibranor che ha raggiunto l'*endpoint* primario, rispetto al 4% dei pazienti nel braccio placebo ($p < 0.0001$). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha mostrato la completa normalizzazione della ALP (15% vs 0% nei pazienti trattati con placebo), riduzioni sostanziali di GGT (-60%) e ALT (-45%), e riduzioni delle IgM (-15%).

Elafibranor ha anche determinato una riduzione significativa del punteggio sulla scala NRS per il prurito nei pazienti che ne riferivano la presenza al basale. Il profilo di sicurezza è stato favorevole, con eventi avversi principalmente lievi o moderati.

Network metanalisi

In assenza di evidenze fornite da studi comparativi diretti tra terapie di seconda linea per la PBC, una recente *network* metanalisi ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di elafibranor, seladelpar – un agonista PPAR- δ – e acido obeticolico (OCA) – un agonista selettivo del recettore X farnesoide (FXR) – come terapie di

seconda linea per la PBC [12]. L'analisi ha incluso dati provenienti da *trial* clinici randomizzati controllati, armonizzando gli *endpoint* biochimici per consentire una valutazione indiretta fra i diversi farmaci [11, 13, 14].

In termini di efficacia, tutti i trattamenti hanno dimostrato efficacia nella riduzione percentuale di ALP rispetto al basale, con un decremento medio relativo del 30.4 [Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%: 12.4-48.4) e 36.8 (95%CI: 17.8-55.9) per OCA 5-10 mg e 10 mg, del 38.2 (95%CI: 30.1-46.3) per seladelpar e del 40.6 (95%CI: 33.5-47.8) per elafibranor. Inoltre, ogni farmaco ha mostrato una favorevole riduzione relativa rispetto a placebo (RD) dei valori di ALP: 0.37 (95%CI: 0.26-0.48) per OCA 5-10 mg e OCA 10 mg, 0.42 (95%CI: 0.29-0.55) per seladelpar e 0.47 (95%CI: 0.36-0.58) per elafibranor. Infine, mentre tutti i farmaci hanno determinato un aumento significativo del rischio relativo (RR) di risposta biochimica, le comparazioni indirette hanno mostrato un vantaggio di elafibranor rispetto a seladelpar [RR: 4.37; IC 95%: 1.01–18.87], mentre non si sono osservate differenze significative nelle comparazioni indirette tra gli altri farmaci [seladelpar vs. OCA 5-10 mg e 10 mg: 0.64 (95%CI: 0.26-1.57) e 0.64 (95%CI: 0.26-1.56); elafibranor vs. OCA

5-10 mg e 10 mg: 2.78 (95%CI: 0.58-13.28) e 2.78 (95%CI: 0.58-13.25)] [12].

Nel complesso, i risultati della *network* metanalisi supportano il posizionamento di elafibranor nel trattamento di seconda linea particolarmente efficace e ben tollerato nei pazienti con PBC non responsivi, o intolleranti, al trattamento con UDCA. ■

Bibliografia

- 1 Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;17(2):93-110.
- 2 Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al; ELATIVE Study Investigators' Group; ELATIVE Study Investigators' Group. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):795-805.
- 3 Marrapodi M, Chiang JY. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and agonist inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. *J Lipid Res*. 2000;41(4):514-20.
- 4 Li F, Patterson AD, Krausz KW, Tanaka N, Gonzalez FJ. Metabolomics reveals an essential role for peroxisome proliferator-activated receptor alpha in bile acid homeostasis. *J Lipid Res*. 2012; 53(8):1625-1635.
- 5 Pawlak M, Baugé E, Bourguet W, De Bosscher K, Lalloyer F, Tailleux A, et al. The transrepressive activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is necessary and sufficient to prevent liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1593-606.
- 6 Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, Evans RM, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science*. 2003 Oct 17;302(5644):453-7.
- 7 Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jan;113(1):49-55.
- 8 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;390(9):795-805.

Tabella 2

Risultati principali dello studio di Fase III ELATIVE: variazioni dei parametri biochimici e dell'intensità del prurito con elafibranor rispetto a placebo.

Parametro	Elafibranor 80 mg	Placebo	p
N pazienti	108	53	—
Risposta biochimica composita (%)	51%	4%	<0.0001
Normalizzazione ALP (%)	15%	0%	<0.05
Riduzione GGT (%)	-60%	-5%	<0.001
Riduzione ALT (%)	-45%	-7%	<0.001
Riduzione IgM (%)	-15%	-3%	<0.01
Riduzione Itch Numerical Rating Scale (pazienti con prurito al basale)	-2.0	-0.6	<0.01

9 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP, AIFA 2025) <https://api.aifa.gov.it/aifa-bdf-eif-be/1.0.0/organizzazione/3423/farmaci/51464/stampati?ts=RCP>.

10 Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, *et al.* Efficacy of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015 Apr;148(4):751-61.e8.

12 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;390(9):795-805.

13 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.* 2025;45(1):e16222.

14 Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, *et al.* A placebo-controlled trial of obeticholic acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-43.

15 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.* 2024;390(9):783-794.

LEZIONI DI “REGOLATORIO” DALLA FARMACOTERAPIA DELLA PBC

Armando Genazzani

Presidente della Società Italiana di Farmacologia (SIF), Università di Torino



Foto di Alexander Grey, Unsplash

La recente storia dei farmaci sviluppati per la colangite biliare primaria (PBC) è particolarmente interessante, perché mette in risalto l'assetto regolatorio Europeo per l'approvazione dei medicinali. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha sviluppato tre diverse procedure per permettere ad un farmaco di ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'approvazione tradizionale, definita

“piena” (*full*), è concessa quando gli studi preclinici e clinici sono sufficienti per stabilire che i benefici nell'utilizzo del farmaco per la popolazione identificata superano i rischi. I dati a supporto devono altresì essere sufficienti per riuscire a definire, con ragionevole certezza, l'entità dei benefici e dei rischi. La popolazione viene identificata con l'indicazione terapeutica: in termini tecnici, il paragrafo 4.1 del riassunto

delle caratteristiche del prodotto. Vi sono circostanze, però, in cui tutte queste informazioni sopracitate sono molto complesse da raccogliere. Ad esempio, nel caso di malattie ultra-rare in cui il reclutamento di un numero sufficiente di pazienti è praticamente impossibile o per i farmaci per possibili pandemie future (per esempio, per la polio delle scimmie). Aspettare di ottenere tutti i dati necessari, in questi casi, vorrebbe dire non commercializzare il farmaco e lasciare i pazienti privi di alternative terapeutiche. Se i dati raccolti indicano però un plausibile beneficio del farmaco, per quanto non conclusivo e di entità non quantificabile con certezza, l'EMA può decidere che sia preferibile, per i pazienti, immettere il farmaco in commercio e renderlo disponibile. Questa scelta, oltre che dai dati presentati, è anche dettata dalla gravità della malattia e dall'assenza di alternative terapeutiche. In questo caso, l'approvazione viene definita “in circostanze eccezionali” (*under exceptional circumstances*). Un farmaco approvato “in circostanze eccezionali” dovrà raccogliere dati durante il suo intero ciclo di vita, magari nella forma di un registro. Rimane però altamente improbabile che questi dati saranno sufficienti per definire con certezza i benefici ed i rischi e l'approvazione rimarrà probabilmente in circostanze eccezionali.

Vi è un terzo caso possibile: quando i dati clinici sono ancora insufficienti all'atto della presentazione del *dossier* registrativo, ma facendo ulteriori studi sarebbe possibile confermare il beneficio. In questi casi, quando il bisogno terapeutico è sufficientemente elevato da far ritenere che sia meglio mettere a disposizione di clinici e pazienti il farmaco tempestivamente, l'EMA può procedere con una approvazione condizionata. Si dice condizionata perché le agenzie

regolatorie concordano con l'azienda quali studi saranno intrapresi per confermare il beneficio. Se sarà confermato, l'autorizzazione sarà in seguito modificata in “approvazione completa” (*full approval*), mentre se non sarà confermato, il farmaco sarà ritirato dal commercio. Negli ultimi anni, quest'ultima strategia regolatoria è diventata più frequente per vari motivi, con soddisfazione dei diversi *stakeholder*: le aziende farmaceutiche portano i farmaci in commercio più rapidamente, i pazienti ricevono i farmaci prima e i servizi sanitari sono in grado di offrire più soluzioni ai propri assistiti. È nelle regole che alcuni dei farmaci approvati attraverso le procedure accelerate, quali l'approvazione condizionata, potrebbero non confermare il proprio beneficio negli studi successivi. Non è un fallimento del sistema ma è, anzi, atteso, seppur nella minor parte dei casi. Ovviamente, più incertezza il regolatore è disposto ad accettare, maggiori saranno i farmaci immessi in commercio attraverso questa procedura, ma al tempo stesso più saranno i farmaci revocati. Questo è particolarmente evidente quando si confrontano la *Food and Drug Administration* (FDA) ed EMA: scopriamo, infatti, che negli Stati Uniti sono ammessi al commercio molti più farmaci (o indicazioni per farmaci già in commercio) che in Europa, e contemporaneamente, ne vengono revocati molti di più. L'FDA dimostra quindi una maggior propensione al rischio dell'incertezza, ma contemporaneamente, una maggiore velocità nel rimuovere i farmaci dal mercato. Come è ovvio, non vi è una strategia più vantaggiosa, perché in un caso sono immessi in commercio più farmaci, e nell'altro sono immessi in commercio farmaci con evidenze più solide. L'acido obeticolico è stato approvato in Europa dall'EMA nel 2016, avendo ricevuto l'approvazione condizionata

con uno studio in cui gli *endpoint* erano surrogati ma in cui, come detto nei paragrafi precedenti, era stato ravvisato un importante bisogno terapeutico e si prospettava che i benefici fossero superiori ai rischi. A fronte di questa approvazione, le agenzie regolatorie avevano richiesto uno studio di conferma in pazienti che avessero perso risposta o che fossero intolleranti all'acido ursodeossicolico. Sfortunatamente, questo studio non è stato in grado di confermare i benefici rispetto a placebo e quindi l'EMA ha revocato l'autorizzazione.

Seppur i sistemi accelerati sono stati creati per rendere disponibili velocemente dei farmaci ai nostri pazienti, è indubbio che la revoca di un farmaco porti a problemi pratici non indifferenti, quali ad esempio la necessità di spiegare ad un paziente, sicuro che il farmaco funzionasse per lui, perché quel farmaco non è più disponibile. Questo è particolarmente aggravato dal fatto che, normalmente, non vi sono alternative disponibili. Eppure, è importante non criticare eccessivamente le revocazioni, perché è questa capacità di poter tornare indietro che permette alle Agenzie Regolatorie di assumersi dei rischi durante il primo processo approvativo.

Poco dopo la revoca dell'acido obeticolico, l'EMA ha approvato due nuovi farmaci, oggetto di due articoli di questo numero, per la colangite biliare primaria: seladelpar ed elafibranor. È una fortunata coincidenza per i pazienti che soffrono di colangite biliare primaria e una dimostrazione della robustezza del sistema regolatorio, in grado di essere sufficientemente elastico e di capitalizzare sul bagaglio delle esperienze passate. ■



SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA



43°

CONGRESSO NAZIONALE

DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

TORINO CENTRO CONGRESSI LINGOTTO

25-28 NOVEMBRE 2026



**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**