

SELADELPAR È ASSOCIATO A UNA RIDUZIONE SOSTENUTA DEI MARCATORI COLESTATICI E A UN PROFILO DI SICUREZZA COERENTE NEI PAZIENTI CON COLANGITE BILIARE PRIMARIA TRATTATI FINO A 48 MESI NELLO STUDIO ASSURE IN CORSO, IN APERTO

Dan Pratt et al.

Autoimmune and Cholestatic Liver Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

✓ Introduzione

- Seladelpar (SEL) è un delpar (agonista selettivo del PPAR-delta) di prima classe indicato per il trattamento della colangite biliare primitiva (PBC) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) in adulti con risposta inadeguata all'UDCA, o in monoterapia in pazienti intolleranti all'UDCA.
- Qui si riportano gli ultimi dati provvisori a lungo termine sull'efficacia biochimica e la sicurezza in una popolazione aggregata di pazienti trattati con SEL nell'ambito dello studio ASSURE.

✓ Metodi

- Lo studio ASSURE (NCT03301506) è uno studio di fase 3 in corso, in aperto, a lungo termine, su SEL in pazienti con PBC provenienti dallo studio di fase 3 controllato con placebo RESPONSE (NCT04620733) o che hanno partecipato in precedenza a studi precedenti su SEL.
- Gli studi di fase 2 e 3 parentali per ASSURE richiedevano una risposta inadeguata o intolleranza all'UDCA. Utilizzando un cutoff dei dati al 31/01/2025, i pazienti sono stati raggruppati a partire dall'inizio del trattamento con SEL (all'ingresso in RESPONSE per quelli randomizzati a SEL e all'ingresso in ASSURE per tutti gli altri pazienti).
- I pazienti hanno ricevuto SEL 10 mg al giorno per via orale in cieco nello studio RESPONSE e SEL 10 mg al giorno per via orale in aperto nello studio ASSURE. Gli endpoint di efficacia includevano una risposta biochimica composita (CBR; ALP $<1,67 \times$ il limite superiore della norma [ULN], diminuzione dell'ALP $\geq 15\%$ rispetto al basale [BL] e bilirubina totale $\leq$ ULN), normalizzazione dell'ALP, variazione percentuale dell'ALP rispetto al BL e altri parametri di laboratorio riassunti in 36 mesi (M). La sicurezza è stata valutata in base agli eventi avversi (AE) corretti per l'esposizione per 100 pazienti-anno di esposizione fino a 48 M.

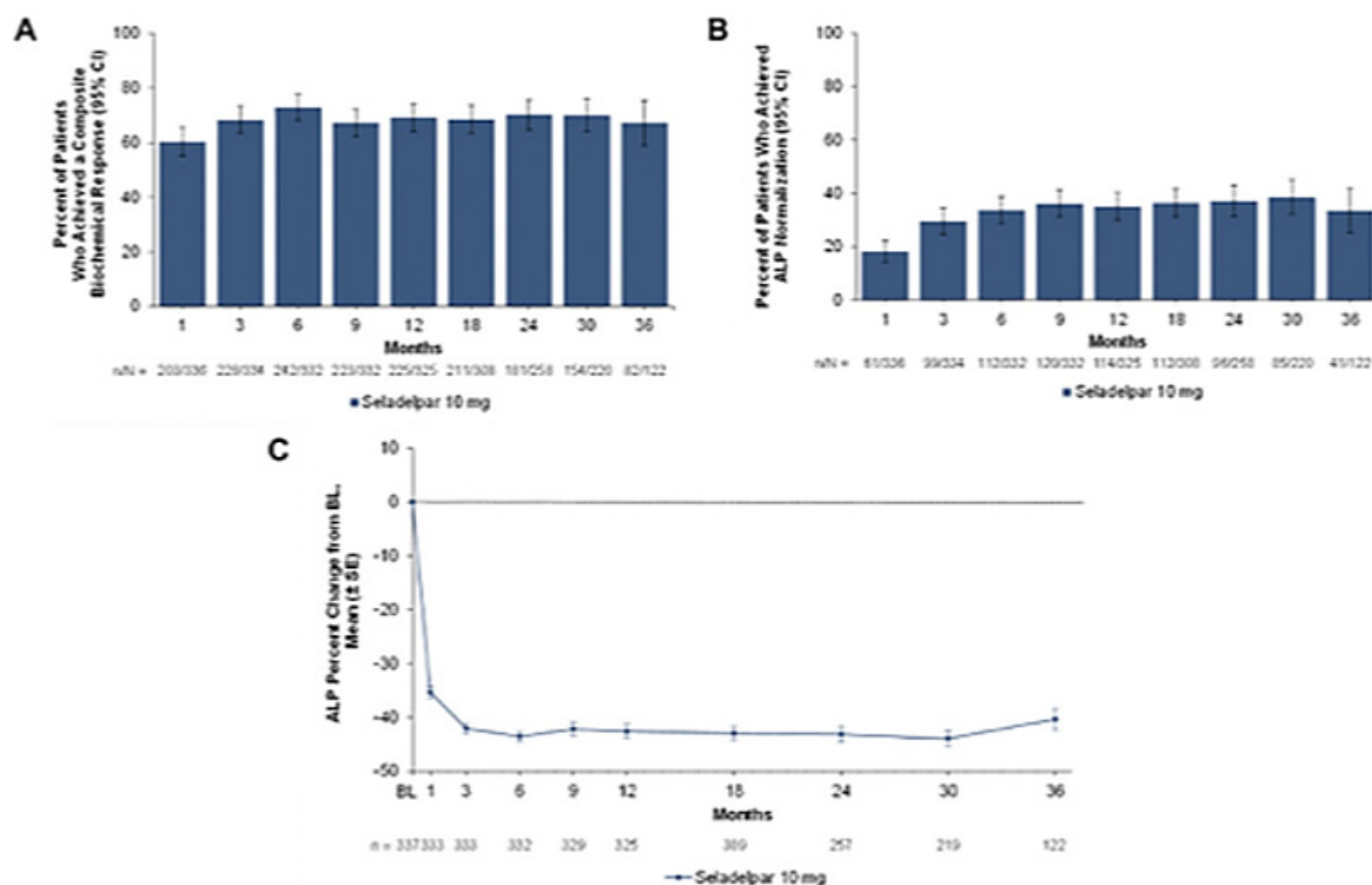
✓ Risultati

- Tra i 337 pazienti trattati con SEL 10 mg in aperto, 258 sono stati trattati per ≥ 2 anni e 117 per ≥ 3 anni, con 122 pazienti che hanno raggiunto la visita a 36 M alla data di chiusura dei dati. In tutti i momenti di valutazione, la maggior parte dei pazienti ha raggiunto una CBR: 69% (225/325) a 12 mesi, 70% (181/258) a 24 mesi e 67% (82/122) a 36 mesi (Figura A).
- L'ALP si è normalizzata nel 35% dei pazienti (114/325) che hanno raggiunto la visita a 12 mesi, con percentuali simili del 37% (96/258) a 24 mesi e del 34% (41/122) a 36 mesi (Figura B).
- Il trattamento con SEL ha determinato riduzioni sostenute dell'ALP, con variazioni percentuali medie rispetto al BL pari a -43% a 12 mesi, -43% a 24 mesi e -40% a 36 mesi (Figura C).
- Riduzioni sostenute sono state osservate anche per l'ALT e la GGT fino a 36 mesi. SEL è stato ben tollerato, con eventi avversi complessivi segnalati in 83,2 pazienti per 100 pazienti-anno nel primo anno e 62,3 nel quarto anno.

✓ Conclusione

- SEL ha portato a riduzioni sostenute dei marcatori biochimici della colestasi con un trattamento in aperto fino a 36 mesi. SEL è risultato inoltre sicuro e ben tollerato; non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza con un follow-up fino a 48 mesi.

Figure. Composite Biochemical Response (A), ALP Normalization (B), and ALP Percent Change From BL (C) Through 36 Months of Open-Label Seladelpar Treatment



n/N = number of responders at each time point/total number of evaluable patients at each time point.

n = number of evaluable patients at each time point.

ALP, alkaline phosphatase; BL, baseline.