

## **TITOLO**

Elafibranor per uso nel trattamento di colangite biliare primitiva

## **DESCRIZIONE**

### **CAMPO TECNICO**

La presente invenzione riguarda il campo della medicina, in particolare il trattamento di malattie colestatiche, e più specificamente PBC.

### **STATO DELL'ARTE**

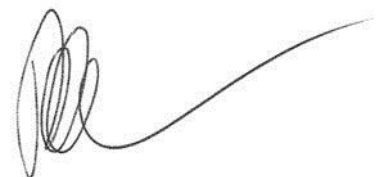
La presente invenzione è dedicata alla colangite biliare primitiva (Primary Biliary Cholangitis, PBC; precedentemente denominata cirrosi biliare primitiva (Beuers et al, 2015)).

Le cellule del fegato producono la bile, che passa attraverso i dotti all'interno del fegato fino alla cistifellea. La bile è un liquido digestivo che viene prodotto nel fegato. Si sposta attraverso i dotti biliari fino alla cistifellea e all'intestino tenue, dove aiuta a digerire grassi e le vitamine liposolubili.

La colestasi è una condizione che risulta da una compromissione della formazione della bile o del flusso della bile alla cistifellea e al duodeno (prima sezione dell'intestino tenue). Gli effetti della colestasi sono profondi e diffusi, portando al peggioramento dell'epatopatia e della patologia sistemica, all'insufficienza epatica e alla necessità di trapianto di fegato.

La colestasi può essere classificata come intraepatica o extraepatica. La colestasi intraepatica coinvolge principalmente i canalicoli biliari e i dotti biliari intraepatici. La colestasi extraepatica coinvolge i dotti extraepatici, il dotto epatico comune o il dotto biliare comune.

La colangite biliare primitiva, o PBC, è un disturbo epatico infiammatorio cronico intraepatico, o a lungo termine, che distrugge lentamente i dotti biliari di piccole e medie dimensioni (strutture simili a tubi che trasportano la bile) all'interno del fegato. Nei pazienti con PBC, i dotti biliari vengono distrutti dall'infiammazione. Ciò fa sì che la bile rimanga nel fegato, dove una lesione graduale danneggia le cellule epatiche e causa cirrosi, o



cicatrizzazione del fegato.

La PBC è considerata una malattia rara, con una prevalenza di 40 casi per 100000. La diagnosi di PBC viene posta tipicamente tra i 30 e i 60 anni di età. La PBC si sviluppa in tutte le razze, e il 90% dei casi si verifica nelle donne. La malattia rappresenta dal 2 al 3% dei decessi dovuti a cirrosi (Boonstra et al, 2012; Zetterman, 2015).

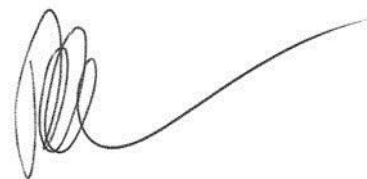
La colangite biliare primitiva (PBC) era stata precedentemente denominata cirrosi biliare primitiva, ma le autorità sanitarie di tutto il mondo hanno appoggiato a larga maggioranza il cambiamento del nome da cirrosi biliare primitiva a colangite biliare primitiva. Poiché la cirrosi si verifica solo nello stadio avanzato, il nome cirrosi biliare primitiva è in realtà un termine improprio per i pazienti negli stadi precoci della malattia. Cambiare il nome in colangite biliare primitiva sarà più utile per i pazienti e la comunità medica in tutto il mondo (Beuers et al, 2015).

Sebbene fattori genetici o ambientali siano associati al rischio di PBC, le cause sono ancora sconosciute e la maggior parte degli esperti considera la PBC una malattia autoimmune.

La PBC avanza lentamente. Molti pazienti conducono una vita attiva e produttiva per più di 10-15 anni dopo la diagnosi. I pazienti che non mostrano sintomi al momento della diagnosi spesso rimangono privi di sintomi per anni. I pazienti i cui test epatici sono normali durante il trattamento possono avere un'aspettativa di vita normale. La PBC è una patologia cronica e può portare a complicanze potenzialmente letali, specialmente dopo lo sviluppo della cirrosi.

I primi segni sono una stanchezza generalizzata (nel 70% dei casi) e la comparsa di prurito e pizzicore. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti sono asintomatici nello stadio precoce della malattia. La diagnosi viene posta mediante analisi biomediche standard che includono la misurazione di anticorpi anti-mitochondriali (Anti-Mitochondrial Antibodies, AMA, che riflettono il carattere autoimmune) ed enzimi epatici, quali la fosfatasi alcalina.

L'acido ursodeossicolico (UrsoDeoxyCholic acid, UDCA) e l'acido obeticolico (ObetiCholic



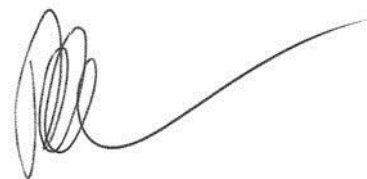
Acid, OCA) sono le uniche terapie approvate dalla FDA per il trattamento della PBC (Purohit e Cappell, 2015). L'UDCA è la terapia di prima linea per la PBC, ma è efficiente solo nel 60% dei pazienti. L'altro 40% risponde debolmente o per nulla al trattamento e, pertanto, è ad alto rischio di sviluppare cirrosi ed insufficienza epatica, necessitando infine di un trapianto di fegato.

La colangite sclerosante primitiva (Primary Sclerosing Cholangitis, PSC) è una malattia cronica, o a lungo termine, che danneggia lentamente i dotti biliari extraepatici e intraepatici. Nei pazienti con PBC, i dotti biliari vengono distrutti dall'infiammazione e, nei pazienti con PSC, risultano bloccati a causa dell'infiammazione e del deterioramento. In entrambi i casi, questo fa sì che la bile si accumuli nel fegato, dove danneggia gradualmente le cellule epatiche e causa cirrosi o danno del fegato.

Come descritto per la PBC, la causa è ancora sconosciuta, ma si ritiene che il sistema immunitario svolga un ruolo importante. Circa il 70% dei pazienti sono uomini. Può essere correlata a infezioni batteriche o virali, nonché a problemi del sistema immunitario. Anche i fattori genetici possono svolgere un ruolo. La PSC è considerata una malattia non comune, ma studi recenti suggeriscono che potrebbe essere più comune di quanto si pensasse in precedenza. Questa malattia è spesso associata a malattie infiammatorie dell'intestino, quali la rettocolite emorragica, e rappresenta il 40% delle anomalie epatiche correlate a questa malattia.

Si tratta di una malattia rara che colpisce prevalentemente gli uomini (70% dei pazienti) con una prevalenza stimata di 1-5 casi ogni 10.000 persone.

La PSC avanza molto lentamente. Molti pazienti possono avere la malattia per anni prima che i sintomi si sviluppino. I sintomi possono rimanere a un livello stabile, andare e venire, o possono progredire gradualmente. L'insufficienza epatica può verificarsi 10-15 anni dopo la diagnosi, ma questo può richiedere anche più tempo per alcuni pazienti con PSC. Molte



persone con PSC avranno infine bisogno di un trapianto di fegato, tipicamente circa 10 anni dopo la diagnosi della malattia. La PSC può anche portare a cancro dei dotti biliari. Possono essere effettuati test endoscopici e di risonanza magnetica per monitorare la malattia.

Molte persone con PSC non presentano sintomi, specialmente negli stadi precoci della malattia. Quando i sintomi si verificano, i più comuni sono stanchezza, prurito o pizzicore della pelle, e ittero, un ingiallimento della pelle e degli occhi. Questi sintomi possono andare e venire, ma possono peggiorare nel tempo. A mano a mano che la malattia continua, i dotti biliari possono essere infettati, il che può portare a episodi di febbre, brividi e dolore addominale.

Poiché molti pazienti con PSC non hanno sintomi, la malattia viene spesso scoperta attraverso risultati epatici anomali negli esami del sangue di routine. La diagnosi sarà completata sulla base di una combinazione di analisi biochimiche, istologiche e di imagingografia. La diagnosi formale viene solitamente posta mediante colangiografia, un test a raggi X che comporta l'iniezione di colorante nei dotti biliari, o mediante una risonanza magnetica.

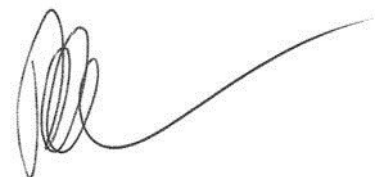
Sebbene il trattamento con UDCA possa essere vantaggioso per alcuni pazienti, attualmente non vi è alcuna terapia che riduca significativamente il rischio di morte o la necessità di trapianto di fegato, che rimane ancora l'unica soluzione per la sopravvivenza del paziente.

La necessità di nuove opzioni terapeutiche per la gestione di malattie colestatiche, in particolare PSC e/o PBC, è ancora evidente e urgente.

Bart Staels et al. (HEPATOLOGY, vol. 58, n. 6, 2013-10-29, pagine 1941-1952) riporta dati preclinici e clinici su GFT505 (elafibranor) in un modello di roditore di NAFLD/NASH.

La domanda di brevetto statunitense n. 2007/197606 divulga un metodo per trattare un individuo avente una malattia caratterizzata da danno da radicali liberi comprendente somministrare all'individuo una quantità efficace di un agonista di PPAR.

Elafibranor è stato sviluppato da Genfit per il trattamento della steatoepatite non alcolica.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Nella presente, i presenti inventori mostrano che il profilo di elafibranor lo rende anche una risorsa terapeutica per il trattamento di PBC.

### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

Uno studio clinico ha sorprendentemente mostrato che il trattamento di pazienti con 1-[4-metiltiofenil]-3-[3,5-dimetil-4-carbossidimetilmetilossifenil]prop-2-en-1-one (elafibranor, precedentemente chiamato GFT505) fornisce una riduzione rilevante di marcatori biochimici nel plasma, dimostrando che questo composto è vantaggioso per il trattamento di malattie colestatiche.

La presente invenzione è come definita nelle rivendicazioni.

In particolare, la presente invenzione riguarda elafibranor o un suo sale farmaceuticamente accettabile per una somministrazione a una dose che varia tra 1 mg e 150 mg per somministrazione, per uso per il trattamento di colangite biliare primitiva (PBC).

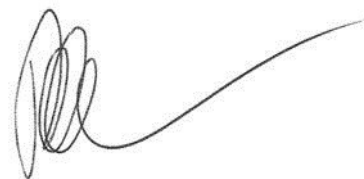
In una particolare forma di realizzazione dell'invenzione, elafibranor è somministrato a una dose che varia da 70 mg a 130 mg. In una particolare forma di realizzazione, elafibranor è somministrato una volta al giorno. In un'altra particolare forma di realizzazione, elafibranor è somministrato una volta al giorno a una dose di 80 o 120 mg

L'invenzione fornisce anche una composizione farmaceutica comprendente composto elafibranor per uso per trattare una colangite biliare primitiva (PBC).

Secondo l'invenzione, la composizione farmaceutica può essere formulata sotto forma di sospensioni iniettabili, gel, oli, pillole, compresse, supposte, polveri, capsule in gel, capsule, aerosol o mezzi di forme o dispositivi galenici che assicurano un rilascio prolungato e/o lento.

In particolare, la composizione farmaceutica comprende composto elafibranor e un trasportatore e/o eccipiente farmaceuticamente accettabile.

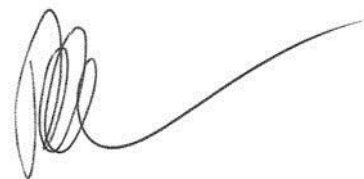
In un'altra forma di realizzazione dell'invenzione, l'invenzione divulga anche un kit per trattare PBC o per uso per trattare PBC, il kit comprendendo elafibranor.



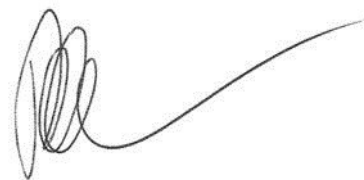
**DESCRIZIONE DELLE FIGURE E DELLE TAVOLE**

Abbreviazioni usate nelle figure, nelle tabelle e nel testo:

AE	evento avverso
ALP	fosfatasi alcalina
ALT	alanina transaminasi
AMA	anticorpo anti-mitocondri
ASBTi	inibitori del trasportatore di acidi biliari co-dipendente dal sodio
AST	aspartato amminotransferasi
BCL6	linfoma a cellule B 6
C4	7 $\alpha$ -idrossi-4-colesten-3-one sierico
CDCA	acido chenodeossicolico
CK-18	citocheratina-18
CPK	creatina fosfochinasi
DCA	acido desossicolico
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
FDA	Food and Drug Administration
FGF19	fattore di crescita dei fibroblasti 19
FXR	recettore farnesoide X
$\gamma$ GT	gamma-glutamyl-transferasi
HBV	virus dell'epatite B
HCB	virus dell'epatite C
HDL-C	lipoproteina ad alta densità-colesterolo
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
IC	consenso informato



ICP	colestasi intraepatica in gravidanza
IgM	immunoglobulina M
IL-6	interleuchina-6
IRB	comitato di revisione istituzionale
ITT	intenzione di trattamento
IVRS	sistema di risposta vocale interattivo
IWRS	sistema di risposta Web interattivo
LDL-C	lipoproteina a bassa densità-colesterolo
MELD	modello di malattia epatica allo stadio terminale
MRI	risonanza magnetica
NASH	steatoepatite non alcolica
NF- $\kappa$ B	fattore nucleare kappa B
NOX	NADPH ossidasi
OCA	acido obeticolico
PBC	colangite biliare primitiva
PFIC	colestasi intraepatica familiare progressiva
PK	farmacocinetica
PPAR	recettori attivati da proliferatori perossisomiali
PSC	colangite sclerosante primitiva
QOL	qualità della vita
TG	trigliceride
TGF- $\beta$	fattore di crescita trasformante beta
TIPS	shunt portosistemici intraepatici transgiugulari
TNF- $\alpha$	fattore di necrosi tumorale alfa
TPN	nutrizione parenterale totale



UDCA	acido ursodeossicolico
ULN	limite superiore di normalità
VAS	punteggio analogico visivo

### **Figura 1. Dosaggio di fosfatasi alcalina**

I pazienti con NASH trattati con entrambe le dosi di elafibranor (80 mg e 120 mg) hanno visto un miglioramento dei livelli di fosfatasi alcalina rispetto al gruppo con placebo. La Figura 1 mostra i cambiamenti rispetto al basale dell'enzima epatico in gruppi di trattamento dell'insieme valutabile per l'efficacia (n=237). I risultati sono espressi come valori medi dei cambiamenti rispetto al basale durante il trattamento con placebo (n=77), elafibranor a 80 mg (n=82) ed elafibranor a 120 mg (n=78). Le barre di errore rappresentano IC al 95%.

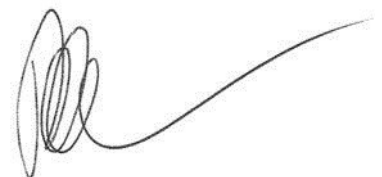
### **Figura 2: dosaggio di GT**

I pazienti con NASH trattati con entrambe le dosi di elafibranor (80 mg e 120 mg) hanno visto un miglioramento dei livelli di  $\gamma$ -GT rispetto al gruppo con placebo. La Figura 2 mostra i cambiamenti rispetto al basale dell'enzima epatico in gruppi di trattamento dell'insieme valutabile per l'efficacia (n=237). I risultati sono espressi come valori medi dei cambiamenti rispetto al basale durante il trattamento con placebo (n=77), elafibranor a 80 mg (n=82) ed elafibranor a 120 mg (n=78). Le barre di errore rappresentano IC al 95%.

### **Figure 3: dosaggio di C4**

Figura 3a: i pazienti con NASH trattati con entrambe le dosi di elafibranor (80 mg e 120 mg) hanno visto un miglioramento dei livelli di C4 rispetto al gruppo con placebo. La Figura 3a mostra i cambiamenti rispetto al basale in gruppi di trattamento dell'insieme valutabile per l'efficacia (n=62). I risultati sono espressi come valori medi dei cambiamenti rispetto al basale durante il trattamento con placebo (n=23), elafibranor a 80 mg (n=16) ed elafibranor a 120 mg (n=23).

Figura 3b: i pazienti trattati con entrambe le dosi di elafibranor (80 mg e 120 mg) hanno visto



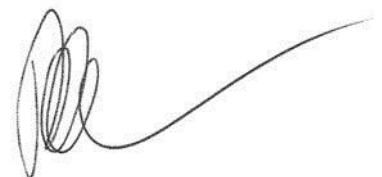
un miglioramento dei livelli di C4 in rapporto al placebo. La Figura 3b mostra i cambiamenti dal gruppo placebo ai gruppi di trattamento dell'insieme valutabile per l'efficacia (n=62). I risultati sono espressi come valori medi dei cambiamenti rispetto al basale durante il trattamento con placebo (n=23), elafibranor a 80 mg (n=16) ed elafibranor a 120 mg (n=23).

### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

La colestasi o malattia colestatica è definita come una diminuzione del flusso biliare dovuta a secrezione compromessa da parte degli epatociti (colestasi epatocellulare) o a ostruzione del flusso biliare attraverso i dotti biliari intraepatici o extraepatici (colestasi ostruttiva). Nella pratica clinica, la colestasi è qualsiasi condizione in cui il flusso della bile dal fegato viene rallentato o bloccato.

Esempi di malattie colestatiche sono colangite biliare primitiva (PBC) (precedentemente denominata cirrosi biliare primitiva), colangite sclerosante primitiva (PSC), colestasi intraepatica di gravidanza (Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP), colestasi intraepatica progressiva familiare (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC), atresia biliare, colelitiasi, colangite infettiva, colangite associata a istiocitosi delle cellule di Langerhans, sindrome di Alagille, paucità duttale non sindromica, colestasi indotta da farmaci, colestasi associata a nutrizione parenterale totale (Total Parenteral Nutrition, TPN).

Il soggetto da trattare ha PBC. La PBC è caratterizzata da cambiamenti in molti parametri biochimici ematici. I sieri dei pazienti mostrano l'attività potenziata di fosfatasi alcalina (ALkaline Phosphatase, ALP),  $\gamma$ -glutamyltransferasi (gamma glutamiltranspeptidasi,  $\gamma$ -GT), 5'-nucleotidasi (5'-NT) e leucinammino-peptidasi (LeucineAminoPeptidase, LAP), i livelli più alti di acidi biliari, colesterolo, fosfolipidi, rame,  $\gamma$ -globuline e bilirubina, e il livello più basso di proteine totali, principalmente a scapito delle frazioni di albumina. Nella PBC, vi è un declino dei livelli di acidi biliari, colesterolo e lecitina nella porzione biliare epatica e loro incrementi simultanei negli epatociti e nel sangue (Reshetnyak, 2015). I cambiamenti del



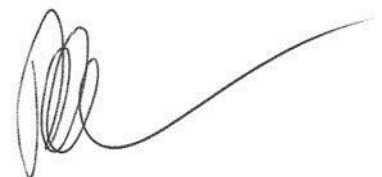
precursore degli acidi biliari C4 (7 $\alpha$ -idrossi-4-esteno-3-one) (C4) possono essere valutati per caratterizzare la PBC.

In una particolare forma di realizzazione, il paziente ha PBC e risponde almeno parzialmente a UDCA. In un'altra forma di realizzazione, il paziente ha PBC e non risponde adeguatamente a UDCA. In una particolare forma di realizzazione, elafibranor è somministrato, preferibilmente per via orale, a un paziente con PBC e risposta inadeguata a UDCA, in particolare a una dose di 80 o 120 mg.

L'espressione "una quantità efficace" o "quantità terapeutica efficace" si riferisce a una quantità del composto sufficiente a produrre il risultato terapeutico desiderato ed elafibranor è somministrato in quantità che sono sufficienti a mostrare l'effetto desiderato. In un aspetto particolare, l'effetto desiderato è un miglioramento dei livelli di fosfatasi alcalina e/o di  $\gamma$ -GT che segnala una riduzione della colestasi. Di conseguenza, l'invenzione riguarda anche elafibranor per uso nel miglioramento dei livelli di ALP e/o  $\gamma$ -GT in un soggetto che ne necessita. In particolare, elafibranor è somministrato per abbassare l'attività di ALP e/o  $\gamma$ -GT. In una particolare forma di realizzazione, elafibranor è somministrato a un soggetto con PBC per normalizzare il livello/i livelli di ALP, albumina e/o bilirubina.

In una particolare forma di realizzazione, il soggetto è con PBC e il trattamento risulta in un livello di ALP inferiore a 1,67 x limite superiore di normalità (Upper Limit of Normal, ULN) e bilirubina totale entro il limite di normalità. L'intervallo di riferimento della bilirubina totale è 0,2-1,2 mg/dl. L'intervallo di riferimento della bilirubina diretta è 0,1-0,4 mg/dl. In una particolare variante di questa forma di realizzazione, elafibranor è somministrato per diminuire il livello di ALP di almeno il 15%.

In un'altra particolare forma di realizzazione, il soggetto è con PBC e il trattamento risulta in un livello di ALP inferiore a 2 x ULN (limite superiore di normalità) e bilirubina totale entro il limite di normalità. In una particolare variante di questa forma di realizzazione, elafibranor



è somministrato per diminuire il livello di ALP di almeno il 40%.

In una particolare forma di realizzazione, elafibranor è somministrato a un soggetto con PBC per migliorare il livello di acidi biliari, quali i livelli di CDCA, acido colico, acido litocolico e DCA.

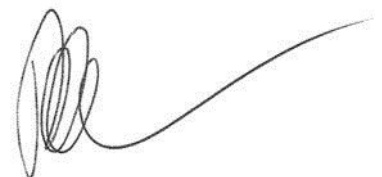
In un'ulteriore forma di realizzazione, elafibranor è somministrato per migliorare il punteggio di rischio Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II o UK-PBC.

In un'altra forma di realizzazione, elafibranor è somministrato a un soggetto con PBC per:

- migliorare i livelli di AST,  $\gamma$ GT, 5'-nucleotidasi, bilirubina totale, bilirubina coniugata, ALT e albumina;
- migliorare i parametri lipidici
- migliorare i livelli di C4 e/o FGF19
- migliorare i livelli di IgM; e
- migliorare la scala del pizzicore 5D, PBC 40 QOL, VAS.

Il termine "trattamento" o "trattare" si riferisce a terapia, prevenzione o profilassi di una malattia colestatica in un soggetto che ne necessita. Il trattamento comporta la somministrazione di elafibranor (ad esempio attraverso la somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente elafibranor) a un soggetto (ad esempio un paziente) avente una malattia dichiarata per prevenire, curare, ritardare, invertire o rallentare la progressione della malattia, migliorando in tal modo la condizione di pazienti. Un trattamento può anche essere somministrato a soggetti che sono sani o a rischio di sviluppare una PBC.

Il termine "soggetto" si riferisce a un mammifero e, più particolarmente, a un essere umano. I soggetti da trattare secondo l'invenzione possono essere appropriatamente selezionati sulla base di svariati criteri associati a processi patologici colestatici, come trattamenti farmacologici precedenti e/o presenti, patologie associate, genotipo, esposizione a fattori di rischio, nonché qualsiasi altro biomarcatore rilevante che può essere valutato per mezzo di



qualsiasi metodo immunologico, biochimico o enzimatico adatto. Il soggetto da trattare è con PBC, caratterizzato come segue:

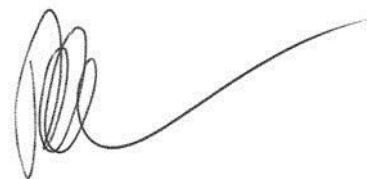
- la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 fattori diagnostici:
  - (i) anamnesi di livelli di ALP elevati per almeno 6 mesi prima del giorno 0 (visita di randomizzazione)
  - (ii) titoli positivi per anticorpi anti-mitocondri (AMA) ( $> 1/40$  all'immunofluorescenza o positivi per M2 mediante saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) o anticorpi antinucleari positivi specifici per PBC
  - (iii) biopsia epatica coerente con PBC
- $ALP \geq 1,67$  x limite superiore di normalità (ULN)
- facoltativamente, assunzione di UDCA per almeno 12 mesi (dose stabile per  $\geq 6$  mesi) prima della visita di screening.

Elafibranor può avere differenti forme isomeriche stabili.

La sintesi di elafibranor può ad esempio essere effettuata come descritto per il composto 29 in WO2004/005233.

Elafibranor può essere formulato come sali farmaceuticamente accettabili, che sono sali leggermente tossici o atossici ottenuti da basi o acidi organici o inorganici di elafibranor. Questi sali possono essere ottenuti durante il passaggio di purificazione finale del composto o incorporando il sale nel composto precedentemente purificato.

Le composizioni farmaceutiche comprendenti elafibranor per il trattamento di PBC possono comprendere uno o svariati eccipienti o veicoli, accettabili all'interno di un contesto farmaceutico (ad esempio soluzioni saline, soluzioni fisiologiche, soluzioni isotoniche, eccetera, compatibili con l'utilizzo farmaceutico e ben note a un tecnico del ramo di ordinaria competenza). Queste composizioni possono comprendere uno o svariati agenti o veicoli scelti tra disperdenti, solubilizzanti, stabilizzanti, conservanti, eccetera. Agenti o veicoli utili per

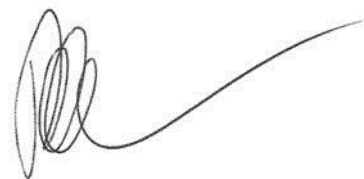


queste formulazioni (liquide e/o iniettabili e/o solide) sono, particolarmente, metilcellulosa, idrossimetilcellulosa, carbossimetilcellulosa, polisorbato 80, mannitolo, gelatina, lattosio, oli vegetali, acacia, liposomi, eccetera. Queste composizioni possono essere formulate sotto forma di sospensioni iniettabili, gel, oli, pillole, supposte, polveri, capsule in gel, capsule, aerosol, eccetera, eventualmente per mezzo di forme o dispositivi galenici che assicurano un rilascio prolungato e/o lento. Per questo tipo di formulazione, possono essere usati vantaggiosamente agenti quali cellulosa, carbonati o amidi.

Elafibranor può essere somministrato in una quantità efficiente usando una composizione farmaceutica come definita sopra.

Elafibranor può essere somministrato in modi e forme differenti che consentono di somministrare detti composti in una quantità terapeuticamente efficace. Perciò, ad esempio, può essere somministrato per via sistemica, per os, per via parenterale, per inalazione, o mediante iniezione, come, ad esempio, per via endovenosa, per via intramuscolare, per via sottocutanea, per via transdermica, per via endoarteriosa, eccetera. Una somministrazione orale è la via di somministrazione preferenziale per composizioni farmaceutiche comprendenti elafibranor per il trattamento di una malattia colestatica.

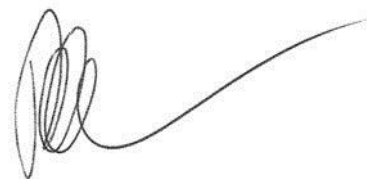
La frequenza e/o la dose rispetto alla somministrazione possono essere adattate da un tecnico del ramo di ordinaria competenza in funzione del paziente, della patologia, della forma di somministrazione, eccetera. Tipicamente, nella descrizione, elafibranor può essere somministrato per il trattamento di una malattia colestatica a dosi che variano tra 0,01 mg e 1 g per somministrazione, preferibilmente da 1 mg a 150 mg per somministrazione, e più preferibilmente da 70 mg a 130 mg. Secondo l'invenzione, elafibranor può essere somministrato per il trattamento di PBC a dosi che variano da 1 mg a 150 mg per somministrazione, e più preferibilmente da 70 mg a 130 mg. Una somministrazione può essere eseguita giornalmente o anche svariate volte al giorno, se necessario. In una particolare



forma di realizzazione, elafibranor è somministrato una volta al giorno. In un'altra particolare forma di realizzazione, elafibranor è somministrato una volta al giorno a una dose di 80 o 120 mg.

In una particolare forma di realizzazione che non è secondo l'invenzione, la descrizione riguarda l'uso di elafibranor per il trattamento di una malattia colestatica, in combinazione con almeno un altro agente terapeuticamente attivo. In una particolare forma di realizzazione, l'invenzione riguarda l'uso di elafibranor per il trattamento di PBC, in combinazione con almeno un altro agente terapeuticamente attivo. L'altro agente attivo può in particolare essere selezionato tra altri agenti anti-colestatici come UDCA od OCA. L'invenzione riguarda perciò anche la combinazione di elafibranor con UDCA od OCA. L'invenzione riguarda anche la combinazione di elafibranor con un agente anti-colestatico. Altri agenti anti-colestatici includono, senza limitazione:

- inibitori del trasportatore di acidi biliari co-dipendente dal sodio (ASBTi);
- acidi biliari;
- inibitori di catepsina;
- antagonisti di CCR;
- inibitori di CD40;
- inibitori di CD80;
- doppi inibitori di NOX (NADPH ossidasi) 1 e 4;
- agonisti del recettore farnesoide X (FXR);
- fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) 19 ricombinante;
- inibitori del ligando della fractalchina;
- inibitori del co-trasportatore sodio/acidi biliari ileale;
- anticorpi monoclonali;
- agonisti di PPAR alfa;



- agonisti di PPAR gamma;
- agonisti di PPAR delta;
- agonisti di PPAR alfa/gamma;
- agonisti di PPAR alfa/delta;
- agonisti di PPAR gamma/delta; e
- agonisti PPAR alfa/gamma/delta o agonisti di pan-PPAR.

Inibitori del trasportatore di acidi biliari co-dipendente dal sodio apicale illustrativi includono, senza limitazione, A-4250; volixibat; maralixibat, in precedenza SHP-625; GSK-2330672; elobixibat e CJ-14199.

Acidi biliari illustrativi includono, senza limitazione, acido obeticolico e ursodiolo (UDCA).

Inibitori illustrativi della catepsina includono, senza limitazione, VBY-376; VBY-825; VBY-036; VBY-129; VBY-285; Org-219517; LY3000328; RG-7236 e BF/PC-18.

Antagonisti di CCR illustrativi includono, senza limitazione, cenicriviroc (antagonista di CCR2/5); PG-092; RAP-310; INCB-10820; RAP-103; PF-04634817 e CCX-872.

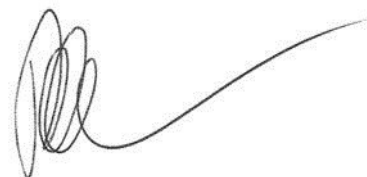
Inibitori di CD40 illustrativi includono, senza limitazione, FFp-104; xl-050; DOM-0800; XmAb-5485; KGY-15; FFP-106; TDI-0028 e ABI-793.

Inibitori di CD80 illustrativi includono, senza limitazione, RhuDex; FPT-155; Tolerimab; galiximab; SCH-212394; IGM-001; ASP-2408 e SCH-204698.

Inibitori di NOX (NADPH ossidasi) 1 e 4 illustrativi includono, senza limitazione, GKT-831 (ex GKT137831) e GKT-901.

Agonisti del recettore farnesoide X (FXR) illustrativi includono, senza limitazione, acido obeticolico; GS-9674; LJM-452; EDP-305; AKN-083; INT-767; GNF-5120; LY2562175; INV-33; NTX-023-1; EP-024297; Px-103 e SR-45023.

Ricombinanti del fattore di crescita dei fibroblasti 19 (FGF-19) illustrativi includono, senza limitazione, NGM-282.



Inibitori del ligando della fractalchina illustrativi includono, senza limitazione, E-6011 e KAN-0440567. Inibitori del co-trasportatore sodio/acidi biliari ileale illustrativi includono, senza limitazione, A-4250; GSK-2330672; volixibat; CJ-14199 ed elobixibat.

Anticorpi monoclonali illustrativi includono, senza limitazione, bertilimumab; NGM-313; mAb bersaglianti IL-20; fresolimumab (anti-TGF $\beta$ ) in precedenza GC1008; timolumab, in precedenza BTT-1023; namacicumab; omalizumab; ranibizumab; bevacizumab; lebrikizumab; epratuzumab; felvizumab; matuzumab; monalizumab; reslizumab ed inebilizumab.

Agonisti di PPAR alfa illustrativi includono, senza limitazione, fenofibrato, ciprofibrato, pemafibrato, gemfibrozil, clofibrato, binifibrato, clinofibrato, acido clofibrico, nicofibrato, pirifibrato, plafibrade, ronifibrato, teofibrato, tocofibrato e SR10171;

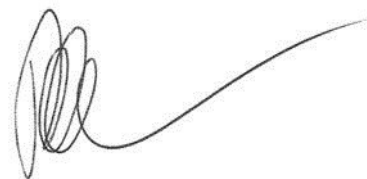
Agonisti di PPAR gamma illustrativi includono, senza limitazione, pioglitazone, pioglitazone deuterato, rosiglitazone, efatutazone, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-Levo, CLC-3001 e ALL-4.

Agonisti di PPAR delta illustrativi includono, senza limitazione, GW501516 (endurabol o acido  $\{4-[(4\text{-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3\text{-tiazol-5-il}\}\text{metil})\text{solfanil}]-2\text{-metilfenossi}\}\text{acetico})$ ) o MBX8025 (seladelpar o acido  $\{2\text{-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilsilfanil]-fenossi}\}\text{-acetico}$ ) o GW0742 (acido  $[4-[[[2-[3\text{-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-metil-5-tiazolil}\text{metil}]\text{tio}]-2\text{-metilfenossi}]\text{acetico}$ ) o L165041 o HPP-593 o NCP-1046.

Agonisti di PPAR alfa/gamma illustrativi (chiamati anche glitazar) includono, senza limitazione, saroglitazar, aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar e DSP-8658.

In aggiunta ad elafibranor, agonisti di PPAR alfa/delta illustrativi includono, senza limitazione, T913659.

Agonisti di PPAR gamma/delta illustrativi includono, senza limitazione, acido linoleico



(CLA) e T3D-959.

Agonisti di PPAR alfa/gamma/delta illustrativi (o "agonisti di pan-PPAR") includono, senza limitazione, IVA337, TTA (acido tetradeciltioacetico), bavachinina, GW4148, GW9135, bezafibrat, lobeglitazone, e CS038.

In un'ulteriore forma di realizzazione che non è secondo l'invenzione, la presente descrizione fornisce elafibranor o la combinazione della descrizione, in particolare sotto forma di una composizione farmaceutica contenente questo composto, per uso in metodi di trattamento di una malattia colestatica.

In un'altra forma di realizzazione che non è secondo l'invenzione, la presente descrizione fornisce anche un kit per trattare una malattia colestatica comprendente elafibranor, facoltativamente in combinazione con un altro agente anti-colestatico come descritto sopra.

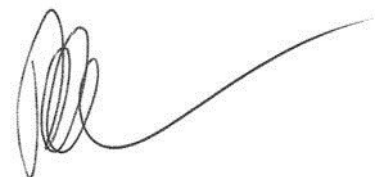
In un'altra forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce anche un kit per trattare PBC comprendente elafibranor, facoltativamente in combinazione con un altro agente anti-colestatico come descritto sopra. L'invenzione è inoltre descritta con riferimento ai seguenti esempi non limitanti.

## **ESEMPI**

### **Esempio 1: dosaggi di ALP e $\gamma$ GT (esempio di riferimento)**

Soggetti adulti con steatoepatite non alcolica (età 18-75 anni) sono stati trattati alla dose di 80 mg e 120 mg al giorno di elafibranor per 52 settimane.

È stato randomizzato un totale di 276 pazienti con NASH: 92 nel gruppo con placebo, 93 nel gruppo con elafibranor a 80 mg e 91 nel gruppo con elafibranor a 120 mg. Due pazienti non hanno ricevuto il medicinale dello studio e i restanti 274 pazienti costituiscono la popolazione ITT (intenzione di trattamento). 33 pazienti (12%) si sono ritirati durante lo studio. Biopsie epatiche finali erano disponibili per 237 pazienti (77, 82 e 78 pazienti nei gruppi con placebo, con elafibranor a 80 mg, e con elafibranor a 120 mg rispettivamente).



I pazienti sono stati seguiti ogni 2 mesi con valutazioni cliniche e di laboratorio.

I pazienti trattati con entrambe le dosi di elafibranor (80 mg e 120 mg) hanno visto miglioramenti dei test di funzionalità epatica (ALT,  $\gamma$ GT e fosfatasi alcalina) e dei parametri lipidici (trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo HDL).

Elafibranor ha abbassato la fosfatasi alcalina (si veda la Figura 1) e la  $\gamma$ -glutamil transpeptidasi (si veda la Figura 2) in modo dipendente dalla dose, mostrando l'interesse per elafibranor per il trattamento di malattie colestatiche.

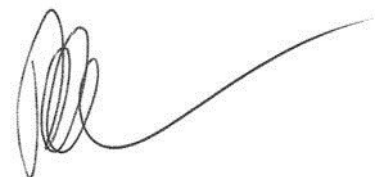
Gli effetti benefici di elafibranor sulla funzionalità epatica sono stati osservati costantemente in tutti i pazienti trattati per 1-3 mesi con elafibranor a 80 mg/giorno. Sono state osservate riduzioni significative dei livelli circolanti di  $\gamma$ GT e ALP che hanno raggiunto fino al -29% per  $\gamma$ GT e -25% per ALP in gruppi trattati con elafibranor rispetto al placebo. In aggiunta, in pazienti insulino-resistenti, il trattamento con elafibranor ha indotto una riduzione significativa di ALT (-20% rispetto al placebo), mentre il livello di aspartato aminotransferasi (AST) era invariato.

Nel programma di Fase 2a e 2b, elafibranor ha costantemente mostrato una diminuzione significativa degli enzimi epatici, segnatamente di ALP. Una diminuzione dei livelli di ALP è riconosciuta come marcatore surrogato particolarmente rilevante per il trattamento di PBC, ed è stata recentemente usata come base per l'approvazione da parte dell'FDA di OCA in questa indicazione.

I soggetti mostrano un miglioramento correlato alla dose della loro malattia, mostrato da una diminuzione di ALP e  $\gamma$ GT.

### **Esempio 2: dosaggio di C4 (esempio di riferimento)**

L'effetto di elafibranor è stato inoltre testato in relazione a parametri più direttamente correlati a malattie colestatiche rispetto ai livelli di ALP e  $\gamma$ GT. Perciò, è stato esplorato se i soggetti trattati mostrassero una diminuzione degli acidi biliari totali plasmatici. La misurazione di  $7\alpha$ -



idrossi-4-colesten-3-one ( $7\alpha$ -HCO, o  $7\alpha$  C4, o C4) sierico è un metodo per monitorare l'attività enzimatica della colesterolo  $7\alpha$ -idrossilasi epatica, l'enzima limitante e regolatore principale della sintesi degli acidi biliari. Perciò, una diminuzione del livello di C4 riflette una diminuzione degli acidi biliari totali nel paziente.

In pazienti con NASH con un alto livello di ALP al basale, elafibranor è stato somministrato per via orale a una dose di 80 mg o 120 mg al giorno per 52 settimane.

Sono stati randomizzati in totale 62 pazienti con NASH con alti livelli di ALP: 23 nel gruppo con placebo, 16 nel gruppo con elafibranor a 80 mg e 23 nel gruppo con elafibranor a 120 mg. I livelli di precursore degli acidi biliari sono migliorati nei pazienti che avevano ricevuto entrambe le dosi di elafibranor, in modo dipendente dalla dose.

### **Esempio 3: sperimentazione clinica su PBC**

Una sperimentazione clinica con studio di fase 2, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo è condotto in pazienti con colangite biliare primitiva e risposta inadeguata all'acido ursodeossicolico per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con elafibranor dato per via orale (80 mg al giorno e 120 mg al giorno) per 12 settimane.

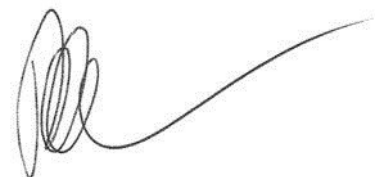
#### ***Obiettivi principali***

L'obiettivo primario è confrontare l'effetto di una somministrazione orale giornaliera di elafibranor a 80 mg e 120 mg sui cambiamenti di fosfatasi alcalina (ALP) sierica con quella di placebo in pazienti con PBC e risposta inadeguata all'acido ursodeossicolico (UDCA).

#### ***Obiettivi secondari***

Gli obiettivi secondari sono:

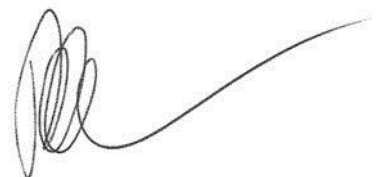
- valutare la risposta al trattamento in base agli endpoint compositi:
  - ALP  $<1,67 \times$  limite superiore di normalità (ULN) e bilirubina totale entro il limite di normalità e diminuzione di ALP  $>15\%$



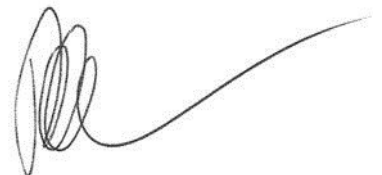
- ALP  $<2 \times$  ULN e bilirubina totale entro il limite di normalità e diminuzione di ALP  $>40\%$
- valutare la risposta secondo:
  - punteggio di rischio Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II, UK-PBC
  - valutare la risposta in base alla percentuale di pazienti con ALP normalizzata
  - valutare la risposta in base alla percentuale di pazienti con albumina normalizzata
  - valutare la risposta in base alla percentuale di pazienti con bilirubina normalizzata
  - valutare il cambiamento rispetto al basale di AST,  $\gamma$ GT, 5'-nucleotidasi, bilirubina totale, bilirubina coniugata, ALT, albumina
  - valutare il cambiamento rispetto al basale dei parametri lipidici
  - valutare il cambiamento rispetto al basale degli acidi biliari: CDCA, acido colico, acido litocolico, DCA
  - valutare il cambiamento rispetto al basale di C4, FGF19
  - valutare il cambiamento rispetto al basale di IgM
  - valutare il cambiamento rispetto al basale di:
- scala del pizzicore 5D
- PBC 40 QOL
- VAS
- valutare la tollerabilità e la sicurezza di elafibranor in pazienti con PBC
- valutare la farmacocinetica (PK) di elafibranor a 80 mg e 120 mg e del suo metabolita principale in pazienti con PBC ed esplorare una relazione esposizione-risposta.

***Criteria di inclusione***

1. Fornitura del consenso informato (IC) scritto
2. Maschi o femmine di età compresa tra 18 e 75 anni
3. Diagnosi di PBC definitiva o probabile, dimostrata dalla presenza di almeno 2 dei seguenti 3 fattori diagnostici:



- Anamnesi di livelli di ALP elevati per almeno 6 mesi prima del giorno 0 (visita di randomizzazione)
  - Titoli positivi per anticorpi anti-mitocondri (AMA) ( $> 1/40$  all'immunofluorescenza o positivi per M2 mediante saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) o anticorpi antinucleari positivi specifici per PBC
  - Biopsia epatica coerente con PBC
4. ALP  $\geq 1,67$  x limite superiore di normalità (ULN)
5. Assunzione di UDCA per almeno 12 mesi (dose stabile per  $\geq 6$  mesi) prima della visita di screening
6. Contraccezione: le femmine che partecipano a questo studio non devono essere in età fertile o devono usare un metodo di contraccezione altamente efficace per tutta la durata dello studio e per 1 mese dopo la fine del trattamento, come descritto di seguito:
- a) Cessazione delle mestruazioni per almeno 12 mesi a causa di insufficienza ovarica
  - b) Sterilizzazione chirurgica, quale ooforectomia bilaterale, isterectomia o insufficienza ovarica documentata dal punto di vista medico
  - c) Se richiesto dalle normative IRB locali e/o dalle leggi nazionali, l'astinenza sessuale può essere considerata adeguata (l'affidabilità dell'astinenza sessuale deve essere valutata in relazione alla durata della sperimentazione clinica e allo stile di vita preferito e consueto del soggetto)
  - d) Uso di un metodo di contraccezione non ormonale altamente efficace (occlusione bilaterale delle tube, partner vasectomizzato o dispositivo intra-uterino)
  - e) Contraccezione doppia con barriera e metodo di contraccezione ormonale altamente efficace (contraccezione ormonale combinata con estrogeni e progestogeni orali, intravaginali o transdermici associata a inibizione dell'ovulazione, contraccezione ormonale solo con progestogeni orali, iniettabili o impiantabili associata a inibizione dell'ovulazione o sistema di



rilascio di ormoni intrauterino). La contraccezione ormonale deve essere avviata almeno un mese prima della randomizzazione.

7. Accettazione del rispetto del protocollo di sperimentazione.

***Criteria di esclusione:***

1. Anamnesi o presenza di altre malattie epatiche concomitanti, tra cui:

- Infezione da virus dell'epatite B o C (HCV, HBV)
- Epatopatia alcolica
- Epatopatia autoimmune definita o epatite da sovrapposizione
- Sindrome di Gilbert (da interpretazione dei livelli di bilirubina)
- Anamnesi nota di deficit di alfa-1 antitripsina

2. Malattia renale significativa, tra cui sindrome nefritica, malattia renale cronica (definita come pazienti con marcatori di danno renale o velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

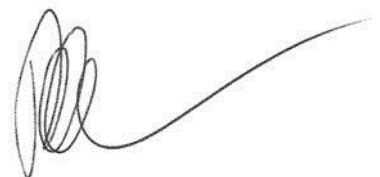
3. Pazienti con alterazione epatica moderata o grave (definita come Child-Pugh B/C)

4. Conta piastrinica <150 X 10<sup>3</sup>/microlitro

5. Albumina <3,5 g/dl

6. Presenza di complicanze cliniche di PBC o scompenso epatico clinicamente significativo, tra cui:

- Anamnesi di trapianto di fegato, presenza attuale su una lista d'attesa per trapianto di fegato, o punteggio attuale nel modello di epatopatia allo stadio terminale (Model for End Stage Liver Disease, MELD)  $\geq 15$
- Pazienti con cirrosi/ipertensione portale e complicanze (o segni e sintomi di cirrosi/ipertensione portale), tra cui varici esofagee note, asciti scarsamente controllate o resistenti ai diuretici, anamnesi di sanguinamenti da varici o interventi correlati (ad esempio, inserimento di bande per la legatura delle varici o shunt portosistemici intraepatici



transgiugulari [Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts, TIPS]), ed encefalopatia epatica, anamnesi o presenza di peritonite batterica spontanea, carcinoma epatocellulare

○ Sindrome epatorenale (tipo I o II) o creatinina sierica allo screening >2 mg/dl (178  $\mu\text{mol/L}$ )

7. La somministrazione dei seguenti farmaci è vietata, come specificato di seguito:

○ 2 mesi prima dello screening e durante tutta la sperimentazione (fino all'ultima visita dello studio): fibrati o acido obeticolico, glitazoni

○ 3 mesi prima dello screening e durante tutta la sperimentazione (fino all'ultima visita dello studio): azatioprina, colchicina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetile, pentoxifillina; budesonide e altri corticosteroidi sistemici; e farmaci potenzialmente epatotossici (tra cui  $\alpha$ -metil-dopa, acido valproico di sodio, isoniazide o nitrofurantoina)

○ 12 mesi prima della visita di inclusione e durante tutta la sperimentazione (fino all'ultima visita dello studio): anticorpi o immunoterapia diretti contro interleuchine o altre citochine o chemochine

8. Se femmina: gravidanza nota, o test di gravidanza sulle urine positivo (confermato da test di gravidanza positivo sul siero), o allattamento

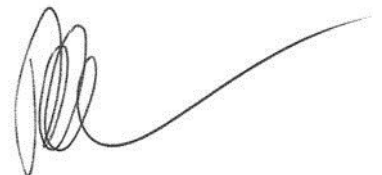
9. Anamnesi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

10. Ipersensibilità nota al prodotto sperimentale o a qualsiasi dei suoi eccipienti di formulazione

### ***Randomizzazione***

I pazienti che soddisfano tutti i criteri di idoneità saranno randomizzati a un rapporto 1:1:1 in uno dei seguenti gruppi:

- Elafibranor a 80 mg
- Elafibranor a 120 mg
- Placebo



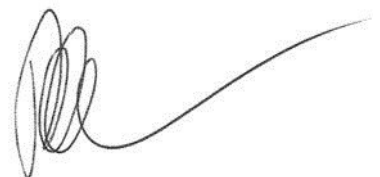
Verrà usato un sistema di randomizzazione centrale (sistema di risposta vocale/web interattivo [IVRS/IWRS]).

***Endpoint primario***

L'endpoint primario è il cambiamento relativo di ALP sierica dal basale alla fine del trattamento in ciascun braccio con elafibranor, rispetto al placebo

***Endpoint secondario***

- Tasso di risposta nei gruppi con elafibranor a 80 mg e 120 mg e con placebo con risposta definita come ALP inferiore a 1,67 volte ULN e bilirubina totale entro limiti di normalità e riduzione di ALP >15%.
- Tasso di risposta nei gruppi con elafibranor a 80 mg e 120 mg e con placebo con risposta definita come ALP inferiore a 2 volte ULN e bilirubina totale entro limiti di normalità e riduzione di ALP >40%
- Tasso di risposta secondo il punteggio di rischio Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II, UK PBC
- Tassi di risposta della fosfatasi alcalina con diminuzione del 10%, del 20% e del 40%
- Tasso di risposta nei gruppi con elafibranor a 80 mg e 120 mg e con placebo con risposta definita come percentuale di pazienti con ALP normalizzata alla fine del trattamento
- Tasso di risposta nei gruppi con elafibranor a 80 mg e 120 mg e con placebo con risposta definita come percentuale di pazienti con bilirubina normalizzata alla fine del trattamento
- Tasso di risposta nei gruppi con elafibranor a 80 mg e 120 mg e con placebo con risposta definita come percentuale di pazienti con albumina normalizzata alla fine del trattamento
- Cambiamenti rispetto al basale di:
  - Gamma-glutamyl transferasi ( $\gamma$ GT)

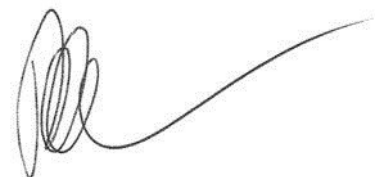


- Alanina amminotransferasi (ALT)
- Aspartato amminotransferasi (AST)
- 5'-nucleotidasi
- Bilirubina (totale e coniugata)
- Albumina
- Colesterolo totale, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo, trigliceridi
- Acidi biliari: CDCA, acido colico, acido litocolico, DCA
- C4, FGF19
- IgM
- Qualità della vita: PBC 40 QOL
- Prurito: questionario del prurito 5-D e punteggio analogico visivo (VAS)
- Biomarcatori di infiammazione e fibrosi epatica: TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-6, CK-18 e acido lisofosfatidico
- Concentrazioni plasmatiche di elafibranor e del suo metabolita principale e relazione esposizione-risposta
- Eventi avversi (Adverse Events, AE)
- Parametri cardiovascolari (ECG a 12 derivazioni, frequenza cardiaca, pressione sanguigna)
- Parametri ematologici e di sicurezza

Si prevede che elafibranor induca una riduzione significativa di ALP sierica dal basale alla fine del trattamento, rispetto al placebo. In aggiunta, si prevede che elafibranor induca un miglioramento significativo in almeno uno degli endpoint secondari.

## **BIBLIOGRAFIA**

Ali A, Byrne T, Lindor K (2015) Orphan drugs in development for primary biliary cirrhosis: challenges and progress. *Orphan Drugs: Research and Reviews* **2015**: 83-97



Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Pares A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R (2015) Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gut* **64**: 1671-1672

Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY (2012) Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* **56**: 1181-1188

Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL (2015) Fibrates and cholestasis. *Hepatology* **62**: 635-643

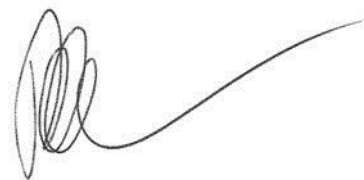
Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A (2014) Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* **34**: 197-203

Purohit T, Cappell MS (2015) Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* **7**: 926-941

Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A (2016) Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* **150**: 1147-1159 e1145

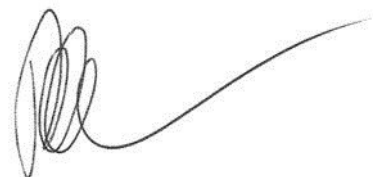
Reshetnyak VI (2015) Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* **21**: 7683-7708

Zetterman R (2015) Finding the Patient With Primary Biliary Cirrhosis. *Medscape, News & Perspective* **disponibile online dal 14/03/2016**



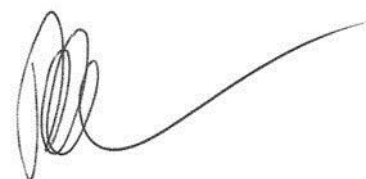
**RIVENDICAZIONI**

1. Elafibranor, o suo sale farmaceuticamente accettabile, per somministrazione a una dose che varia tra 1 mg e 150 mg per somministrazione, per uso per il trattamento di colangite biliare primitiva (PBC).
2. Elafibranor per uso secondo la rivendicazione 1, per somministrazione a una dose che varia da 70 mg a 130 mg per somministrazione.
3. Elafibranor per uso secondo la rivendicazione 1 o 2, sotto forma di una composizione farmaceutica.
4. Elafibranor per uso secondo la rivendicazione 3, in cui detta composizione è formulata sotto forma di sospensioni iniettabili, gel, oli, pillole, supposte, polveri, capsule in gel, capsule, aerosol o mezzi di forme o dispositivi galenici che assicurano un rilascio prolungato e/o lento.

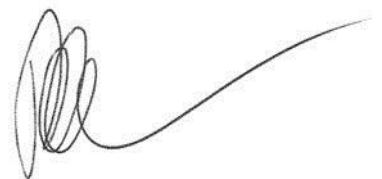
A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI**

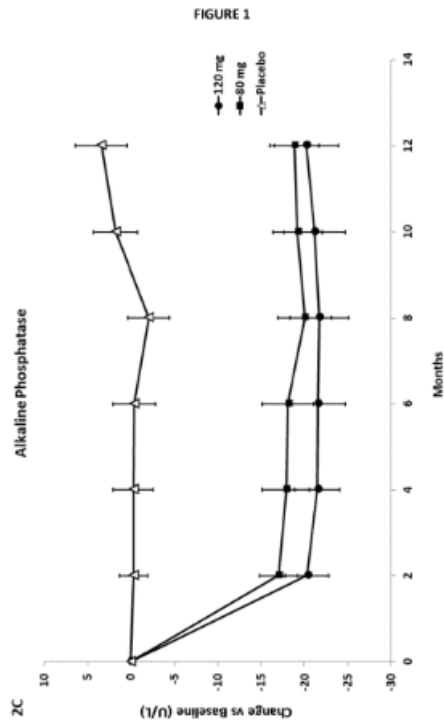
<b>Figure 1-3b</b>	
FIGURE *	FIGURA *
<b>Figura 1</b>	
Alkaline Phosphatase	Fosfatasi alcalina
Months	Mesi
Placebo	Placebo
Change vs Baseline (U/L)	Cambiamento rispetto al basale (U/L)
<b>Figura 2</b>	
GammaGT	Gamma-GT
Months	Mesi
Placebo	Placebo
Change vs Baseline (U/L)	Cambiamento rispetto al basale (U/L)
<b>Figura 3a</b>	
Plasma C4 evolution in patients with highest ALP levels at baseline (4th quartile)	Evoluzione di C4 plasmatico in pazienti con livelli di ALP più alti al basale (4° quartile)
Placebo	Placebo
Elafibranor * mg	Elafibranor a * mg
Relative delta EP-B (%)	Delta relativo EP-B (%)
<b>Figura 3b</b>	



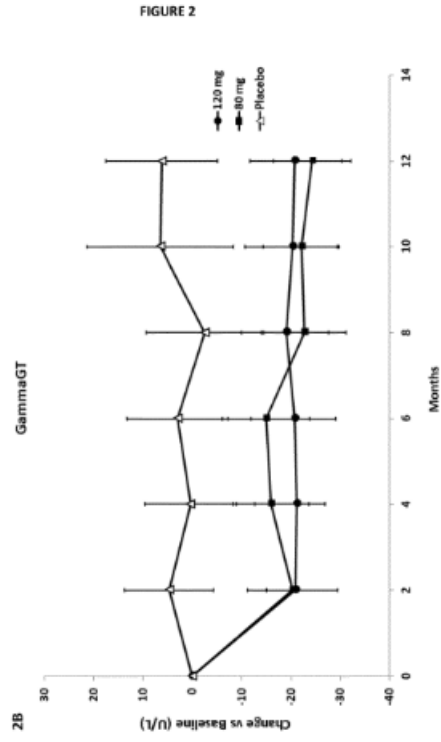
Plasma C4 evolution in patients with highest ALP levels at baseline (4th quartile)	Evoluzione di C4 plasmatico in pazienti con livelli di ALP più alti al basale (4° quartile)
Elafibranor * mg	Elafibranor a * mg
Effect size (%)	Dimensione dell'effetto (%)



1/4



2/4



3/4

FIGURE 3a

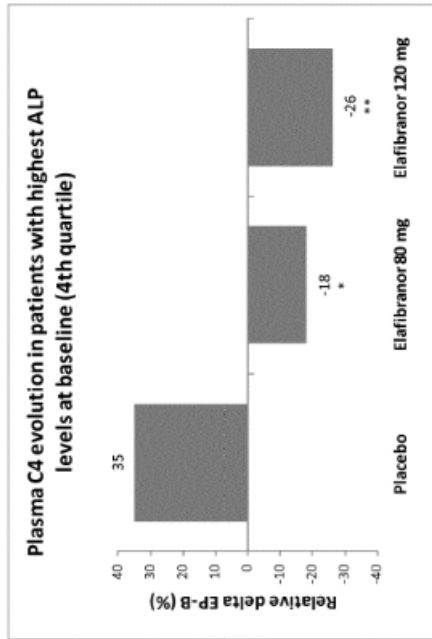
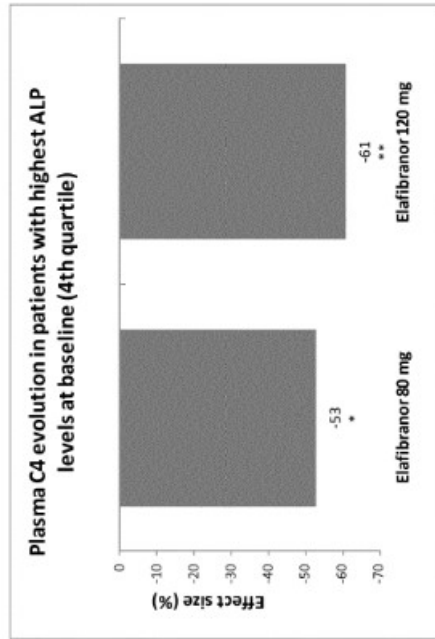


FIGURE 3b



A handwritten signature or scribble consisting of several overlapping loops on the left, followed by a long, thin horizontal line extending to the right.