

# Seladelpar (LIVDELZI® o LYVDELZI®): una alternativa secundaria de tratamiento para personas con colangitis biliar primaria que no responden eficazmente al ácido ursodexosicólico (UDCA).

Regla María Medina Gali.

Universidad de Alicante, Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología.

*El medicamento Seladelpar (actualmente comercializado como Livdelzi o Lyvdelzi), un medicamento dirigido al tratamiento de la Colangitis biliar primaria, recibió la aprobación de la FDA el mes de agosto 2024, y meses más tarde en febrero 2025 a nivel europeo, la Comisión Europea también concedió la autorización de uso del mismo, todo esto teniendo en cuenta la evidencia de un beneficio bioquímico significativo, marcado por la reducción de la fosfatasa alcalina (ALP) y el prurito.*

La colangitis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía autoinmunitaria caracterizada por destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos que ocasiona colestasis, cirrosis e insuficiencia hepática. Estos conductos son los encargados de transportar la bilis fuera del hígado para ser almacenada en la vesícula biliar. Como sabemos la principal función de la bilis es ayudar en la digestión de las grasas y la eliminación de toxinas. Cuando estos conductos se dañan y se destruyen, y la bilis se acumula en el hígado, promoviendo el efecto conocido como colestasis, y produciendo inflamación y fibrosis (cicatrización). Con el tiempo, esto puede conducir al desarrollo de una cirrosis y fallo hepático. Ahora bien, las causas que podrían promover la aparición de una CBP, no se conocen de forma exacta, pero se cree que hay una combinación de: factores genéticos, factores ambientales, trastornos autoinmunes (1,2).

En etapas tempranas, puede no haber síntomas de la enfermedad, pero con el paso del tiempo pueden aparecer: fatiga intensa (síntoma más común); picazón (prurito); ojos y

boca secos (puede asociarse con síndrome de Sjögren); ictericia (piel y ojos amarillos, en etapas avanzadas) y dolor en la parte superior derecha del abdomen. El diagnóstico se basa en análisis de sangre, y detección de elevación de fosfatasa alcalina (ALP) y presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) (en el 90-95% de los casos). Además, una confirmación en casos dudosos a través de biopsia hepática y pruebas de imagen puede descartar otras causas (2,3).

La prevalencia de la CBP varía según la región geográfica, el sexo y el grupo étnico, pero en general es considerada una enfermedad poco frecuente (aunque no extremadamente rara). En Europa y América del Norte oscila entre 15 y 50 casos por cada 100.000 habitantes. Algunos estudios en países como el Reino Unido, Canadá o Suecia han encontrado prevalencias más altas, hasta 90 por 100.000 en ciertas áreas. Por su parte en Asia y América Latina, la prevalencia suele ser menor, en rangos de 1 a 20 por 100.000, aunque en estos casos se cree que la enfermedad está infradiagnosticada (3,4).

En relación con el pronóstico de la enfermedad, podemos plantear que, con tratamiento adecuado, muchos pacientes podrían vivir décadas sin desarrollar complicaciones graves. Sin embargo, sin tratamiento, la enfermedad puede progresar a cirrosis y fallo hepático (4).

Hasta la fecha no hay cura total para la enfermedad, pero hace unos años el tratamiento para ralentizar la progresión iba dirigido fundamentalmente al uso del Ácido ursodesoxicólico (UDCA), como forma principal para mejorar el flujo biliar. Siendo el UDCA el único fármaco aprobado actualmente por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de primera línea de la CBP (3,5,6). Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico presentan un nivel persistentemente elevado de fosfatasa alcalina, bilirrubina o ambos, lo que presagia una progresión de la enfermedad (3,5,6). En estos casos se proponía utilizar además el ácido obeticólico, pero este compuesto promueve la aparición de prurito y efectos adversos superiores comparados con el placebo (7). Es por esto que en los últimos años han surgido tratamientos adicionales aprobados por la FDA para esta enfermedad; y ente caso encontramos Seladelpar (conocido comercialmente como Livdelzi® o Lyvdelzi®) un fármaco aprobado para el tratamiento de la CPB que activa selectivamente PPAR $\delta$  (8).

Seladelpar es un potente y selectivo agonista de PPAR $\delta$ , diseñado para modular múltiples procesos hepáticos clave en la CBP. PPAR $\delta$  es único entre los isotipos de PPAR, con una amplia expresión en células que desempeñan un papel clave en la patobiología de la CBP: hepatocitos, colangiocitos, células de Kupffer y células estrelladas (9-11). A nivel molecular, la molécula se une al receptor nuclear PPAR $\delta$ , activando la transcripción de genes implicados en metabolismo lipídico, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis hepática. Por ejemplo, induce expresión de FGF21, que a su vez activa la vía JNK y reduce la expresión de CYP7A1,

la enzima limitante de la síntesis de ácidos biliares, disminuyendo así la producción endógena de dichos ácidos (12). Este efecto de supresión de CYP7A1 se ha demostrado en modelos animales y hepatocitos humanos sin requerir la vía clásica de FXR/SHp, lo que resalta un mecanismo independiente y complementario al UDCA. Al reducir la síntesis y acumulación de ácidos biliares, Seladelpar atenúa la colestasis y el estrés citotóxico hepatocitario, aliviando síntomas como el prurito y mejorando marcadores bioquímicos (12,13).

En resumen, seladelpar ejerce una acción terapéutica multifacética en CBP: disminuye la colestasis, reduce inflamación, protege contra daño oxidativo y previene progresión fibrogénica, todo ello mediante modulación transcripcional de genes diana a través de PPAR  $\delta$  y señales mediadas por FGF21/JNK. Este enfoque fisiológico y molecular explica su eficacia clínica frente a UDCA y otros agonistas PPAR menos selectivos (9-13).

Como ya mencionamos anteriormente la aprobación de Seladelpar, tanto EE. UU. como en Europa ha posibilitado la utilización de un medicamento con eficacia probada en para el tratamiento de la CBP en adultos con respuesta insuficiente o intolerancia al UDCA. En ambas jurisdicciones, la aprobación se fundó en la evidencia de un beneficio bioquímico significativo, marcado por la reducción de la fosfatasa alcalina (ALP) y el prurito, aunque en EE. UU. se condicionó a un estudio confirmatorio. Es por esto que existen ensayos clínicos que avalan estos resultados.

El estudio RESPONSE (registro clínico NCT04620733, EudraCT 2020 004348 27) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 193 pacientes adultos con CBP no respondedora o intolerante a UDCA (4). Tras 12 meses de tratamiento con Seladelpar 10 mg/día frente a placebo, el 61,7 % de los pacientes alcanzó la respuesta bioquímica

compuesta (ALP  $<1,67 \times$  LSN, reducción  $\geq 15\%$  y bilirrubina total normal), comparado con el 20 % en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Además, el 25 % de los tratados consiguieron la normalización completa de la ALP (0 % en placebo) (4).

El prurito también mostró una mejora significativa: una reducción media de  $-3,2$  puntos en la escala NRS frente a  $-1,7$  en placebo (diferencia de  $-1,5$ ;  $p = 0,005$ ), un descenso clínicamente relevante en pacientes con prurito moderado-grave. Estos resultados fueron publicados en *New England Journal of Medicine*, consolidando el valor clínico del fármaco y sentando las bases para su aprobación regulatoria (4).

Debemos tener en cuenta, además, que en EE. UU. la FDA condicionó la aprobación al lanzamiento de un ensayo confirmatorio para demostrar eficacia clínica real, no solo bioquímica. Así nació el estudio AFFIRM (NCT06051617), un ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado en pacientes con CBP y cirrosis compensada, iniciado en septiembre de 2023 y estimado a completarse en agosto de 2030. Su objetivo principal es medir impacto en supervivencia global y prevención de descompensación hepática (14). Actualmente recluta en EE. UU., sin datos preliminares publicados.

Tras su aprobación europea en febrero de 2025, Seladelpar está autorizado para su comercialización en España. Sin embargo, su incorporación al SNS y cobertura pública aún no se ha formalizado.

En conclusión, Seladelpar es un agonista PPAR $\delta$  de nueva generación diseñado para llenar un vacío terapéutico en la CBP, especialmente en no respondedores al UDCA. Su aprobación regulatoria se apoyó en sólidas evidencias bioquímicas y clínicas (Ensayo RESPONSE), aunque queda por confirmar su impacto a largo plazo sobre la supervivencia y evolución hepática (Ensayo AFFIRM).

## Bibliografía

1. 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;69:394-419.
2. Lleo A, Wang G-Q, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. *Lancet* 2020;396:1915-26. <https://doi.org/10.1016/>
3. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 49-60.
4. G. M. Hirschfield, "A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis," *New England Journal of Medicine* 390 (2024): 783–794. DOI: 10.1056/NEJMoa2312100
5. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48:871-7.
6. 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;67:145-72.
7. 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: 631-43.
8. Kamata S, Honda A, Ishikawa R, et al. Functional and structural insights into the human PPAR $\alpha/\delta/\gamma$  targeting preferences of anti-NASH investigational drugs, lanifibranor, seladelpar, and elafibranor. *Antioxidants (Basel)* 2023;12:1523.
9. Xia X, Jung D, Webb P, et al. Liver X receptor  $\beta$  and peroxisome proliferator activated receptor  $\delta$  regulate cholesterol transport in murine cholangiocytes. *Hepatology* 2012; 56:2288-96.
10. Iwaisako K, Haimerl M, Paik Y-H, et al. Protection from liver fibrosis by a peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(21): E1369-E1376.
11. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR $\delta$  ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2008;7:496-507.
12. Kouno T, Liu X, Zhao H, Kisseleva T, Cable EE, Schnabl B. Selective PPAR $\delta$  agonist seladelpar suppresses bile acid synthesis by reducing hepatocyte CYP7A1 via the fibroblast growth factor 21 signaling pathway. *J Biol Chem* 2022; 298: 102056.
13. Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, et al. A phase II, randomized, open label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:353-64.
14. ClinicalTrials.gov. Long-term study of seladelpar in PBC with compensated cirrhosis (AFFIRM) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2023 [cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06051617>.