

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elafibranor (Iqirvo®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.10.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------------------------------------------------------|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel..... | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 14 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 14 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete..... | 14 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 15 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 15 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 14 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 15 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Strukturformel von Elafibranor..... | 8 |
| Abbildung 2: Übersicht der Funktionsweise von Elafibranor bei der Behandlung der PBC... | 13 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BSEP | Gallensalz Export Pumpe (<i>bile salt export pump</i>) |
| CYP27A1 | Sterol 27-Hydroxylase |
| CYP3A4 | Cytochrome P450 Familie 3 Subfamilie A4 |
| CYP7A1 | Cholesterol 7 α -Hydroxylase |
| EC ₅₀ | mittlere effektive Konzentration (<i>half maximal effective concentration</i>) |
| EU | Europäische Union |
| g | Gramm |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| IL | Interleukin |
| IL-1 β | Interleukin-1 β |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IL-17 | Interleukin-17 |
| IFN γ | Interferon- γ |
| l | Liter |
| m | Meter |
| MDR | Multidrug-Resistenz assoziiertes Protein |
| MDR3 | Multidrug-Resistenz Protein 3 |
| mg | Milligramm |
| NCBI | National Center for Biotechnology Information |
| NF | Nuklearfaktor |
| NF- κ B | Nuklearfaktor- κ B |
| nM | Newtonmeter |
| NR | Nukleärer Rezeptor |
| PBC | Primär biliäre Cholangitis |
| PC | Phosphatidylcholin |
| PPAR | Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren |
| PPAR α | Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor α |
| PPAR γ | Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ |
| PPAR δ | Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor δ |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|----------------------------------------------------|
| PPRE | PPAR response elements |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RXR | Retinoid-X-Rezeptor |
| SULT2A1 | Sulfotransferase 2A1 |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor α |
| UDCA | Ursodeoxycholsäure (<i>ursodeoxycholic acid</i>) |
| UGT | Uridin 5-Diphospho-Glukuronosyltransferasen |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|----------------------------------------------------|---------------------------|
| Wirkstoff: | Elafibranor |
| Handelsname: | Iqirvo[®] |
| ATC-Code: | A05AX06 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------|------------------|
| 19394987 | EU/1/24/1855/001 | 80 mg | 30 Filmtabletten |
| EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Wirkstoff Elafibranor ist ein Modulator der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-Signalübertragung.

PPAR ist eine Gruppe von nuklearen Rezeptor-Proteinen und umfasst drei Subtypen, PPAR α , PPAR γ und PPAR δ , mit unterschiedlicher Gewebeverteilung. PPAR regulieren als Transkriptionsfaktoren die Expression verschiedener Gene und spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Stoffwechsels, einschließlich des Gallensäuremetabolismus, der Glukose- und Lipidhomöostase, sowie von Immunsystem und Entzündungen (Cheng et al. 2019; Colapietro et al. 2023; Kojetin und Burris 2013; Li et al. 2012).

Nach oraler Aufnahme wird Elafibranor zum aktiven Metaboliten, GFT1007, umgewandelt. Sowohl GFT1007 als auch Elafibranor wirken als PPAR α und PPAR δ -Agonisten. Die Aktivierung von PPAR α und PPAR δ wirkt anti-inflammatorisch (Cariou et al. 2011; Colapietro et al. 2023; Ye et al. 2022). PPAR α wird mit einer Verringerung der Syntheserate und einer vermehrten Metabolisierung sowie Entgiftung von Gallensäuren in Verbindung gebracht (Ghonem et al. 2015; Ye et al. 2022). Es konnte gezeigt werden, dass PPAR δ in der Leber sowohl den Lipid- als auch den Glukosestoffwechsel reguliert, die Überexpression leberprotektiv wirkt und ein Mangel zur Entstehung einer Hepatosteatose beitragen kann (Liu et al. 2011; Zarei et al. 2018).

Elafibranor ist zugelassen für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.

Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Elafibranor

Die Strukturformel von Elafibranor ist in Abbildung 1 dargestellt. Das Molekül hat eine Molmasse von 384,5 g/mol und gehört zur Klasse der Retrochalkone, einer Unterklasse der Chalkone. Sowohl Elafibranor als auch der Hauptmetabolit GFT1007 zeigen eine ähnliche Selektivität für PPAR-Isoformen (Ipsen Pharma GmbH 2023). Für den PPAR α liegt die effektive Konzentration (EC₅₀) bei 45 nM, für den PPAR δ liegt der Wert bei 175 nM. Für den aktiven Metaboliten liegt die effektive Konzentration bei 15 nM für PPAR α und bei 75 nM für PPAR δ (Cariou et al. 2013).

Lipidtransport. Zudem wurde eine Verringerung von akuter und chronischer Inflammation durch PPAR α -Aktivierung in Mausmodellen nachgewiesen. PPAR α spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Gallensäureproduktion und wirkt auf die Gallensäuresynthese, die Sekretion von Gallensäure und die Zusammensetzung des Gallensäurenpoools (Colapietro et al. 2023; Decara et al. 2020).

PPAR δ reguliert unter anderem die Wundheilung, den Stoffwechsel sowie das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung (Hernandez-Quiles et al. 2021; Liu et al. 2018; Xiao und Wang 2022). Der Gallensäurestoffwechsels wird durch PPAR δ durch die Regulation von Transportern, die die Aufnahme und Ausscheidung von Gallensäure regulieren, beeinflusst (Ipsen Pharma GmbH 2024). Die Gewebelokalisierung ist nicht im gleichen Maße spezifisch wie die der anderen Subtypen. Vor allem die Rolle in kardiovaskulären Systemen und Krankheiten ist für PPAR δ Gegenstand aktueller Forschung (Xiao und Wang 2022). In Muskelzellen übernimmt PPAR δ eine wichtige Rolle beim Wechsel der Energieproduktion von der Glykolyse zur Fettsäureoxidation. Zusätzlich wird die Blutglukosehomöostase über verschiedene Mechanismen positiv beeinflusst, unter anderem durch eine Förderung der Insulinsekretion (Liu et al. 2018).

PPAR γ ist der am besten untersuchte PPAR. Er spielt unter anderem eine wichtige Rolle für die Differenzierung, Funktion und Erhaltung von Adipozyten. Es gibt Belege dafür, dass PPAR γ auch an der Entwicklung von Immunzellen beteiligt ist (Hernandez-Quiles et al. 2021). In Leberzellen übernimmt PPAR γ vor allem anti-inflammatorische Aufgaben durch die Unterdrückung der Produktion von Zytokinen und anderen pro-inflammatorische Molekülen (Colapietro et al. 2023). Die Dysregulation des Rezeptors kann zu vielfältigen Erkrankungen wie Adipositas, Typ-2-Diabetes und Arteriosklerose führen (Decara et al. 2020). Die pharmakologische Aktivierung des PPAR γ ist dabei mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert, einschließlich Gewichtszunahme, Herzinsuffizienz und Knochenbrüchen (Cariou et al. 2012).

Funktion der Gallenflüssigkeit und der enterohepatische Kreislauf

Gallensäuren sind physiologisch wichtige Moleküle, die aus Cholesterin synthetisiert werden und eine entscheidende Rolle bei der Verdauung, Absorption und dem Stoffwechsel von Fetten und anderen Nährstoffen aus der Nahrung im Darm spielen. Sie fungieren zudem als Signalmoleküle und regulieren verschiedene Aspekte der Darm- und Leberphysiologie, einschließlich der Gallensäuresynthese, des Transports und der Sekretion. Gallensäuren werden in der Leber synthetisiert, und die Mehrzahl der Gallensäuren kommt in konjugierter Form vor, das heißt, gebunden an Glycin oder Taurin, als Amide. Die Gallensäuren werden in der Gallenblase gespeichert und bei der Nahrungsaufnahme in den Dünndarm abgegeben. Im Darm erleichtern sie die Solubilisierung und Absorption von Nahrungsfetten und fettlöslichen Vitaminen (Stellaard und Lütjohann 2021).

Die Zusammensetzung des Gallensäurepoools ist vielfältig, wobei die primären Gallensäuren von der Leber synthetisiert werden und die sekundären Gallensäuren aus bakteriellen Aktivitäten im Dickdarm stammen, welche primäre Gallensäuren in sekundäre Gallensäuren

umwandeln. Beim Menschen sind die wichtigsten Gallensalze die Derivate der Cholsäure und der Chenodesoxycholsäure, die in etwa die gleiche Konzentration aufweisen. Die Salze ihrer 7-alpha-dehydroxylierten Derivate, Desoxycholsäure und Lithocholsäure, kommen ebenfalls vor. Die Derivate der Chol-, Chenodeoxychol- und Desoxycholsäure machen über 90 % der menschlichen Gallensäuren aus (Stellaard und Lütjohann 2021).

PBC relevante Mechanismen der PPAR α - und PPAR δ -Aktivierung durch Elafibranor

In Abbildung 2 ist eine Übersicht der Funktionsweise von Elafibranor bei der Behandlung der PBC dargestellt, die hier detailliert erläutert wird.

Die PBC ist eine Auto-Immunerkrankung, welche sich durch eine Zerstörung der Gallengänge durch das körpereigene Immunsystem auszeichnet. Der Grund für den Angriff des Immunsystems ist derzeit noch nicht vollends erforscht. Die Zerstörung der Gallengänge führt zu einem Gallenstau in der Leber, da der Gallenflüssigkeitstransport von der Leber in den Dünndarm eingeschränkt ist. Dieser Gallenstau, auch Cholestase genannt, führt zur Schädigung des Lebergewebes, was zu Leberfibrose und letztlich einer Leberzirrhose führen kann. Die Cholestase führt häufig zu einer starken Beeinträchtigung durch Pruritus. Eine Behandlung mit Elafibranor soll der Cholestase, den auftretenden Entzündungsreaktionen und dem Pruritus entgegenwirken.

Die für den medizinischen Nutzen von Elafibranor relevanten Effekte beziehen sich hauptsächlich auf die Gallensäurehomöostase sowie die anti-inflammatorische Wirkung. Elafibranor führt zu einer Verringerung der Gallensäuresyntheserate, einer erhöhten Wiederaufnahme von Gallensäure in die Leber sowie zur Detoxifikation und Eliminierung der Gallensäure (Ipsen Pharma GmbH 2023, 2024). Dies soll im Folgenden genauer betrachtet werden. Außerdem wird der anti-inflammatorischen Wirkung zugrundeliegende Mechanismus erklärt.

Syntheseinhibition durch PPAR α /PPAR δ -Aktivierung (Li et al. 2021)

90 % des gesamten Gallensäurenpoools werden im sogenannten klassischen/neutralen Syntheseweg produziert. Das Schlüsselenzym im Syntheseweg, und das Enzym, welches die Größe des Gallensäurenpoools bestimmt, ist Cholesterol-7- α -hydroxylase (CYP7A1). Es existiert auch ein alternativer Syntheseweg indem unter anderem das mitochondriale Enzym Sterol 27-Hydroxylase (CYP27A1) eine wichtige Rolle spielt (Šarenac und Mikov 2018).

Die Expression von CYP7A1 wird durch die Aktivierung von PPAR α und PPAR δ verringert (Jones et al. 2017; Kouno et al. 2022). Infolgedessen wird die Synthese von Gallensäure über den klassischen Syntheseweg gesenkt. PPAR α Aktivierung reduziert zusätzlich die Expression von CYP27A1, wodurch auch die Synthese durch den alternativen Syntheseweg eingeschränkt wird. Die somit niedrigere Syntheserate hat eine Verkleinerung des Gallensäurenpoools zur Folge und hat damit einen positiven Einfluss auf die intrahepatische Cholestase (Ye et al. 2022; Colapietro et al. 2023; Kouno et al. 2022)

Erhöhte Sekretion von Gallensäuren

Die Gallensalz Export Pumpe (bile salt export pump, BSEP) und Vertreter der Multidrug-Resistenz assoziierten Protein- (MDR) Familie sind unter anderem verantwortlich für den Export von Gallensalzen aus Hepatozyten in die Gallengänge (Sohail et al. 2021; Ye et al. 2022). Eine Aktivierung von PPAR α und PPAR δ erhöht die Expression von Exportproteinen und kann so die Menge an Gallensalzen in der Leber verringern. Dies hat einen positiven Einfluss auf die Cholestase, da die Menge an Gallensäure in der Leber verringert wird (Ye et al. 2022; Zhao et al. 2017).

Reduktion der Toxizität

Das Multidrug-Resistenz Protein 3 (MDR3) wird überwiegend in der Leber exprimiert und ist der Hauptakteur in der Sekretion von Phospholipiden, insbesondere Phosphatidylcholin (PC). (Ghonem et al. 2015). Phospholipide sind essenziell für die Bildung von gemischten Mizellen, in welchen toxische hydrophobe Gallensäuren transportiert werden. PPAR α -Aktivierung führt zu einer erhöhten MDR3-Expression, wodurch die PC-Sekretion erhöht wird. Dadurch werden toxische Gallensäuren vermehrt in Mizellen eingebunden und damit ihre Aktivität als Detergenzien verringert, so dass sie weniger Schaden an anliegenden Zellen verursachen (Ye et al. 2022).

Detoxifikation durch erhöhte Elimination

Primäre Gallensäuren werden bei Kontakt mit Mikroorganismen im Darm in sekundäre Gallensäuren umgewandelt, die wiederum resorbiert werden können und somit einen Teil des Gallensäuren-pools ausmachen. Sekundäre Gallensäuren haben eine erhöhte Zytotoxizität und können die Funktion von Immunzellen beeinflussen (Evangelakos et al. 2021). Das Enzym Sulfotransferase 2A1 (SULT2A1) katalysiert die Sulfonierung von toxischen sekundären Gallensäuren wie Litcholsäure (Ghonem et al. 2015). Enzyme aus der Familie der Uridin 5-diphosphoglucuronosyltransferasen (UGT) sind für die Glucuronidierung von Gallensäuren verantwortlich, wodurch deren Wasserlöslichkeit erhöht wird (Xie et al. 2019). Sulfonierte und glucuronidierte Gallensäuren werden im Körper nicht resorbiert, sondern ausgeschieden.

Hydrophobe Gallensäuren haben eine erhöhte Toxizität in Vergleich zu hydrophilen Gallensäuren. Die Transformation von hydrophoben Gallensäuren wird durch das Cytochrom P450 3A4- (CYP3A4-) Enzym bewerkstelligt (Chen et al. 2014). Die erhöhte Expression von SULT2A1, UGT und CYP3A4, die durch PPAR α Aktivierung erfolgt, verringert den Anteil an sekundären Gallensäuren, durch Erleichterung der Exkretion, und damit die Toxizität des Gallensäuren-pools und verringert so die negativen Effekte der PBC (Ghonem et al. 2015; Xie et al. 2019).

Anti-inflammatorischer Effekt

Neben den toxischen Effekten der Gallenbestandteile auf die Leberzellen bei vorherrschender Cholestase, führt diese auch zu Entzündungsreaktionen, welche weitere Leberschäden zur Folge haben. Diese Entzündung ist vor allem durch die Rekrutierung von Neutrophilen Granulozyten zur Entzündungsstelle charakterisiert. Diese Immunzellen können bei einer

übermäßigen Reaktion Schaden im Gewebe verursachen. Deswegen ist die Kontrolle der Entzündungsreaktion wichtig, um weiteren Schäden an der Leber vorzubeugen (Ye et al. 2022).

PPAR α Aktivierung kann Entzündungsreaktionen hemmen, beispielsweise durch die Unterdrückung der Produktion von pro-inflammatorische Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6). Dies wird durch Kontrolle des Nuklearfaktor- κ B (NF- κ B) Signalwegs durch PPAR α bewerkstelligt (Ye et al. 2022). Zudem führt die Aktivierung von PPAR α zu einer erhöhten β -Fettsäureoxidation und damit zu einer Reduktion des entzündungsbedingten oxidativen Stress (Ye et al. 2022).

Die Aktivierung von PPAR α und PPAR δ erhöht die Polarisation von M2 Makrophagen. M2-Makrophagen sind für die Auflösung von Entzündungen und die Reparatur geschädigter Gewebe verantwortlich. Zusätzlich reduziert die Aktivierung die Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine Interferon- γ (IFN γ) und Interleukin-17 (IL-17) (Wang et al. 2022).

Diese Wirkweisen verringern den Schaden den Hepatozyten erleiden und verlangsamen so die Entwicklung zu einer Fibrose und einer eventuellen Leberzirrhose (Ye et al. 2022).

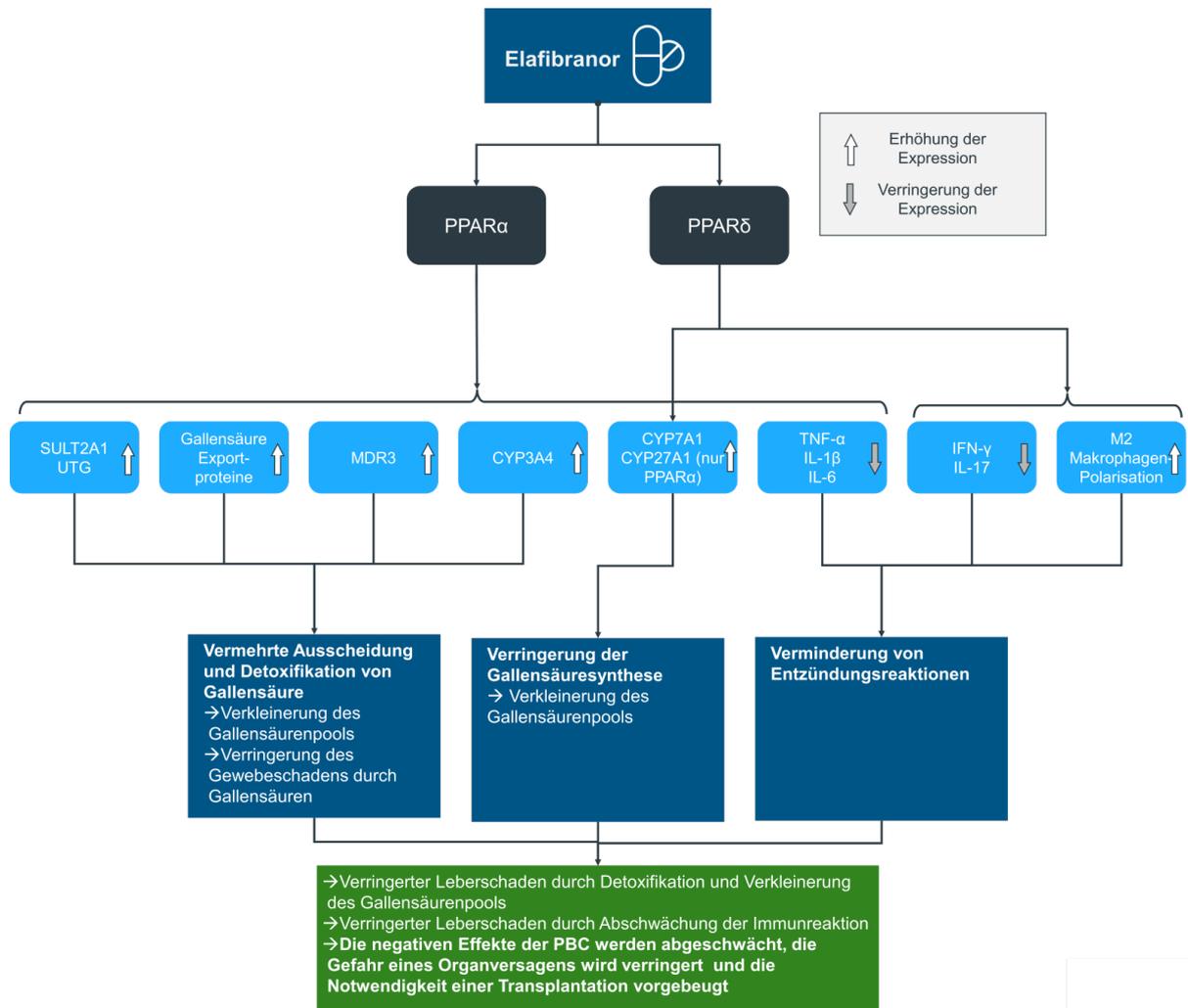


Abbildung 2: Übersicht der Funktionsweise von Elafibranor bei der Behandlung der PBC

Quelle: Eigene Abbildung

Abkürzungen: CYP27A1: Sterol 27-Hydroxylase; CYP3A4: Cytochrome P450 Familie 3 Subfamilie A4; CYP7A1: Cholesterol-7- α -Hydroxylase; IL-1 β : Interleukin-1 β ; IL-6: Interleukin-6; MDR3: Multidrug-Resistenz-assoziiertes Protein 3; TNF- α : Tumornekrosefaktor α

Fazit

Der Wirkmechanismus von Elafibranor durch PPAR α und PPAR δ ermöglicht es, durch Detoxifikation und Verkleinerung des Gallensäurepools, den durch die PBC vermittelten Schaden am Lebergewebe zu minimieren. Die anti-inflammatorische Wirkung und dadurch bedingte Verminderung von Entzündungsreaktionen schützt das Gewebe zusätzlich. Somit werden die negativen Effekte der PBC abgeschwächt und damit einhergehend die Gefahr eines Organversagens sowie die Notwendigkeit einer Lebertransplantation vorgebeugt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen. | ja | 19.09.2024 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. PBC: primär biliäre Cholangitis; UDCA: Ursodeoxycholsäure | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von Elafibranor und dem Zulassungsdokument entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| kein weiteres Anwendungsgebiet | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Elafibranor wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Cariou B., Charbonnel B. und Staels, Bart 2012. *Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment*. Trends in endocrinology and metabolism: TEM 23 (5), S. 205–215.
2. Cariou B., Hanf R., Lambert-Porcheron S., Zaïr Y., Sauvinet V., Noël B., Flet L., Vidal H., Staels B. und Laville, Martine 2013. *Dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects*. Diabetes care 36 (10), S. 2923–2930.
3. Cariou B., Zaïr Y., Staels B. und Bruckert, Eric 2011. *Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism*. Diabetes care 34 (9), S. 2008–2014.
4. Chen J., Zhao K.-N. und Chen, Chen 2014. *The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis*. Annals of translational medicine 2 (1), S. 7.
5. Cheng H. S., Tan W. R., Low Z. S., Marvalim C., Lee J. Y. H. und Tan, Nguan Soon 2019. *Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An*

- Update of Clinical Evidence*. International journal of molecular sciences 20 (5055), S. 1–69.
6. Colapietro F., Gershwin M. E. und Lleo, Ana 2023. *PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: Old and new tales*. Journal of translational autoimmunity 6 (100188), S. 1–9.
 7. Decara J., Rivera P., López-Gamero A. J., Serrano A., Pavón F. J., Baixeras E., Rodríguez de Fonseca F. und Suárez, Juan 2020. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Experimental Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases*. Frontiers in pharmacology 11 (730), S. 1–18.
 8. Evangelakos I., Heeren J., Verkade E. und Kuipers, Folkert 2021. *Role of bile acids in inflammatory liver diseases*. Seminars in Immunopathology 43 (4), S. 577–590.
 9. Feige J. N., Gelman L., Michalik L., Desvergne B. und Wahli, Walter 2006. *From molecular action to physiological outputs: Peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions*. Progress in Lipid Research 45 (2), S. 120–159.
 10. Ghonem N. S., Assis D. N. und Boyer, James L. 2015. *Fibrates and cholestasis*. Hepatology (Baltimore, Md.) 62 (2), S. 635–643.
 11. Hernandez-Quiles M., Broekema M. F. und Kalkhoven, Eric 2021. *PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action*. Frontiers in Endocrinology 12 (624112), S. 1–17.
 12. Ipsen Pharma GmbH 2023. *Investigator's Brochure Elafibranor*. Data on File.
 13. Ipsen Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Iqirvo 80 mg Filmtabletten (Stand: September 2024)*. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/pharmaceutical-company-data/2091/025012/1/102/025012_1_102.pdf, abgerufen am: 23.09.2024.
 14. Jones D., Boudes P. F., Swain M. G., Bowlus C. L., Galambos M. R., Bacon B. R., Doerffel Y., Gitlin N., Gordon S. C., Odin J. A., Sheridan D., Wörns M.-A., Clark V., Corless L., Hartmann H., Jonas M. E., Kremer A. E., Mells G. F., Buggisch P., Freilich B. L., Levy C., Vierling J. M., Bernstein D. E., Hartleb M., Janczewska E., Rochling F., Shah H., Shiffman M. L., Smith J. H., Choi Y.-J., Steinberg A., Varga M., Chera H., Martin R., McWherter C. A. und Hirschfield, Gideon M. 2017. *Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR-δ agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study*. The lancet. Gastroenterology & hepatology 2 (10), S. 716–726.
 15. Kojetin D. J. und Burris, Thomas P. 2013. *Small molecule modulation of nuclear receptor conformational dynamics: implications for function and drug discovery*. Molecular pharmacology 83 (1), S. 1–8.
 16. Kouno T., Liu X., Zhao H., Kisseleva T., Cable E. E. und Schnabl, Bernd 2022. *Selective PPARδ agonist seladelpar suppresses bile acid synthesis by reducing hepatocyte CYP7A1 via the fibroblast growth factor 21 signaling pathway*. The Journal of biological chemistry 298 (7), S. 102056.
 17. Li F., Patterson A. D., Krausz K. W., Tanaka N. und Gonzalez, Frank J. 2012. *Metabolomics reveals an essential role for peroxisome proliferator-activated receptor α in bile acid homeostasis*. Journal of lipid research 53 (8), S. 1625–1635.

18. Li H., Guan Y., Han C., Zhang Y., Liu Q., Wei W. und Ma, Yang 2021. *The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis*. Biomedicine & Pharmacotherapy 140 (111754), S. 1–11.
19. Liu S., Hatano B., Zhao M., Yen C.-C., Kang K., Reilly S. M., Gangl M. R., Gorgun C., Balschi J. A., Ntambi J. M. und Lee, Chih-Hao 2011. *Role of Peroxisome Proliferator-activated Receptor δ/β in Hepatic Metabolic Regulation*. The Journal of biological chemistry 286 (2), S. 1237–1247.
20. Liu Y., Colby J. K., Zuo X., Jaoude J., Wei D. und Shureiqi, Imad 2018. *The Role of PPAR- δ in Metabolism, Inflammation, and Cancer: Many Characters of a Critical Transcription Factor*. International journal of molecular sciences 19 (11), S. 1–14.
21. National Center for Biotechnology Information (NCBI) 2024. *PubChem Compound Summary for CID 9864881, Elafibranor*. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Elafibranor>, abgerufen am: 11.01.2024.
22. Šarenac T. M. und Mikov, Momir 2018. *Bile Acid Synthesis: From Nature to the Chemical Modification and Synthesis and Their Applications as Drugs and Nutrients*. Frontiers in pharmacology 9 (939), S. 1–22.
23. Sohail M. I., Dönmez-Cakil Y., Szöllösi D., Stockner T. und Chiba, Peter 2021. *The Bile Salt Export Pump: Molecular Structure, Study Models and Small-Molecule Drugs for the Treatment of Inherited BSEP Deficiencies*. International journal of molecular sciences 22 (2), S. 1–22.
24. Stellaard F. und Lütjohann, Dieter 2021. *Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 321 (1), S. G55-G66.
25. Wang C., Shi Y., Wang X., Ma H., Liu Q., Gao Y. und Niu, Junqi 2022. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Regulate Hepatic Immunity and Assist in the Treatment of Primary Biliary Cholangitis*. Frontiers in immunology 13 (940688), S. 1–15.
26. Xiao L. und Wang, Nanping 2022. *PPAR- δ : A key nuclear receptor in vascular function and remodeling*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 169 (k.A.), S. 1–9.
27. Xie C., Takahashi S., Brocker C. N., He S., Chen L., Xie G., Jang K., Gao X., Krausz K. W., Qu A., Levi M. und Gonzalez, Frank J. 2019. *Hepatocyte peroxisome proliferator-activated receptor α regulates bile acid synthesis and transport*. Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids 1864 (10), S. 1396–1411.
28. Ye X., Zhang T. und Han, Han 2022. *PPAR α : A potential therapeutic target of cholestasis*. Frontiers in pharmacology 13 (916866), S. 1–15.
29. Zarei M., Barroso E., Palomer X., Dai J., Rada P., Quesada-López T., Escolà-Gil J. C., Cedó L., Zali M. R., Molaei M., Dabiri R., Vázquez S., Pujol E., Valverde Á. M., Villarroya F., Liu Y., Wahli W. und Vázquez-Carrera, Manuel 2018. *Hepatic regulation of VLDL receptor by PPAR β/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease*. Molecular metabolism 8 (k.A.), S. 117–131.
30. Zhao Q., Yang R., Wang J., Hu D.-D. und Li, Fei 2017. *PPAR α activation protects against cholestatic liver injury*. Scientific reports 7 (1), S. 9967.