

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obeticholsäure (OCA; OCALIVA[®])

Intercept Pharma Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 09.01.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

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	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformeln von Obeticholsäure, Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure	8
Abbildung 2: Enterohepatischer Kreislauf mit wichtigen beteiligten Enzymen und Rezeptoren.....	10
Abbildung 3: Übersicht der Wirkmechanismen von Obeticholsäure.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASBT	Apikaler Natrium-abhängiger Gallensäure-Transporter (apical sodium-dependent bile acid transporter)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSEP	Gallensalze-Export-Pumpe (bile salt export pump)
CA	Cholsäure
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CYP7A1	Cholesterol 7-alpha Hydroxylase (cholesterol 7alpha-hydroxylase)
DCA	Desoxycholsäure
EC50	Mittlere effektive Konzentration
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
FGF19	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19 (Fibroblast Growth Factor 19)
FGFR4	Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor 4 (Fibroblast Growth Factor Rezeptor 4)
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor (farnesoid X receptor)
FXR-Agonist	Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist
LCA	Lithocholsäure
LRH-1	Leber Rezeptor Homolog-1 (Liver Receptor Homologue-1)
MDR3	Multidrug-Resistenz Gen 3 (multidrug resistance gene 3)
MHC-Klasse I	Haupthistokompatibilitätskomplex oder Hauptgewebeverträglichkeitskomplex Klasse I (Major Histocompatibility Complex)
MRP2	Multidrug-Resistenz-assoziiertes Protein 2 (multidrug resistance-associated protein 2)
MRP3	Multidrug-Resistenz-assoziiertes Protein 3 (multidrug resistance-associated protein 3)
MRP4	Multidrug-Resistenz-assoziiertes Protein 4 (multidrug resistance-associated protein) 4
NTCP	Na ⁺ /Taurocholat-Kotransporter (Na ⁺ /taurocholate cotransporter)
OAT	Organische Anionen Transporter (Organic Anion Transporter)
OATP1	Organische Anionen-transportierendes Polypeptid 1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1)
OATP4	Organische Anionen-transportierendes Polypeptid 4 (Organic Anion Transporting Polypeptide 4)
OCA	Obeticholsäure
OST	Transporter für organische gelöste Stoffe (organic solute

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	transporter)
OST α/β	Transporter für organische gelöste Stoffe alpha/beta (organic solute transporter alpha/beta)
PPAR α	Peroxisomen Proliferator-aktivierter Rezeptor α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α)
PBC	Primäre biliäre Cholangitis (bzw. primäre biliäre Zirrhose)
PZN	Pharmazentralnummer
SHP	Kurzes Heterodimerisierendes Partnerprotein (short heterodimer partner)
SHP-1	Kurzes Heterodimerisierend Partnerprotein 1 (short heterodimer partner 1)
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor β (Transforming Growth Factor- β)
TGR5	Takeda G-gekoppelter Rezeptor 5 (Takeda G-Coupled Receptor 5)
t-ASBT	trunkierter Apikaler Natrium-abhängiger Gallensäure-Transporter (truncated Apical Sodium-dependent Bile acid Transporter)
UDCA	Ursodesoxycholsäure

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:	Obeticholsäure
Handelsname:	OCALIVA®
ATC-Code:	A05AA04

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
PZN 12519138	EU/1/16/1139/001	5 mg	30 Stück (überzogene Tabletten)
PZN 12519144	EU/1/16/1139/002	10 mg	30 Stück (überzogene Tabletten)

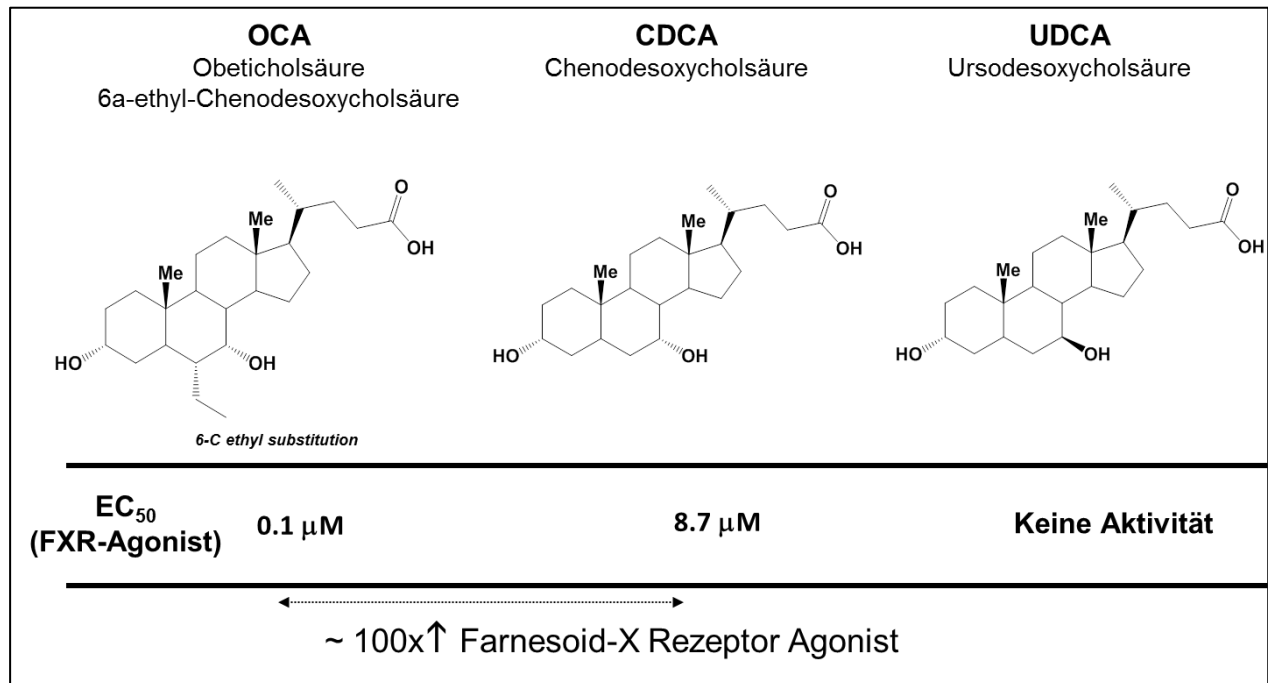
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Obeticholsäure (OCA, INT-747, 6 α -ethyl-chenodesoxycholsäure, 6-ECDCa,) ist ein stark wirkender Agonist des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR). Als neuartiger Wirkstoff wird Obeticholsäure angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt; PBC) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können. UDCA war bisher als einziges Mittel zur Behandlung der PBC zugelassen. Obeticholsäure erweitert das therapeutische Spektrum für Patienten, für die sonst keine medikamentöse Option bestünde, um die zwangsläufige Progression der PBC aufzuhalten oder gar zu verhindern.

Obeticholsäure ist eine chemisch modifizierte, an der C6-Position des Triterpenmoleküls ethylierte Chenodesoxycholsäure (CDCA), die als primäre Gallensäure ebenso wie Ursodesoxycholsäure als tertiäre Gallensäure zu den physiologisch vorkommenden Gallensäuren zählt. Diese beiden Epimere unterscheiden sich lediglich in der räumlichen Struktur der Hydroxyl-Gruppe in C7-Position und zeigen im Gegensatz zu Obeticholsäure keine (UDCA) bis geringe (CDCA) agonistische Wirkung am FXR. In der folgenden Abbildung sind die Strukturformeln von OCA, CDCA und UDCA vergleichend gegenübergestellt:

Abbildung 1: Strukturformeln von Obeticholsäure, Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure



Quelle: nach (1).

Gallensäuren

Physiologisch vorkommende Gallensäuren wie UDCA und CDCA sind amphiphil und werden durch enzymatische Schritte aus Cholesterin in der Leber hergestellt. Der Gallensäurepool des Menschen beträgt etwa 2 bis 5 g und wird 5- bis 10-mal pro Tag über den enterohepatischen Kreislauf zurückgewonnen. Durch Bildung der Gallensäuren in der Leber, Speicherung in der Gallenblase, bedarfsgerechte Abgabe in den Zwölffingerdarm, aktive Rückresorption im terminalen Ileum und Rücktransport über das Pfortadersystem zur Leber mit anschließender Sekretion in die Gallenblase sind die Gallensäuren Teil des enterohepatischen Kreislaufs. Letztlich werden etwa 5% der Gallensäuren mit den Fäzes ausgeschieden. Der Verlust wird durch Synthese neuer Gallensäuren in der Leber ausgeglichen. Zu den neu gebildeten primären Gallensäuren zählen Cholsäure (CA) und CDCA, deren Syntheserate durch das Enzym Cholesterol-7-alpha-Hydroxlyase (CYP7A1) limitiert ist. Bevor die Gallensäuren aktiv in das kanalikuläre Lumen abgegeben und in der Gallenblase gespeichert werden, werden die primären Gallensäuren in den Hepatozyten an der Carboxylgruppe in C24-Position mit Taurin oder Glycin konjugiert. Diese Amidierung ist sehr effizient, macht die Gallensäuren weniger hydrophob, weniger toxisch und lässt sie einfacher in die Gallenblase sezernieren (2).

Gallensäurekreislauf

Nach Nahrungsaufnahme werden Gallensäuren aus der Gallenblase in den Zwölffingerdarm abgegeben. Die Gallensäuren unterstützen die Resorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen im Darm. Gallensäuren werden aktiv im distalen Ileum rückresorbiert und über das Pfortadersystem zurück in die Leber transportiert, um dort wieder sezerniert zu werden. (3) Die mit Taurin oder Glycin konjugierten Gallensäuren können im Darm durch Enzyme von Darmbakterien wieder gespalten werden. Die gespaltenen Gallensäuren werden nach passiver Absorption über Enterozyten zurück zur Leber transportiert und anschließend wieder mit Taurin oder Glycin konjugiert. Primäre Gallensäuren können im Kolon durch anaerobe Bakterien zu sekundären Gallensäuren umgewandelt werden: CA zu Desoxycholsäure (DCA), CDCA zu Lithocholsäure (LCA) und 7-Keto-Lithocholsäure. Trotz ihrer wichtigen Rolle bei der Nahrungsaufnahme führt eine vermehrte Anreicherung insbesondere von sekundären Gallensäuren zu Leberschäden. So steigt die Toxizität linear mit dem Hydrophobizitätsindex in der folgenden Reihenfolge: UDCA, CA, CDCA, DCA und LCA an (4).

Zur Sicherstellung der Homöostase wird bei gesunden Menschen der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren durch ein eng miteinander verknüpftes Enzymsystem von Transportproteinen reguliert (5), siehe Abbildung 2:

Gallensäuren werden über einen apikalen Natrium-abhängigen Gallensäure-Transporter (ASBT) auf der apikalen Oberfläche der Enterozyten im distalen Ileum absorbiert und intrazellulär an ein Protein gebunden, um die Zelle gegen die detergierenden Eigenschaften der Gallensäuren zu schützen.

Der Transport durch die basolaterale Membran der Enterozyten des Ileums erfolgt mit Hilfe des Transporters für organische gelöste Stoffe alpha/beta (OST α/β), des Multidrug-Resistenz-assoziierten Proteins 3 (MRP3) und des t-ASBT in den Blutkreislauf, wo eine mehr als 97%ige Plasmaproteinbindung stattfindet.

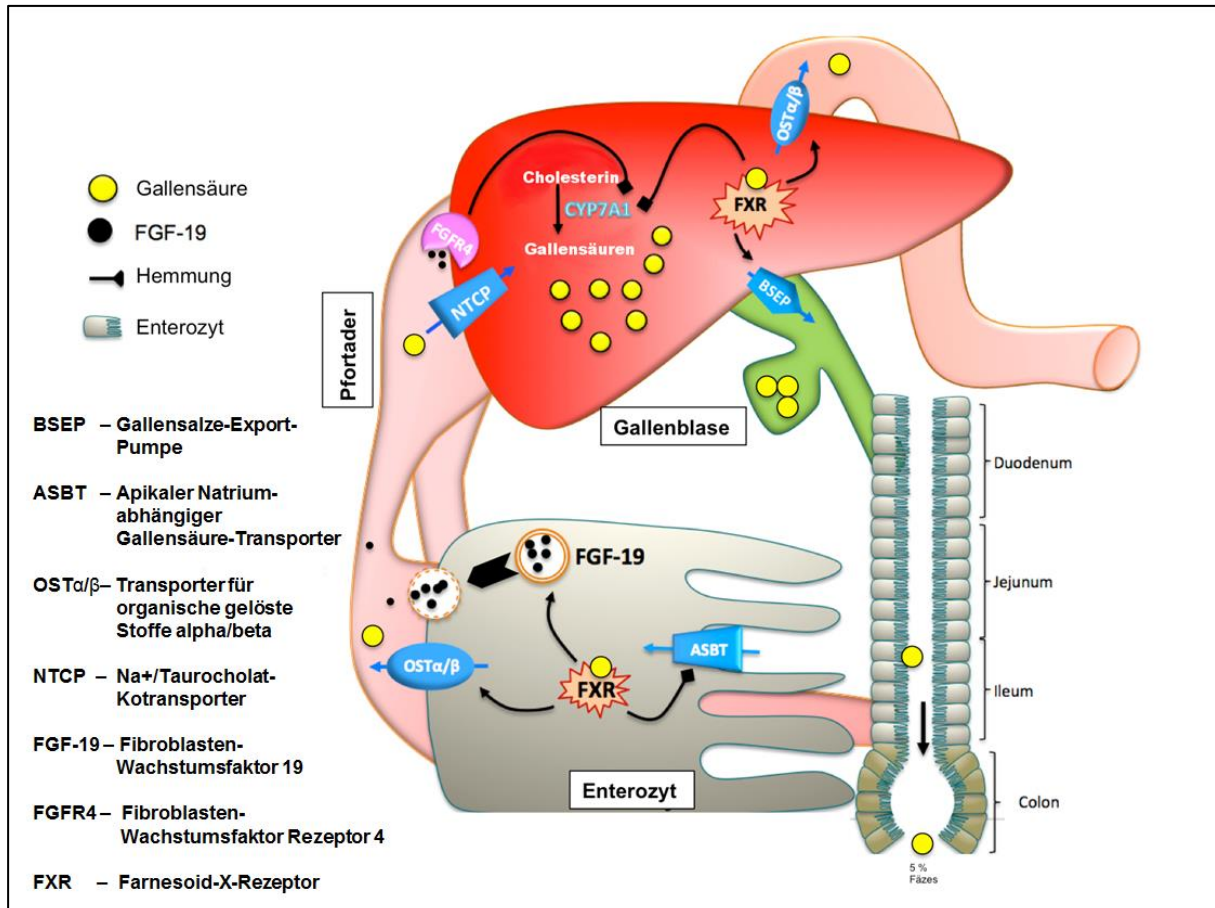
Die Aufnahme in die Leber findet mit Hilfe eines natriumabhängigen Na^+ /Taurocholat-Kotransporters (NTCP) und weniger ausgeprägt mit den Organische Anionen-transportierenden Polypeptiden OATP1- und OATP4 an der basolateralen Membran der Hepatozyten statt.

Der Transport in das kanalikuläre Lumen findet durch eine Gallensalze-Export-Pumpe (BSEP) an der apikalen Membran der Hepatozyten statt.

Die Anreicherung von Gallensäure in der Leber ist einer der Hauptgründe für die Entstehung von cholestatischen Leberkrankheiten. Chronische Leberkrankheiten und anhaltende Cholestase führen zu adaptiven Veränderungen im Transportsystem der Gallensäuren. Dabei reagieren die Hepatozyten mit einem Selbstschutzmechanismus gegen die toxischen Wirkungen gestauter Gallensäuren, indem einerseits die Aufnahme von Gallensäuren verringert und andererseits die Elimination von Gallensäuren erhöht wird (6-8). Der intrinsische Schutzmechanismus der Leber ist jedoch nicht effizient genug, um bei

chronischer Cholestase die Entzündung, Fibrose und letztlich die Zirrhose verhindern zu können (9).

Abbildung 2: Enterohepatischer Kreislauf mit wichtigen beteiligten Enzymen und Rezeptoren



Quelle: eigene Darstellung

Der Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)

Gallensäuren sind natürliche Liganden von Farnesoid-X-Rezeptoren, welche als nukleäre Rezeptoren vorwiegend in der Leber und im Ileum vorkommen (9). Nukleäre Rezeptoren haben die Aufgabe, Genaktivitäten an- oder abzuschalten. Die Aktivierung des FXR in Verbindung mit weiteren Transkriptionsfaktoren führt zu einer verminderten Aktivität des Enzyms CYP7A1, welches für die Bildung von Gallensäuren aus Cholesterin in der Leber entscheidend ist.

Die Aktivierung des FXR im Zuge des enterohepatischen Kreislaufs reduziert nicht nur die *de novo* Synthese der Gallensäuren aus Cholesterin, sondern wirkt zugleich auch gegen die

toxische Akkumulation von Gallensäuren in der Leber. Damit fungiert der FXR als „Sensor“ der Gallensäuren-Homöostase (siehe Abbildung 2) und ist dafür verantwortlich, die enterohepatische Feedbackschleife aufrecht zu erhalten. Bei geringer Gallensäurekonzentration ist der FXR inaktiv und die basale Konzentration des Enzyms CYP7A1, welches das limitierende Enzym für die Gallensäuresynthese darstellt, wird durch den nukleären Rezeptor Leber Rezeptor Homolog-1 (LRH-1) im direkten Signalweg aufrecht erhalten (9). LRH-1 stimuliert die Produktion von CYP7A1, welches bei Bedarf Gallensäuren aus Cholesterin synthetisiert. Unter hoher Gallensäurekonzentration wird der FXR aktiviert und induziert durch das kurze heterodimerisierende Partnerprotein (SHP) die Bildung eines inaktiven LRH-1-Dimers, welches keinen Einfluss auf CYP7A1 hat. So wird der Signalweg unterbrochen und die Synthese der Gallensäuren gestoppt (9).

In den Enterozyten des Ileums führt die Aktivierung des FXR über einen indirekten Signalweg zu einer Sekretion des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 19 (FGF19), welcher mit dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 4 (FGFR4) eine Signalwirkung an der Oberfläche der Hepatozyten auslöst. Die Aktivierung des Rezeptors FGFR4 ist mit einer Herunterregulation von CYP7A1 assoziiert. Auch so wird die Synthese der Gallensäuren unterbrochen. Durch Aktivierung der Farnesoid-X-Rezeptoren wird ferner das Transportprotein für die Wiederaufnahme von Gallensäuren aus dem Intestinum, ein apikaler Natrium-abhängiger Gallensäure-Transporter (ASBT), indirekt durch das kurze heterodimerisierende Protein SHP-1 herunter reguliert (8).

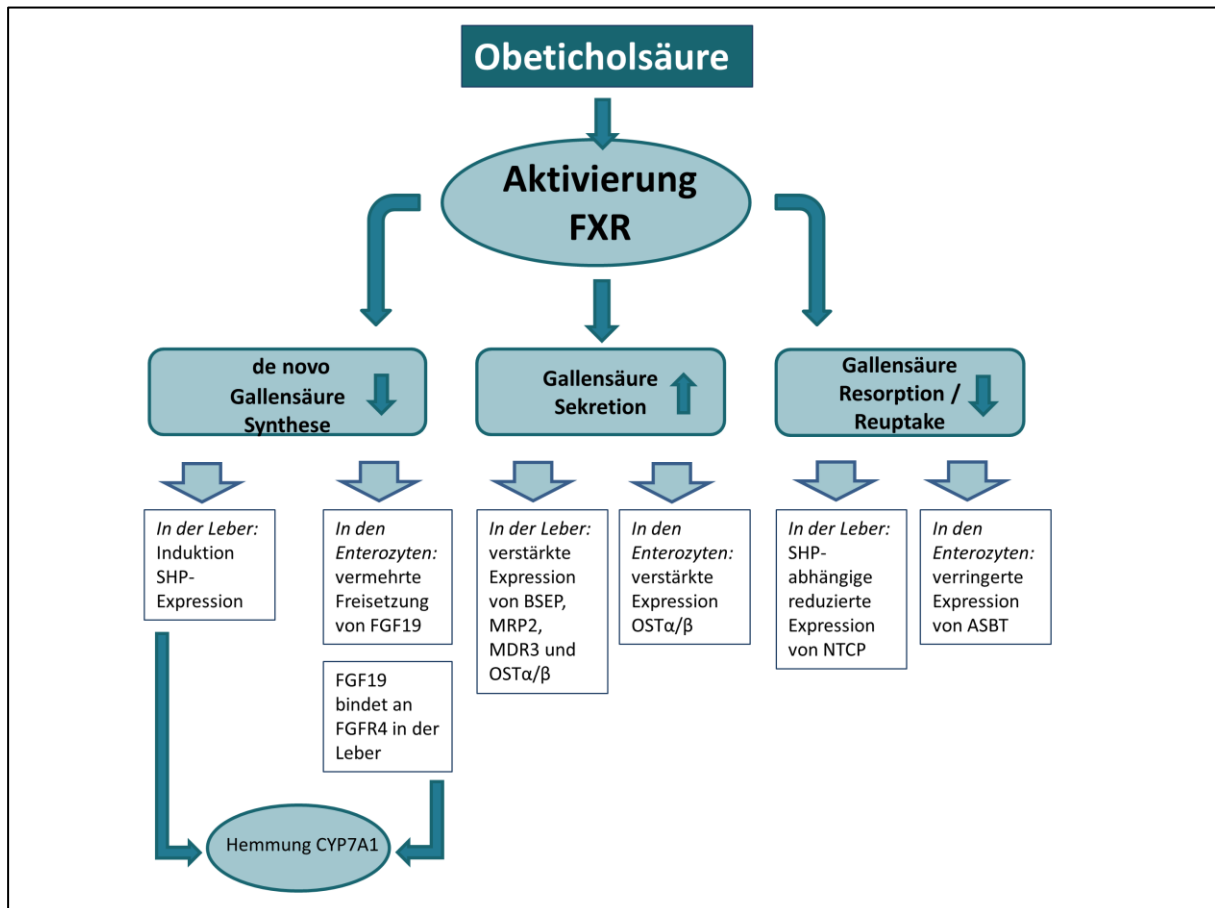
Bei Konzentrationserhöhung der Gallensäuren in den Hepatozyten und Aktivierung des FXR erfolgt weiterhin eine negative Regulierung des basolateralen Aufnahmesystems NTCP, welches Gallensäuren aus dem Blut in die Hepatozyten transportiert. Zusätzlich wird die Expression von BSEP erhöht. Dies hat ein vermehrtes Ausschleusen von Gallensäuren in das kanalikuläre Lumen zur Folge. Aktivierung des FXR erhöht den Umsatz mittels MRP2 und MDR3. Das basolaterale System in der Leber mit OST α/β führt durch Induktion zur Verringerung der Gallensäurekonzentration in der Leber (10).

Wirkmechanismus von Obeticholsäure

Obeticholsäure (EC₅₀ = 44 nM – 100 nM) ist ein selektiver und hochwirksamer Agonist des Farnesoid-X-Rezeptors (FXR). Im Vergleich zu der physiologisch vorkommenden Gallensäure Chenodesoxycholsäure, die ebenfalls eine Aktivierung von FXR bewirkt (EC₅₀ = 8,7 μ M), hat Obeticholsäure eine 100-fach stärkere Wirksamkeit. Zudem bindet Obeticholsäure nicht an andere nukleäre Rezeptoren oder Transportproteine und hat eine 200-fach geringere Affinität für den Takeda-G-gekoppelter Rezeptor 5 (TGR5) als für den FXR (11). Nach der Einnahme wird Obeticholsäure mit Glycin oder Taurin konjugiert, wobei die Konjugate von Obeticholsäure die gleiche hohe Aktivität am FXR zeigen wie freie Obeticholsäure.

Der primäre pharmakologische Effekt von Obeticholsäure auf die Cholestase beruht hauptsächlich auf der Aktivierung des FXR.

Abbildung 3: Übersicht der Wirkmechanismen von Obeticholsäure



Quelle: eigene Darstellung

In der Leber wird durch die Aktivierung von FXR durch Obeticholsäure die Synthese von SHP induziert, welches wiederum eine Inhibition der Cholesterol 7-alpha Hydroxylase (CYP7A1) zur Folge hat. Da CYP7A1 ein Schlüsselenzym für die Synthese von Gallensäuren aus Cholesterol ist, bewirkt eine Hemmung dieses Enzyms eine Verringerung der De-novo-Gallensäure-Synthese. Zwei weitere Transportproteine, OST und BSEP, die für den Transport von Gallensäuren aus den Hepatozyten in den Blutkreislauf zuständig sind, werden durch die Aktivierung von FXR verstärkt exprimiert. Durch einen SHP-abhängigen Prozess wird nach Aktivierung von FXR die Expression von NTCP reduziert, wodurch sich die Wiederaufnahme von Gallensäuren aus dem Blutkreislauf in die Hepatozyten verringert.

Außerhalb der Leber bewirkt eine Aktivierung von FXR durch Obeticholsäure in den Epithelzellen des Ileums die vermehrte Freisetzung von FGF19. Durch Bindung von FGF19 an seinen Rezeptor FGFR4 in der Leber kann ebenfalls eine Hemmung des limitierenden Enzyms CYP7A1 bewirkt werden, was wiederum eine verringerte De-Novo-Synthese von

Gallensäuren aus Cholesterol zur Folge hat. In den Epithelzellen des Dünndarms befindet sich außerdem ein weiteres Transportprotein (ASBT), das für die Wiederaufnahme von Gallensäuren aus dem Intestinum sorgt. Durch Aktivierung von FXR durch Obeticholsäure wird die Expression von ASBT verringert, wodurch es zu einer reduzierten Aufnahme von Gallensäuren und damit zu einer vermehrten Ausscheidung von Gallensäuren mit dem Stuhl kommt.

Zusammenfassend führt die Aktivierung von FXR durch Obeticholsäure zu einer verringerten Gallensäure-Synthese bei gleichzeitig gesteigerter Sekretion und verminderter Wiederaufnahme von Gallensäuren. Dadurch wird die Akkumulation toxischer Gallensäuren in der Leber reduziert und somit der Entwicklung von Fibrose und Zirrhose entgegengesteuert (12).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ursodesoxycholsäure (UDCA)

Das einzige bisher zugelassene Medikament zur Behandlung der PBC ist Ursodesoxycholsäure (13-15), siehe auch Modul 3. UDCA entfaltet im Gegensatz zu Obeticholsäure keine Wirkung am FXR (siehe Abbildung 1). Hierin liegt der entscheidende Unterschied zu Obeticholsäure.

Der therapeutische Nutzen von UDCA zeichnet sich durch vier Mechanismen bei PBC aus (16, 17), die im Folgenden dargestellt werden. Der jeweils bedeutsamste Mechanismus hängt dabei vom vorherrschenden Erkrankungsbild und -stadium ab:

Die menschliche Galle enthält ca. 1-3% UDCA. UDCA ist hydrophil, nicht toxisch und durchläuft den enterohepatischen Kreislauf. Zur Behandlung von PBC werden gemäß Fachinformation täglich 14 ± 2 mg/kg Körpergewicht an UDCA eingenommen (13). Damit steigt der Anteil von UDCA am Gehalt aller Gallensäuren an und verändert bei therapeutischer Anwendung die Zusammensetzung der Galle, die weniger hepatotoxisch wirkt. Unter der Therapie mit UDCA besteht der Gallensäurepool zu mehr als 60% aus UDCA. Durch die Gabe von UDCA werden Leber und peripheres Gewebe in geringerem Maße endogenen Gallensäuren und vermehrt UDCA ausgesetzt. Es kommt zur Abnahme der primären Gallensäuren, während sich der Gehalt der sekundären Gallensäuren kaum verändert

oder leicht ansteigt. Die Reduktion der primären Gallensäuren wird auf eine verminderte Absorption im Ileum zurückgeführt (17).

Der zweite Wirkmechanismus von UDCA beruht auf einer gesteigerten biliären Sekretion von Gallensäuren. Es erfolgt eine Stimulation von Transportgenen, der duktaalen Bikarbonat-Sekretion über einen Shunt und eine Stimulation der vesikulären Exozytose. Bei PBC ist die Choleresse gedrosselt. UDCA ist in der Lage, die hepatische Sekretion und Exkretion von Gallensäuren zu restabilisieren. Dadurch wird der Spiegel an endogenen Gallensäuren in der Leber gesenkt.

Drittens ist UDCA eine Gallensäure mit membranstabilisierenden, zytoprotektiven Eigenschaften (18). Die hydrophile Gallensäure UDCA schützt die Hepatozyten und die Epithelzellen der Gallgänge gegen Nekrosen und Apoptose bei Cholestase, da die hydrophoben Gallensäuren eine höhere Toxizität auf das hepatische Gewebe haben. Die Toxizität kann am besten mit der Fähigkeit der Gallensäuren erklärt werden, mit Biomembranen zu interagieren, Bindungen einzugehen und das Gewebe mittels Zytolyse anzulösen.

Als vierter Mechanismus von UDCA wird eine Verminderung der Autoimmunantwort beschrieben. Bei bestehender Cholestase erfolgt eine Induktion der MHC-Klasse I-Moleküle. Unter UDCA-Therapie wird die Expression der abnormalen MHC-Klasse I-Moleküle verringert, was zu den antiinflammatorischen Eigenschaften von UDCA beiträgt. UDCA wirkt sich vermutlich direkt immunsuppressiv durch Modulation auf die Produktion von Immunglobulinen und Zytokinen aus. UDCA verhindert die Induktion der Stickstoffmonooxid-Synthese, was zur Zytoprotektion und der antiinflammatorischen Eigenschaft von UDCA beiträgt (17).

Es bleibt ein eindeutiger Behandlungsbedarf für diejenigen Patienten, bei denen UDCA nicht ausreichend anspricht oder die UDCA nicht tolerieren. Der FXR-Rezeptor als zentraler nukleärer Rezeptor der Gallensäuresynthese wird von UDCA nicht aktiviert, so dass dieses Wirkprinzip eine wichtige Folge-Option zur Befriedigung des verbleibenden Behandlungsbedarfes darstellt.

Zusammenfassung:

Es zeigt sich, dass über die FXR-Regulation die PBC zielgerichtet therapiert werden kann. Obeticholsäure ist, im Gegensatz zu UDCA, ein hochpotenter Agonist am Farnesoid-X-Rezeptor und erweitert das therapeutische Spektrum der PBC um einen neuen, spezifischen Wirkmechanismus. Damit kann klinisch der Entwicklung von Fibrose und Zirrhose entgegengesteuert werden.

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
OCALIVA® wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.	ja	12.12.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen zum Anwendungsgebiet sind entnommen aus der deutschen Fachinformation zu Obeticholsäure mit Stand Dezember 2016.

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.	Nicht zutreffend.

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.

Ziel der Informationsbeschaffung für Modul 2 war es, publizierte Angaben zum zugelassenen Therapiegebiet PBC für Obeticholsäure sowie weitere, zur Behandlung von PBC eingesetzter Arzneimittel zu identifizieren. Die Beschreibung von Obeticholsäure und den zugrundeliegenden Mechanismen beruht im Wesentlichen auf den eingereichten Unterlagen zu Obeticholsäure bei der EMA. Ergänzend wurden unstrukturierte Literaturrecherchen in PubMed und EMBASE sowie der allgemeinen Suchmaschine Google durchgeführt. Weitere Suchen erfolgten im Rahmen von Modul 3, die hierbei identifizierten Leitlinien und identifizierten zugelassenen Arzneimittel (UDCA; AMIS Suche siehe Modul 3 Abschnitt 3.2) wurden in Modul 2 entsprechend berücksichtigt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.1.

Für Abschnitt 2.1.1 wurden unternehmensinterne Unterlagen und die Fachinformation der Obeticholsäure herangezogen sowie Informationen zur Listung zugelassener Arzneimittel aus dem WEBAPO® InfoSystem der Lauer-Taxe entnommen. Zur Identifizierung von weiteren zugelassenen Arzneimitteln wurde im Rahmen von Abschnitt 3.2 in Modul 3 eine systematische Suche durchgeführt, die lediglich UDCA als zugelassenes Arzneimittel bei PBC ergab, so dass im Rahmen von Modul 2 keine erneute systematische Suche erfolgte.

Für Abschnitt 2.1.2 wurden unternehmensinterne Unterlagen und die Fachinformation der Obeticholsäure herangezogen sowie orientierende Recherchen in Medline (PubMed),

Handrecherchen in google und google scholar im Oktober 2015 und die letzte Update-Recherche im Oktober 2016 durchgeführt. Die Beschreibung der Obeticholsäure beruht dabei im Wesentlichen auf den eingereichten Unterlagen zu Obeticholsäure bei der EMA. Des Weiteren wurden Fachinformationen aus dem Fachinfo-Service® der Roten Liste® entnommen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.2.

Für Abschnitt 2.2 wurde die Fachinformation von Obeticholsäure herangezogen.

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. Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, Costantino G, Maloney PR, et al. 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem.* 2002 Aug 15;45(17):3569-72.
2. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Aug;65(16):2461-83.
3. Love MW, Dawson PA. New insights into bile acid transport. *Curr Opin Lipidol.* 1998 Jun;9(3):225-9.
4. Moschetta A, vanBerge-Henegouwen GP, Portincasa P, Renooyj WL, Groen AK, van Erpecum KJ. Hydrophilic bile salts enhance differential distribution of sphingomyelin and phosphatidylcholine between micellar and vesicular phases: potential implications for their effects in vivo. *J Hepatol.* 2001 Apr;34(4):492-9.
5. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Aug;7(8):678-93.
6. Donner MG, Keppler D. Up-regulation of basolateral multidrug resistance protein 3 (Mrp3) in cholestatic rat liver. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):351-9.
7. Zollner G, Fickert P, Fuchsbichler A, Silbert D, Wagner M, Arbeiter S, et al. Role of nuclear bile acid receptor, FXR, in adaptive ABC transporter regulation by cholic and ursodeoxycholic acid in mouse liver, kidney and intestine. *J Hepatol.* 2003 Oct;39(4):480-8.
8. Boyer JL, Trauner M, Mennone A, Soroka CJ, Cai SY, Moustafa T, et al. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 Jun;290(6):G1124-30.
9. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev.* 2009 Jan;89(1):147-91.
10. Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors as therapeutic targets in cholestatic liver diseases. *British journal of pharmacology.* 2009 Jan;156(1):7-27.

11. Rizzo G, Passeri D, De Franco F, Ciaccioli G, Donadio L, Rizzo G, et al. Functional characterization of the semisynthetic bile acid derivative INT-767, a dual farnesoid X receptor and TGR5 agonist. *Mol Pharmacol*. 2010 Oct;78(4):617-30.
12. Modica S, Petruzzelli M, Bellafante E, Murzilli S, Salvatore L, Celli N, et al. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):355-65 e1-4.
13. Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinforamtion Ursofalk® 500mg Filmtabletten [online]. 5.2014. [Aufgerufen am 22.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009788>.
14. National Institute for Health Research (NHS) Horizon Scanning Centre. Obeticholic acid for primary biliary cirrhosis – second line [online]. 2013. [Aufgerufen am 22.12.2016]. URL: <http://www.hsrc.nhr.ac.uk/topics/obeticholic-acid-for-primary-biliary-cirrhosis-second-line/>.
15. Orpha.net. Cholangitis, primär biliäre - Orpha number 186 [online]. 2008. [Aufgerufen am 22.12.2016]. URL: <http://www.orpha.net>.
16. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Sep;36 Suppl 1:S3-12.
17. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Aug;13(8):979-96.
18. Saksena S, Tandon RK. Ursodeoxycholic acid in the treatment of liver diseases. *Postgrad Med J*. 1997 Feb;73(856):75-80.