

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odevixibat (Bylvay®)

Albireo AB

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von IBAT-Inhibitoren [11]	11
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASBT	Apical sodium bile acid transporter (apikaler Natriumgallensäuretransporter)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BSEP	Bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe)
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
FIC1	Familial intrahepatic cholestasis 1
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
GABA	Gamma aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
GRP	Gastrin-releasing peptide
HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
IBAT	Ileal bile acid transporter (ilealer Gallensäuretransporter)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
MDR3	Multidrug resistance protein 3
MYO5B	Myosin-Vb
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PFIC2	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Typ 2)
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TJP2	Tight junction protein 2

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:	Odevixibat
Handelsname:	Bylvay®
ATC-Code:	A05AX05

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
17383100	EU/1/21/1566/001	200 Mikrogramm	30 Hartkapseln
17383117	EU/1/21/1566/002	400 Mikrogramm	30 Hartkapseln
17383123	EU/1/21/1566/003	600 Mikrogramm	30 Hartkapseln
17383146	EU/1/21/1566/004	1200 Mikrogramm	30 Hartkapseln

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.

Odevixibat (Handelsname: Bylvay®) wird bei Patienten im Alter ab 6 Monaten zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) angewendet [1]. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene und lebensbedrohliche genetische Störung, für die es vor der Zulassung von Odevixibat keine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption gab. Odevixibat ist ein „small molecule“ und wird oral angewendet. Nachfolgend wird näher sowohl auf die Ätiologie der PFIC als auch den Wirkmechanismus von Odevixibat eingegangen.

Ätiologie der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC)

Hinter dem Begriff PFIC verbirgt sich eine heterogene Gruppe von meist autosomal rezessiv vererbten seltenen Lebererkrankungen des Kindesalters und ihr Anteil an den Ursachen für eine Gallestauung (Cholestase) bei Kindern liegt bei 10 bis 15 % [2; 3]. Der Anteil von PFIC an den Gründen für eine Lebertransplantation bei Kindern beträgt ebenfalls 10 bis 15 % [2; 4]. Das Auftreten von PFIC kann weltweit beobachtet werden und beide Geschlechter scheinen gleichermaßen betroffen zu sein [2; 5].

Unter einer Cholestase versteht man den Rückstau von Gallenflüssigkeit und damit von Bilirubin, Gallensäuren und anderen Gallenbestandteilen aufgrund eines verminderten oder fehlenden Abflusses von Galle in den Darm. Im Fall von PFIC hat sie ihren Ursprung in den Leberzellen (Hepatozyten) und tritt oftmals bereits in der neonatalen Periode oder dem ersten Lebensjahr mit schwerem und unkontrollierbarem Juckreiz (Pruritus) als Leitsymptom sowie laborchemisch mit erhöhten Serumgallensäure-Spiegeln auf [2; 5]. Unbehandelt schreitet die Erkrankung rasch fort und die Patienten versterben aufgrund von Leberversagen üblicherweise im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter; PFIC stellt eine der schwersten cholestatischen Erkrankungen der Kindheit dar und die Symptome beginnen typischerweise im Säuglings- oder frühen Kindesalter [2; 5-7].

Bei der initialen Diagnosestellung berichtete Anzeichen und Symptome von PFIC umfassen z. B. Gelbsucht, Hepatomegalie, Pruritus, hellen oder verfärbten Stuhl, Splenomegalie, Diarrhöe und Gedeihstörungen. In der weiteren Krankheitsentwicklung können neben einer Verstärkung der vorgenannten Anzeichen und Symptome außerdem Wachstumsverzögerungen, schwere Cholestase, portale Hypertonie, Zirrhose und Leberversagen hinzukommen [7].

Das vorherrschende und die Patienten am meisten beeinträchtigende Symptom ist der bereits erwähnte Pruritus [5]. Die Auslöser für den mit einer Cholestase einhergehenden Pruritus sind nicht eindeutig identifiziert. Es wird eine Beteiligung u. a. von Gallensalzen, endogenen Opioiden, Serotonin, Steroiden bzw. Steroidmetaboliten, Histamin, GRP (gastrin-releasing peptide), Endovanilloiden, Endocannabinoiden, Gamma-Aminobuttersäure (gamma aminobutyric acid, GABA) und Lysophosphatidsäure diskutiert [8; 9]. Für Kinder und deren Eltern stellt der Pruritus ein äußerst belastendes, schwer zu behandelndes und als quälend beschriebenes Krankheitssymptom von PFIC dar [4; 10]. Eine Linderung des Pruritus zu erreichen ist oft das Ziel der initialen Therapie [4]. Signifikanter unkontrollierbarer Pruritus führt zu Selbstverstümmelung der Haut durch Kratzen bis hin zu Blutungen, Schlafmangel, Gereiztheit, Aufmerksamkeitsstörungen und eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Diese Ausprägungen führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und belasten neben den Patienten gleichsam auch deren Familien [4; 7; 10; 11]. Bei einigen Patienten führt der Pruritus bis hin zu suizidalen Gedanken [9].

Die Gemeinsamkeit der unter dem Oberbegriff PFIC zusammengefassten Krankheitsausprägungen besteht neben der zuvor beschriebenen phänotypischen Ausprägung in der zugrunde liegenden Pathogenese, nämlich einer Störung des Gallentransports durch die Leber [12]. Die Leber kann die in der Gallenflüssigkeit enthaltenen Substanzen nicht mehr eliminieren, welche sich daher in den Leberzellen stauen und von dort in den Blutkreislauf gelangen [5]. Bei der Gallenflüssigkeit handelt es sich um eine komplexe Mischung von Gallensäuren, organischen Anionen, Phospholipiden, Cholesterin und weiteren Ionen [3]. Für jede dieser Einzelkomponenten gibt es einen spezifischen hepatozellulären Transportmechanismus und Funktionseinschränkungen dieser Transportmechanismen bilden die Grundlage verschiedener genetisch bedingter Lebererkrankungen [3; 12].

Die Unterscheidung in die verschiedenen genotypischen Ausprägungen von PFIC beruht darauf, dass bei jedem der bisher bekannten sechs Typen (PFIC1 bis PFIC6) ein jeweils anderes Protein von dem genetischen Defekt betroffen ist [2; 3; 5]:

- PFIC1: FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1)
- PFIC2: BSEP (bile salt export pump)
- PFIC3: MDR3 (multidrug resistance protein 3)
- PFIC4: TJP2 (tight junction protein 2)

- PFIC5: FXR (Farnesoid-X-Rezeptor)
- PFIC6: MYO5B (Myosin-Vb)

Die unterschiedlichen genetischen Defekte der PFIC-Typen verursachen ein grundlegend homogenes klinisches Erscheinungsbild, das die bereits beschriebene typische Symptomatik umfasst. Neben den aufgeführten PFIC-Typen wurden noch weitere genetische Mutationen beschrieben, die zu Erkrankungen führen, welche sich in Cholestase und Pruritus äußern [13]. Nachfolgend wird die physiologische Bedeutung der jeweils bei den einzelnen bereits identifizierten PFIC-Typen betroffenen Proteine näher erläutert.

PFIC1

Die Pathophysiologie der Cholestase ist im Falle von Mutationen des für FIC1 kodierenden *ATP8B1*-Gens noch nicht vollständig aufgeklärt [2; 3]. Es wird postuliert, dass die abnormale Funktion von FIC1 indirekt die Sekretion von Gallensäuren stören könnte [2; 5]. Ansonsten handelt es sich bei FIC1 weder um einen direkten Gallensäuretransporter noch hat es direkten Einfluss auf die Transportfunktion [3]. Seine physiologische Funktion besteht darin, Asymmetrie hinsichtlich der Aminophospholipide zwischen der intra- und extrazellulären Plasmamembran beispielsweise von Hepatozyten aufrechtzuerhalten, wobei deren Konzentration auf der intrazellulären Seite der Plasmamembran höher ist [2; 3]. Die asymmetrische Verteilung der Aminophospholipide schützt das Lumen der Gallenkanälchen vor hohen Konzentrationen an Gallensalzen [2]. Ferner gibt es noch Belege für eine Herunterregulation des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) in den Gallengangsepithelien (Cholangiozyten), was ebenfalls zur Beeinflussung der Gallensekretion beitragen könnte [2]. Insgesamt kommt es unter Betrachtung der verschiedenen möglichen Mechanismen bei den Patienten zu einer Überladung der Hepatozyten mit Gallensäure [2].

PFIC2

Bei BSEP handelt es sich um eine ausschließlich in der kanalikulären Membran von Hepatozyten lokalisierte Adenosintriphosphat (ATP)-abhängige Pumpe, welche synthetisierte und recycelte Gallensäuren aus dem Inneren der Hepatozyten nach außen in den Blutkreislauf transportiert. Das für BSEP kodierende Gen ist *ABCB11* [2; 3]. Es stellt den wichtigsten Export-Mechanismus für die primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure dar [2]. Durch die Funktionsstörung des BSEP kommt es zu einer verminderten Gallensalzsekretion, einem verringerten Gallenfluss, einer Akkumulation von Gallensalzen in den Hepatozyten und Cholestase [2; 3]. Die Exkretion von Gallensalzen aus der Leber ist wichtig für die Überlebensfähigkeit der Hepatozyten, da eine intrazelluläre Akkumulation dieser Substanzen zu Apoptose der Hepatozyten und daraus folgend schweren hepatozellulären Schäden bis hin zu Leberfibrose, Leberzirrhose und Leberversagen führen kann. Patienten mit PFIC2 weisen außerdem eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (hepatocellular carcinoma, HCC) auf [2; 12].

PFIC3

Das Protein MDR3 sorgt in den kanalikulären Membranen der Hepatozyten dafür, dass das Phospholipid Phosphatidylcholin aus dem Inneren der Hepatozyten in die Gallenkanälchen abgegeben wird [2; 3]. Durch die Funktionsstörung dieses Proteins basierend auf Mutationen des *ABCB4*-Gens kommt es durch die geringere Konzentration an Phospholipiden zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Phospholipiden zu Gallensalzen bzw. Cholesterin in der Gallenflüssigkeit, deren veränderte Zusammensetzung für die Leber auf Dauer toxisch ist [3]. Die Cholestase entsteht hierbei aufgrund der Toxizität der verändert zusammengesetzten Gallenflüssigkeit: Normalerweise werden die Gallensalze, welche Tensid-ähnliche Wirkungen entfalten, durch die Phospholipide inaktiviert. Geschieht dies nicht, kommt es aufgrund der anhaltenden Exposition gegenüber den hydrophoben Gallensalzen zu Verletzungen des Gallenepithels und damit der Gallenkanälchen [2]. Zusätzlich hängt die Stabilität der in der Gallenflüssigkeit enthaltenen gemischten Mizellen von dem physiologischen Verhältnis zwischen Gallensalzen und Phospholipiden ab, da nur dann die Löslichkeit von Cholesterin gewährleistet ist [2; 5]. Durch das Fehlen der Phospholipide in der Gallenflüssigkeit liegt das Cholesterin somit nicht mehr in gelöster, sondern nur in kristalliner Form vor, so dass es zu einer Obstruktion der kleinen Gallengänge mit anschließender Entwicklung einer Cholangiopathie kommt [2].

PFIC4

Für das Protein TJP2 kodiert das gleichnamige *TJP2*-Gen [14]. Dieses Protein ist an der Organisation epithelialer und endothelialer sogenannter „Tight Junctions“ beteiligt, welche innerhalb der Leber die Galle vom Plasma trennen. Es ist dabei nicht selbst direkt Bestandteil der Tight Junctions, aber eng mit deren Strukturproteinen wie z. B. Claudinen assoziiert [5]. Der genaue Mechanismus für die Entstehung der Cholestase und somit der klinischen Präsentation von PFIC aufgrund der TJP2-Defizienz ist nicht bekannt. Eine Hypothese hierzu nimmt an, dass eine Reduktion von Claudin-1 – einem wichtigen Strukturprotein der Tight Junctions – zu einer Störung der interzellulären Verbindungen und einem Übertritt von Galle über den parazellulären Raum in das Leberparenchym führt. Dort schädigen die Gallensäuren dann direkt die Hepatozyten [15]. Die TJP2-Defizienz ist zwar mit einer Cholestase assoziiert jedoch nicht mit einer Cholangiopathie, was vermuten lässt, dass die Barrierefunktion der Tight Junctions nicht schwerwiegend gestört ist [14]. Eine alternative Hypothese geht davon aus, dass Tight Junction Proteine für die Aufrechterhaltung der Polarität der Hepatozyten verantwortlich sind. Eine verminderte Funktion dieser Proteine führt zu einem geringeren Unterschied zwischen basolateraler/sinusoidaler Plasmamembran und der kanalikulären Membran und somit zu einer geringeren Funktionsfähigkeit der Proteine der kanalikulären Membran, einschließlich BSEP [16].

PFIC5

Bei FXR handelt es sich um einen nukleären Rezeptor, welcher über das *NR1H4*-Gen kodiert wird [5]. Die Gallensäure-Homöostase, d. h. das Gleichgewicht zwischen Produktion und Zirkulation der Gallensäuren, wird maßgeblich über FXR gesteuert [5]. Gallensäuren aktivieren FXR und es ist direkt in die Expression der Proteine BSEP und MDR3 involviert, welche bei Patienten mit PFIC2 bzw. PFIC3 betroffen sind [17]. Es konnte gezeigt werden, dass *NR1H4*-Mutationen mit einer fehlenden Expression von BSEP in den Gallenkanälchen assoziiert sind und auf diesem Wege zu Cholestase führt [5].

PFIC6

Das *Myo5B*-Gen kodiert für das Protein MYO5B. Dieses Protein ist für die Polarisierung der Hepatozyten sowie die örtliche Bindung von BSEP an die kanalikuläre Membran verantwortlich. Bleibt die erforderliche örtliche Bindung von BSEP aus, ist die Sekretion von Gallensäuren gestört und verursacht hepatozelluläre Toxizität [18].

Zusammenfassung

Bei PFIC handelt es sich um eine seltene cholestatische Lebererkrankung des Kindesalters [2; 3]. Die ersten Symptome manifestieren sich oftmals bereits in der neonatalen Periode oder dem ersten Lebensjahr mit schwerem und unkontrollierbarem Juckreiz (Pruritus) als Leitsymptom sowie laborchemisch mit erhöhten Serumgallensäure-Spiegeln [2; 5]. Der Pruritus ist sowohl für die betroffenen Kinder als auch deren Eltern das belastendste, auch als „quälend“ beschriebene Krankheitssymptom von PFIC [4; 10]. Folgen sind neben den äußerlich sichtbaren selbst zugefügten Hautverletzungen u. a. Schlafmangel, Gereiztheit und Aufmerksamkeitsstörungen, welche in Summe zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität führen und eine Belastung für den Patienten und seine Familie bedeutet [4; 7; 10; 11]. Bei einigen Patienten führt der Pruritus bis hin zu suizidalen Gedanken [9]. Weitere aus der Cholestase resultierende Anzeichen und Symptome sind z. B. Gelbsucht, Hepatomegalie, Wachstumsverzögerungen, portale Hypertonie und Zirrhose [7]. Die Krankheitsprogression bei PFIC ist rasch und unbehandelt versterben die Patienten schließlich aufgrund von Leberversagen üblicherweise im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter [2; 5-7]. Basierend auf den zugrundeliegenden genetischen Defekten wird PFIC zum aktuellen Stand in sechs Typen (PFIC1 bis PFIC6) eingeteilt, jedoch ist noch nicht für alle cholestatischen und mit Pruritus assoziierten Erkrankungen deren Mechanismus aufgeklärt, so dass hier zukünftig ggf. noch weitere Typen identifiziert werden könnten [2; 3; 5]. Allen bisher beobachteten Typen gemein ist die zugrundeliegende Cholestase mit den bereits beschriebenen phänotypischen Ausprägungen. Weitere Informationen zur Erkrankung und zum bestehenden medizinischen Bedarf sind in Modul 3A dieses Nutzenbewertungsdossiers dargestellt.

Wirkmechanismus von Odevixibat

Odevixibat ist ein oral verfügbares „small molecule“, das als gezielter pharmakologischer Ansatz zur Behandlung von PFIC entwickelt wurde. Es handelt sich bei Odevixibat um einen wirksamen selektiven Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (ileal bile acid transporter, IBAT), auch als apikaler Natriumgallensäuretransporter (apical sodium bile acid transporter, ASBT) bekannt. Dieser Transporter, der hauptsächlich im distalen Ileum exprimiert wird, ist ein Schlüsselement im enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren, da er den Prozess der Gallensäurerückresorption steuert. Es wird geschätzt, dass mehr als 95 % der Gallensäuren über diesen Mechanismus aus dem distalen Kolon in das hepatobiliäre System rückresorbiert werden [11]. Odevixibat wirkt nach oraler Verabreichung lokal im Darm, wo es reversibel an den IBAT bindet und damit die Wiederaufnahme von Gallensäuren in die Leber verringert. Die nachfolgende Abbildung 2-1 verdeutlicht den Wirkmechanismus von Odevixibat als IBAT-Inhibitor.

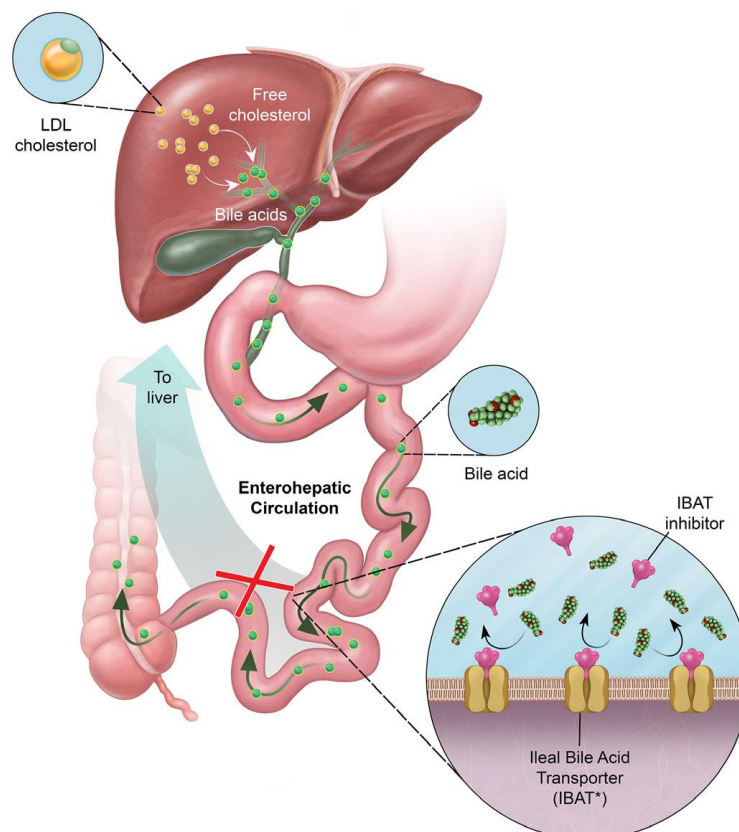


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von IBAT-Inhibitoren [11]

Odevixibat zeigt in den therapeutischen Dosisbereichen eine minimale systemische Exposition. Dies erklärt neben der hochselektiven Bindung an IBAT die in den klinischen Studien beobachtete gute Verträglichkeit von Odevixibat. Eine gute Verträglichkeit ist insbesondere wichtig, da es sich bei Odevixibat um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt. Durch die Hemmung des IBAT mit hoher Selektivität und die daraus resultierende Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren hat Odevixibat bei Patienten mit PFIC durch

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die resultierende Senkung des Serumgallensäure-Spiegels das Potenzial, die Cholestase zu lindern und die Leberfunktion zu verbessern. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Odevixibat bei Patienten mit PFIC die erhöhten Serumgallensäure-Spiegel senkt und den Pruritus lindert. Aufgrund der Assoziation der Serumgallensäuren mit der Pathogenese der Erkrankung hat Odevixibat das Potenzial, die Zeit bis zum Leberversagen und zur Lebertransplantation zu verlängern. Es handelt sich bei Odevixibat um das erste für die Behandlung von PFIC zugelassene Arzneimittel.

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
Bylvay[®] wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Abschnitt 4.4: [...] Zustände, Medikamente oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigen, einschließlich des Transports der Gallensalze in die Gallenkanälchen, können die Wirksamkeit von Odevixibat reduzieren. Aus diesem Grund werden z. B. Patienten mit PFIC2, die ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des	ja	16.07.2021	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Proteins der Gallensalzexportpumpe (BSEP) aufweisen (d. h. Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), nicht auf Odevixibat ansprechen. Zu Odevixibat bei anderen PFIC-Subtypen als 1 und 2 liegen begrenzte bzw. keine klinischen Daten vor. [...] Abschnitt 5.1: [...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bylvay® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer Population von Kindern unter 6 Monaten gewährt [...]			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BSEP: bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe); PFIC(2): progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Typ 2)			

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

Die Informationen in Tabelle 2-3 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Odevixibat entnommen [1].

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
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.

Die administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der SmPC von Odevixibat sowie den Angaben der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) entnommen. Alle weiteren Angaben in diesem Abschnitt basieren auf mittels einer unsystematischen Literaturrecherche identifizierten relevanten Publikationen. Für die Angaben in Abschnitt 2.2 wurde ebenfalls die SmPC von Odevixibat verwendet.

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. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.
2. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., Jacquemin, E., 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*, 4.
3. Alissa, F. T., Jaffe, R., Shneider, B. L., 2008. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46, 241-52.

4. Mehl, A., Bohorquez, H., Serrano, M. S., Galliano, G., Reichman, T. W., 2016. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*, 6, 278-90.
5. Gunaydin, M., Bozkurter, A. T., 2018. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management and treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 10, 95-104.
6. Jacquemin, E. 1999. Progressive familial intrahepatic cholestasis: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14, 594-9.
7. Baker, A., Kerkar, N., Todorova, L., Kamath, B. M. & Houwen, R. H. J. 2019. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 43, 20-36.
8. Bassari, R. & Koea, J. B. 2015. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*, 21, 1404-13.
9. Kremer, A. E., Beuers, U., Oude-Elferink, R. P. & Pusch, T. 2008. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*, 68, 2163-82.
10. Lurz, E. & Bufler, P. 2021. Neonatale Cholestase. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 169, 275-89.
11. Slavetinsky, C. & Sturm, E. 2020. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMJ case reports*, 13.
12. Hori, T., Nguyen, J.H., Uemoto, S., 2010. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 9, 570-8.
13. Henkel, S. A., Squires, J. H., Ayers, M., Ganoza, A., McKiernan, P. & Squires, J. E. 2019. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol*, 11, 450-63.
14. Bull, L. N. & Thompson, R. J. 2018. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics in liver disease*, 22, 657-69.
15. Sticova, E., Jirsa, M. & Pawłowska, J. 2018. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2313675-.
16. Son, S., Kojima, T., Decaens, C., Yamaguchi, H., Ito, T., Imamura, M., Murata, M., Tanaka, S., Chiba, H., Hirata, K. & Sawada, N. 2009. Knockdown of tight junction protein claudin-2 prevents bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Histochemistry and cell biology*, 131, 411-24.
17. Gomez-Ospina, N., Potter, C. J., Xiao, R., Manickam, K., Kim, M. S., Kim, K. H., Shneider, B. L., Picarsic, J. L., Jacobson, T. A., Zhang, J., He, W., Liu, P., Knisely, A. S., Finegold, M. J., Muzny, D. M., Boerwinkle, E., Lupski, J. R., Plon, S. E., Gibbs, R. A., Eng, C. M., Yang, Y., Washington, G. C., Porteus, M. H., Berquist, W. E., Kambham, N., Singh, R. J., Xia, F., Enns, G. M. & Moore, D. D. 2016. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature communications*, 7, 10713.
18. Gonzales, E., Taylor, S. A., Davit-Spraul, A., Thébaut, A., Thomassin, N., Guettier, C., Whittington, P. F. & Jacquemin, E. 2017. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65, 164-73.