

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Seladelpar (Seladelpar Gilead®)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.03.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mechanismus und Effekte der PPAR-Aktivierung in der Leber .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALP	Alkalische Phosphatase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP7A1	Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
IL	Interleukin
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RXR	Retinolsäure-Rezeptor (Retinoid-x-Rezeptor)
SEL	Seladelpar
SGB	Sozialgesetzbuch
UDCA	Ursodeoxycholsäure (Ursodeoxycholic Acid)

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Seladelpar
<b>Handelsname:</b>	Seladelpar Gilead®
<b>ATC-Code:</b>	A05AX07
ATC=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
19624447	EU/1/24/1898/001	SEL 10 mg	Flasche mit 30 Hartkapseln
PZN=Pharmazentralnummer, SEL=Seladelpar			

### 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.*

Das zu bewertende Arzneimittel Seladelpar Gilead® enthält den Wirkstoff Seladelpar (SEL).

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

Die PBC ist eine autoimmun-vermittelte, chronisch entzündliche Lebererkrankung. Gekennzeichnet durch entzündliche Veränderungen der kleinen und mittleren intrahepatischen Gallengänge, kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu deren Zerstörung und dem Stau von Gallenflüssigkeit in der Leber (Cholestase). Die Anreicherung der in der Gallenflüssigkeit transportierten Substanzen in der Leber und auch im Blut führt zu Pruritus, Müdigkeit und Beeinträchtigungen des Stoffwechsels. Die Entzündung kann auf das gesamte Lebergewebe übergreifen und in der Folge zu einer fortschreitenden Leberfibrose und schließlich zur Leberzirrhose und deren Komplikationen wie portale Hypertension und hepatozelluläres Karzinom oder auch Leberversagen führen [1-4].

Die von Hepatozyten und Cholangiozyten (Epithelzellen der Gallengänge) gebildete Gallenflüssigkeit dient vorrangig dazu, fettlösliche Stoffe aus dem Darm durch Emulgation zu resorbieren (Fettverdauung) und Abbauprodukte und Toxine auszuschleiden. Die festen Bestandteile der Gallenflüssigkeit setzen sich zu einem Großteil aus den Salzen der Gallensäuren und Elektrolyten zusammen. Des Weiteren enthält sie Phosphatidylcholin (vor allem Lecithin), Proteine, Cholesterin und den primären Gallenfarbstoff Bilirubin, der hauptsächlich durch den Abbau von Hämoglobin entsteht. Ebenfalls über die Galle werden Enzyme wie die alkalische Phosphatase (ALP) und die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ausgeschieden. Die Synthese der Gallensäuren ist eng mit dem Cholesterin-Haushalt des Körpers verknüpft, so stellt die biliäre Ausscheidung des Cholesterins und die Verstoffwechslung zu Gallensäuren dessen Haupteliminationsweg dar. Inzwischen wird auch davon ausgegangen, dass Gallensäuren als Liganden von Transkriptionsfaktoren und somit als wichtige Regulatoren der Genexpression dienen [5]. Des Weiteren wirken sie als Signalmoleküle, die am Glukose-Lipid-Stoffwechsel beteiligt sind [6]. Die primären Gallensäuren (fast ausschließlich Cholsäure und Chenodesoxycholsäure) werden durch das syntheseslimitierende Enzym Cholesterin 7 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP7A1) in den Hepatozyten durch

Addition von OH-Gruppen und Verkürzung der Seitenkette aus Cholesterol gebildet und durch die Konjugation mit Glyzin oder Taurin wasserlöslich gemacht (Gallensalze: Glykocholat, Taurocholat).

Bei der PBC kommt es zu einer chronischen Inflammation und zum Absterben der kleinen intrahepatischen Gallengänge, was zur Fibrose und letztlich zur Zirrhose führen kann. Dieser Prozess wird durch komplexe Interaktionen verschiedener Zelltypen in der Leber gesteuert. Kupffer-Zellen und hepatische Sternzellen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der PBC. Über ihre bidirektionale Interaktion tragen Kupffer-Zellen, die Zytokine wie Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 und Interleukin (IL)-6 sezernieren, zur Aktivierung hepatischer Sternzellen bei, was die Fibrosierung der Leber vorantreibt. Gleichzeitig verstärken aktivierte hepatische Sternzellen die Entzündung, indem sie proinflammatorische Phänotypen in Kupffer-Zellen induzieren. Signale der Cholangiozyten verschärfen diesen fibroinflammatorischen Kreislauf zusätzlich [7-9].

Die genaue Ursache der PBC ist nach wie vor unbekannt, man geht jedoch davon aus, dass es sich um eine Kombination aus genetischen Risikofaktoren und umweltbedingten Auslösern handelt [1, 2]; dabei scheinen Raucher und Patienten mit häufigen Harnwegsinfektionen ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung zu haben [6]. Pathogenetisch sind Autoimmunreaktionen wahrscheinlich von zentraler Bedeutung [3].

Therapeutische Ansätze zur Behandlung der PBC zielen darauf ab, die Gallensäuretoxizität zu reduzieren, Entzündungen zu unterdrücken und die Fibrose zu begrenzen, um die Leberfunktion zu erhalten.

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) sind nukleäre Rezeptoren, die eine Schlüsselrolle bei der Regulierung der Gentranskription spielen und entsprechend an Stoffwechselwegen, Entzündungsprozessen und Karzinogenese beteiligt sind. Dies macht sie zu wichtigen molekularen Zielen bei cholestatischen Lebererkrankungen wie der PBC. Es sind drei Isotypen dieses Rezeptors bekannt: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  und PPAR- $\delta$ , die sich hinsichtlich Genexpression, Zielgenen, der Regulierung von Stoffwechselwegen und biologischen Funktionen unterscheiden, sich aber auch überschneiden [4, 10].

PPAR- $\delta$  sind breit exprimierte, Fettsäure-aktivierte Transkriptionsfaktoren, die am Fettsäurestoffwechsel und an Entzündungsprozessen in Leber, Muskel-, Fett- und Darmgeweben beteiligt sind. Im Gegensatz zu PPAR- $\alpha$ , dessen Expression in der Leber hauptsächlich auf Hepatozyten beschränkt ist, zeichnet sich PPAR- $\delta$  durch seine breite Aktivität in Hepatozyten, Cholangiozyten, Kupffer-Zellen und hepatischen Sternzellen aus. Seine Aktivierung in diesen Zellen hat Auswirkungen auf das Fortschreiten der PBC [10, 11].

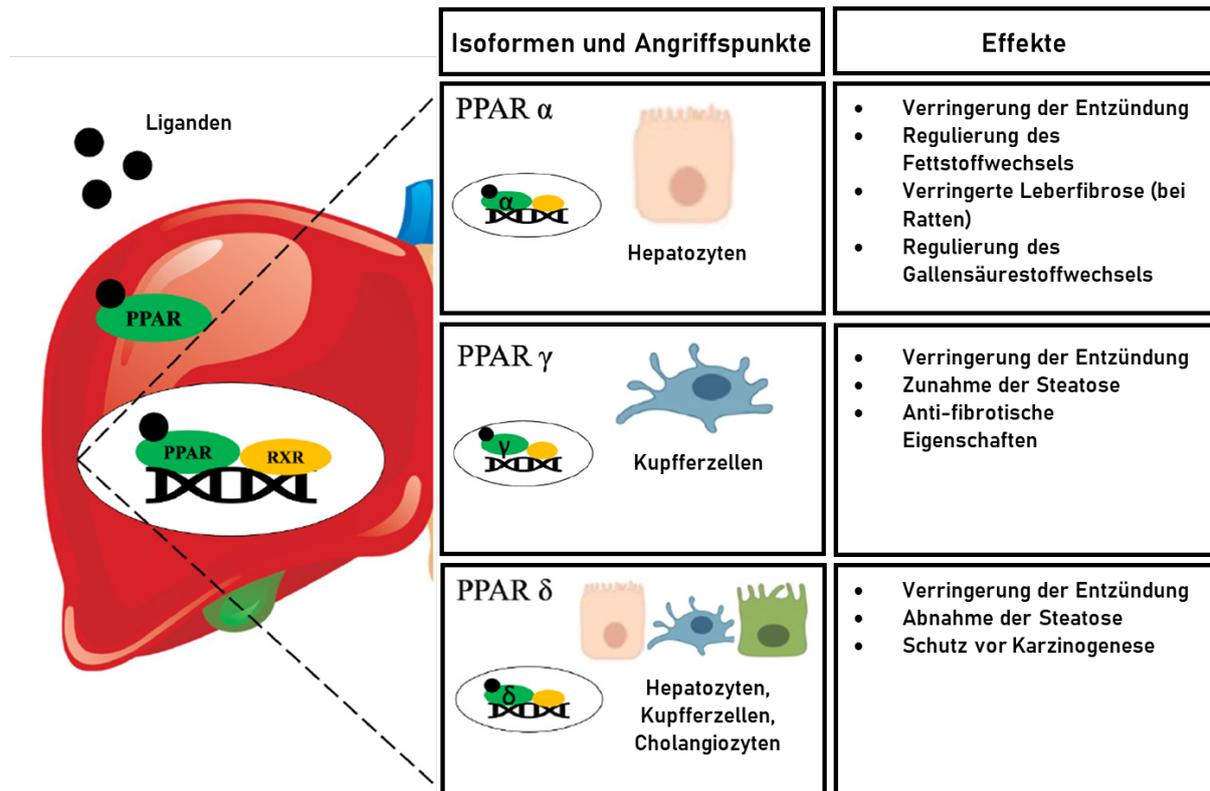


Abbildung 1: Mechanismus und Effekte der PPAR-Aktivierung in der Leber

Quelle: Modifiziert nach [4]

PPAR=Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor, RXR=Retinolsäurerezeptor

SEL ist ein potenter und selektiver PPAR- $\delta$ -Agonist und hat anti-inflammatorische, anti-cholestatische und anti-fibrotische Eigenschaften [4, 12, 13].

Die anti-cholestatische Wirkung von SEL beruht auf mehreren Mechanismen. SEL greift direkt in die Gallensäuresynthese ein, indem es CYP7A1 über den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 herunterreguliert. So wird die Gallensäureproduktion gehemmt und deren Toxizität und Wiederaufnahme in die Hepatozyten vermindert [10, 12, 13]. Dieser Mechanismus führt zusammen mit der durch SEL induzierten Regulierung der Cholesterol-Biosynthese und der Aufnahme von Cholesterol aus der Nahrung zu einer Verbesserung des Gallenflusses, einer Reduktion toxischer Gallenbestandteile und einer Verringerung des hepatischen Gallensäurepools [10, 12]. Zudem bewirkt SEL einen nachhaltigen Rückgang der biochemischen Cholestase-Parameter ALP, GGT und Gesamt-Bilirubin [10]. Durch Senkung dieser Parameter kann die Progression der PBC verlangsamt, respektive verhindert und somit der Verlauf der Erkrankung anhaltend positiv beeinflusst werden.

PPAR- $\delta$ -Agonisten wie SEL zeigen auch eine modulierende Wirkung auf inflammatorische und fibrotische Prozesse. Durch die Regulierung von Kupfer-Zellen wird die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) reduziert. Gleichzeitig wird die Synthese von Kollagen und anderen extrazellulären Matrixproteinen gehemmt, was zu einer Verminderung von Fibroseprozessen beiträgt [14-16]. Diese kombinierte anti-inflammatorische und anti-fibrotische Wirkung stützt die Anwendung von SEL insbesondere

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

bei Erkrankungen wie der PBC. Darüber reduziert SEL Pruritus bei Patienten mit PBC, was neben der Reduktion von Cholestase-Parametern auch auf eine Verringerung der Serumspiegel von IL-31 – einem mit Pruritus assoziierten Zytokin – zurückzuführen sein könnte [17].

SEL wirkt auf verschiedene pathophysiologische Prozesse der PBC, darunter Cholestase, Entzündung und Leberschädigung. Obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nicht vollständig verstanden sind, belegen die nachgewiesenen Verbesserungen der Leberbiochemie sowie der klinischen Symptome, insbesondere des Pruritus, dass SEL eine vielversprechende therapeutische Option darstellt – speziell für PBC-Patienten, die nicht ausreichend auf die Standardtherapie mit UDCA ansprechen oder diese nicht vertragen.

## 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 <sup>a</sup>
Seladelpar Gilead wird angewendet für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.	Ja	20. Februar 2025	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 wurden der Fachinformation von SEL entnommen [18].

### 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.

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus von SEL wurden anhand der Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

### 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] Horwich BH, Han H. Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis: A Patient-Friendly Summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2021 Nov;18(5):255-9.
- [2] 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 Jul;67(1):145-72.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V“, Anlage 2 Nr. 6. Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit biliärer Zirrhose. 17. September 2009.
- [4] Colapietro F, Gershwin ME, Lleo A. PPAR agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: Old and new tales. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100188.
- [5] Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev*. 2021 Apr 1;101(2):683-731.
- [6] Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021 Jan;27(1):1-21.
- [7] Tacke F, Trautwein C. Auf dem Weg zur Zirrhose. Pathophysiologie und Diagnostik der Leberfibrose. 2011. URL: [https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/04\\_weg\\_zur\\_zirrhose.shtml](https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-1/04_weg_zur_zirrhose.shtml) (aufgerufen am: 09.12.2024).
- [8] Geng Y, Wang J, Serna-Salas SA, Villanueva AH, Buist-Homan M, Arrese M, et al. Hepatic stellate cells induce an inflammatory phenotype in Kupffer cells via the release of extracellular vesicles. *J Cell Physiol*. 2023 Oct;238(10):2293-303.
- [9] Fu HY, Bao WM, Yang CX, Lai WJ, Xu JM, Yu HY, et al. Kupffer Cells Regulate Natural Killer Cells Via the NK group 2, Member D (NKG2D)/Retinoic Acid Early Inducible-1 (RAE-1) Interaction and Cytokines in a Primary Biliary Cholangitis Mouse Model. *Med Sci Monit*. 2020 Jun 29;26:e923726.
- [10] Jones D, Boudes PF, Swain MG, Bowlus CL, Galambos MR, Bacon BR, et al. Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR-delta 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;2(10):716-26.
- [11] Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, Hirschfield GM, Jones DEJ, Dorffel Y, et al. A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):353-64.
- [12] Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int*. 2022 Jan;42(1):112-23.
- [13] Kouno T, Liu X, Zhao H, Kisseleva T, Cable EE, Schnabl B. Selective PPARdelta agonist seladelpar suppresses bile acid synthesis by reducing hepatocyte CYP7A1 via the fibroblast growth factor 21 signaling pathway. *J Biol Chem*. 2022 Jul;298(7):102056.
- [14] Haczeyni F, Wang H, Barn V, Mridha AR, Yeh MM, Haigh WG, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor-delta agonist seladelpar reverses

- nonalcoholic steatohepatitis pathology by abrogating lipotoxicity in diabetic obese mice. *Hepato Commun.* 2017 Sep;1(7):663-74.
- [15] Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 17;21(6).
- [16] Choi YJ, Johnson JD, Lee JJ, Song J, Matthews M, Hellerstein MK, et al. Seladelpar combined with complementary therapies improves fibrosis, inflammation, and liver injury in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2024 Feb 1;326(2):G120-G32.
- [17] Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield GM, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, et al. Seladelpar treatment reduces IL-31 and pruritus in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2024 Jul 1;80(1):27-37.
- [18] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Seladelpar Gilead 10 mg Hartkapsel. Stand der Information: Februar 2025.