

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase)

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Odevixibat wie folgt ergänzt:**

## **Odevixibat**

Beschluss vom: 3. März 2022  
In Kraft getreten am: 3. März 2022  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):**

Bylvay wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Odevixibat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Odevixibat:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Juckreiz (Albireo ObsRO)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PEDFIC1: multizentrische, doppelblinde RCT Odevixibat vs. Placebo (24 Wochen)

### Mortalität

Endpunkt	Odevixibat (40 µg/kg/Tag)		Odevixibat (120 µg/kg/Tag)		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	23	0 (0)	19	0 (0)	20	0 (0)

### Morbidität

Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo
	N <sup>a)</sup>	MW (SD)	LS Mean (SE)	N <sup>a)</sup>	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>b)</sup>	Differenz LS Mean [95%-KI] <sup>b)</sup>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2021) sofern nicht anders indiziert.

							p-Wert (einseitig)
<b>Anteil positiver Pruritus-Bewertungen<sup>c)</sup> mittels Patiententagebuch (Albireo ObsRO)</b> (Morgendliche und abendliche Werte – gerundete Baseline-Werte)							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	58,3 (29,8)	58,3 (8,6)	20	28,7 (23,3)	30,1 (9,1)	28,2 [9,8; 46,6] 0,0016 <sup>d)</sup>
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	47,7 (35,4)	51,8 (9,5)				21,7 [1,9; 41,5] 0,0163 <sup>d)</sup>
<b>Anteil positiver Pruritus-Bewertungen<sup>c)</sup> mittels Patiententagebuch (Albireo ObsRO)</b> (Morgendliche und abendliche Werte – nicht-gerundete Baseline-Werte)							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	51,0 (32,1)	53,1 (8,9)	20	19,0 (21,2)	22,0 (9,4)	31,2 [12,1; 50,3] 0,0009
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	37,6 (36,7)	42,8 (9,8)				20,8 [0,4; 41,2] 0,0230

Endpunkt	Odevixibat		Placebo		Odevixibat vs. Placebo
	N <sup>a)</sup>	n (%)	N <sup>a)</sup>	n (%)	RR [95%-KI] <sup>e)</sup> p-Wert (einseitig)
<b>Personen mit ≥ 50 % positiver Pruritus-Bewertung<sup>c)</sup> mittels Patiententagebuch (Albireo ObsRO)</b>					
Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	17 (73,9)	20	4 (20,0)	3,9 [1,6; 9,6] 0,0018
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	9 (47,4)			2,4 [0,8; 6,8] 0,0537

Endpunkt	Odevixibat		Placebo		Odevixibat vs. Placebo
	N <sup>a)</sup>	n (%)	N <sup>a)</sup>	n (%)	RR [95%-KI] <sup>e)</sup> p-Wert (einseitig)
<b>Serumgallensäurekonzentration (sBA) (ergänzend dargestellt)</b>					
- Personen mit 70 % Verringerung oder sBA < 70 µmol/l					
Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n.b. 0,0003 <sup>d)</sup>
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n.b. 0,0174 <sup>d)</sup>
- Personen mit 70 % Verringerung im sBA					
Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n.b. 0,0003

Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n.b. 0,0174
- Personen mit sBA < 70 µmol/l					
Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n.b. 0,0003
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n.b. 0,0174

Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo
	N <sup>f)</sup>	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS Mean (SE) <sup>g)</sup>	N <sup>f)</sup>	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS Mean (SE) <sup>g)</sup>	Differenz LS Mean [95%-KI] p-Wert (einseitig) <sup>g)</sup>
<b>Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Woche 22 – 24 (ergänzend dargestellt)</b>							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	18	254,5 (114,4)	-122,3 (34,7)	15	247,5 (100,3)	22,6 (37,4)	-144,8 [-228,2; -61,5] 0,0005
Dosierung 120 µg/kg/Tag	16	249,2 (150,2)	-72,7 (37,1)				-95,3 [-182,8; -7,7] 0,0168

Endpunkt	Odevixibat (40 µg/kg/Tag)		Odevixibat (120 µg/kg/Tag)		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gallendiversion	23	0 (0)	19	0 (0)	20	0 (0)
Lebertransplantation	23	0 (0)	19	0 (0)	20	0 (0)

Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo
	N <sup>f)</sup>	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS Mean (SE) <sup>g)</sup>	N <sup>f)</sup>	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS Mean (SE) <sup>g)</sup>	Differenz LS Mean [95%-KI] p-Wert (einseitig) <sup>g)</sup>

Größe (z-Wert) <sup>h)</sup>							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	17	-1,45 (1,29)	0,10 (0,13)	12	-2,26 (1,52)	-0,22 (0,14)	0,32 [0,00; 0,65] 0,0255
Dosierung 120 µg/kg/Tag	15	-2,09 (1,62)	-0,07 (0,14)				0,15 [-0,18; 0,48] 0,1804
Gewicht (z-Wert) <sup>h)</sup>							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	18	-0,74 (1,283)	0,26 (0,11)	12	-1,52 (1,426)	-0,02 (0,12)	0,28 [-0,01; 0,57] 0,0277
Dosierung 120 µg/kg/Tag	15	-1,19 (1,503)	0,05 (0,11)				0,08 [-0,22; 0,37] 0,3037
BMI (z-Wert) <sup>h)</sup>							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	17	0,41 (0,913)	0,26 (0,15)	12	0,10 (1,377)	0,13 (0,17)	0,13 [-0,27; 0,54] 0,2590
Dosierung 120 µg/kg/Tag	15	0,28 (1,192)	0,11 (0,16)				-0,02 [-0,44; 0,39] 0,5440

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
PedsQL <sup>i)</sup>	<i>Keine verwertbaren Daten.</i>

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Odevixibat (40 µg/kg/Tag)		Odevixibat (120 µg/kg/Tag)		Placebo		Odevixibat (40 µg/kg) vs. Placebo	Odevixibat (120 µg/kg) vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignissen (%)	RR [95%-KI] <sup>j)</sup>	RR [95%-KI] <sup>j)</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	23	19 (82,6)	19	16 (84,2)	20	17 (85,0)	-	-
Schwere UE	23	1 (4,3)	19	2 (10,5)	20	2 (10,0)	0,43 [0,04; 4,44]	1,05 [0,16; 6,74]

Schwerwiegen de UE	23	0 (0)	19	3 (15,8)	20	5 (25,0)	-	0,63 [0,18; 2,29]
Therapie- abbrüche aufgrund UE	23	0 (0)	19	1 (5,3)	20	0 (0)	-	-
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse</b>								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23	11 (47,8)	19	11 (57,9)	20	12 (60,0)	0,80 [0,46; 1,39]	0,96 [0,57; 1,63]
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakt	23	14 (60,9)	19	8 (42,1)	20	6 (30,0)	2,03 [0,96; 4,28]	1,40 [0,60; 3,29]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	23	9 (39,1)	19	5 (26,3)	20	5 (25,0)	1,57 [0,63; 3,91]	1,05 [0,36; 3,07]
Unter- suchungen	23	7 (30,4)	19	8 (42,1)	20	4 (20,0)	1,52 [0,52; 4,45]	2,11 [0,76; 5,86]
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Medias- tinums	23	3 (13,0)	19	4 (21,1)	20	4 (20,0)	0,65 [0,17; 2,57]	1,05 [0,31; 3,62]
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	23	3 (13,0)	19	2 (10,5)	20	6 (30,0)	0,43 [0,13; 1,52]	0,35 [0,08; 1,53]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio- nen	23	2 (8,7)	19	0 (0)	20	5 (25,0)	0,35 [0,08; 1,60]	-
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	23	0 (0)	19	3 (15,8)	20	3 (15,0)	-	1,05 [0,24; 4,59]
Psychiatrische Erkrankungen	23	0 (0)	19	1 (5,3)	20	3 (15,0)	-	0,35 [0,04; 3,09]
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	-	2,11 [0,21; 21,36]

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	-	2,11 [0,21; 21,36]
Erkrankungen des Nervensystems	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	-	2,11 [0,21; 21,36]

a) Alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach vorzeitigem Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Beurteilungen gewertet. Weitere methodische Ausführungen sind der Dossierbewertung des G-BA zu entnehmen.

b) ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten.

c) Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert  $\leq 1$  oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.

d) Für den primären Endpunkt liegt zusätzlich ein adjustierter einseitiger p-Wert vor. Weitere methodische Ausführungen sind der Dossierbewertung des G-BA zu entnehmen.

e) Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) berichtet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren unter Berücksichtigung der Pooling-Strategie. Der p-Wert wird aus dem 95%-KI berechnet.

f) Anzahl entspricht denjenigen Personen, die in die Analyse der Veränderung zu Woche 24 eingingen.

g) Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Parameter zu Baseline als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvisite, Behandlung x Visite-Interaktion, Behandlung x Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung der beobachteten Daten.

h) Bestimmung der Wachstumsdefizite unter Verwendung einer standardisierten Wachstumskurve (z-Werte und SD des 50. Perzentils). Berechnung mittels Software oder Methoden von der CDC-Website für Testpersonen im Alter von  $\geq 2$  Jahren und von der WHO-Website für Testpersonen im Alter von  $< 2$  Jahren.

i) Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet, da die Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtpopulation nicht erfüllt wurden ( $< 70\%$ ) bzw. nicht exakt bestimmt werden konnten.

j) Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

ca. 40 - 110 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bylvay (Wirkstoff: Odevixibat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Odevixibat darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit primärer familiärer intrahepatischer Cholestase erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Odevixibat	52 750,17 – 1 878 624,34 € <sup>2</sup>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2027 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

---

<sup>2</sup> Die Spanne von Odevixibat ergibt sich auf Grundlage unterschiedlicher Dosierungen sowie in Abhängigkeit des Körpergewichts (40 µg/kg bzw. 120 µg/kg)