

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)

Elafibranor (primär biliäre Cholangitis)

Vom 3. April 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. April 2025 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 3. April 2025 (BAnz AT 22.04.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Elafibranor

Beschluss vom: 3. April 2025

In Kraft getreten am: 3. April 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. September 2024):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. April 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Elafibranor 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 G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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.

Erwachsene mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Elafibranor:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteile im Endpunkt 5-D Itch (Domäne „Schweregrad“ und „Richtung“).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im Endpunkt PBC-40 Domäne „Juckreiz“.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ELATIVE: RCT der Phase III, Elafibranor versus Placebo, 52- bis 104-wöchige doppelblinde Behandlungsphase

Mortalität

Endpunkt	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53	Elafibranor vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI] p-Wert</i>
Gesamt mortalität^{a)}			
Todesfälle	2 (1,9)	0 (0)	2,48 [0,12; 50,7] 0,32

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 14. März 2025, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53	Elafibranor vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI] p-Wert</i>
Biochemisches Ansprechen^{b)} (ergänzend dargestellt)			
ALP < 1,67 × ULN und TB ≤ ULN und ALP-Senkung ≥ 15 %	55 (50,9)	2 (3,8)	13,5 [3,4; 53,2] <0,0001
Klinische Ereignisse^{c)}			
unkontrollierte behandlungsbedürftige Aszites	1 (1,6)	0 (0)	-
Juckreiz			
PBC Worst Itch NRS ^{d)} (Verbesserung um ≥ 15 %)	23 (21,3)	8 (15,1)	1,43 [0,74; 2,78] 0,28
5-D Itch Gesamtscore ^{e)} (Verbesserung um ≥ 15 %)	37 (34,3)	12 (22,6)	1,53 [0,88; 2,64] 0,10
- 5-D Itch Dauer (Verbesserung um ≥ 15%)	21 (19,4)	5 (9,43)	2,09 [0,87; 5,02] 0,08
- 5-D Itch Schweregrad (Verbesserung um ≥ 15 %)	38 (35,2)	8 (15,1)	2,36 [1,23; 4,52] 0,003
- 5-D Itch Richtung (Verbesserung um ≥ 15 %)	41 (38,0)	11 (20,8)	1,84 [1,04; 3,25] 0,02
- 5-D Itch Verteilung (Verbesserung um ≥ 15 %)	32 (29,6)	14 (26,4)	1,13 [0,68; 1,89] 0,64
- 5-D Itch Behinderung (Verbesserung um ≥ 15 %)	37 (34,3)	16 (30,2)	1,14 [0,70; 1,87] 0,57
Gesundheitszustand			
EQ-5D-5L VAS ^{f)} (Verbesserung um ≥ 15 %)	18 (16,7)	7 (13,2)	1,28 [0,59; 2,76] 0,53
Tagesschläfrigkeit			
Epworth Sleepiness Scale (ESS) ^{g)} (Verbesserung um ≥ 15 %)	14 (13,0)	7 (13,2)	0,99 [0,43; 2,28] 0,97
Fatigue			
PROMIS Fatigue Short Form 7a ^{h)} (Verbesserung um ≥ 15 %)	21 (19,4)	7 (13,2)	1,47 [0,67; 3,25] 0,33

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53	Elafibranor vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI] p-Wert</i>
Domänen Fragebogen PBC-40¹⁾			
- <i>Juckreiz (Verbesserung um $\geq 15\%$)</i>	40 (37,0)	9 (17,0)	2,19 [1,16; 4,15] 0,008
- <i>Generelle Symptome (Verbesserung um $\geq 15\%$)</i>	8 (7,40)	7 (13,2)	0,56 [0,21; 1,49] 0,24
- <i>Fatigue (Verbesserung um $\geq 15\%$)</i>	23 (21,3)	5 (9,43)	2,27 [0,92; 5,61] 0,06
- <i>Kognitive Funktion (Verbesserung um $\geq 15\%$)</i>	22 (20,4)	11 (20,8)	0,98 [0,51; 1,88] 0,96
- <i>Emotionale Funktion (Verbesserung um $\geq 15\%$)</i>	27 (25,0)	14 (26,4)	0,95 [0,55; 1,66] 0,86
- <i>Soziale Funktion (Verbesserung um $\geq 15\%$)</i>	21 (19,4)	8 (15,1)	1,29 [0,61; 2,72] 0,50

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Elafibranor N = 108	Placebo N = 53	Elafibranor vs. Placebo
	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI] p-Wert</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	104 (96,3)	48 (90,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11 (10,2)	7 (13,2)	0,77 [0,32; 1,88] 0,57
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	11 (10,2)	6 (11,3)	0,90 [0,35; 2,30] 0,83
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	11 (10,2)	5 (9,4)	1,08 [0,40; 2,95] 0,88
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)			
- keine signifikanten Unterschiede			
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)			
- keine signifikanten Unterschiede			

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)	
-	keine signifikanten Unterschiede
a.	Erhoben bis zum Ende der gesamten DB-Phase (bis zu Woche 104).
b.	Primärer Endpunkt. Kombiniertes Endpunkt, definiert als $ALP < 1,67 \times ULN$ und $TB \leq ULN$ und ALP -Senkung $\geq 15\%$.
c.	Es werden nur die als patientenrelevant angesehen Einzelkomponenten berücksichtigt: „Lebertransplantation“, „Unkontrollierte Aszites“, „Hospitalisierung (aufgrund neuer oder wiederkehrender Varizenblutung, hepatischer Enzephalopathie oder spontaner bakterieller Peritonitis)“ und „Todesfälle“, wobei „Todesfälle“ über Mortalität dargestellt werden. Es werden nur Ergebnisse dargestellt, sofern in einem Behandlungsarm ein Ereignis aufgetreten ist.
d.	Teilnehmende beurteilen täglich die Intensität des schlimmsten Juckreizes auf einer 11-stufigen Skala („0: kein Juckreiz“ bis „10: schlimmster Juckreiz vorstellbar“).
e.	Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Wert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
f.	Gesamtscore: „0“ (= schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand) bis „100“ (= besten vorstellbaren Gesundheitszustand).
g.	Gesamtscore: 0–24 Punkte. Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar.
h.	Gesamtscore als Rohwert: 7–35 Punkte. Niedrigere Werte stellen eine geringe, höhere Werte eine höhere Belastung dar. Der Rohwert wird in einen T-Score umgerechnet. Der T-Score skaliert den Rohwert in einen standardisierten Wert mit einem MW von 50 und einer SD von 10.
i.	Je nach Anzahl der Items in den einzelnen Domänen ergeben sich unterschiedliche Wertebereiche für die Scores der Domänen, die von 3 bis 55 Punkten reichen. Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verschlechterung wider, während niedrigere Punktzahlen eine Verbesserung bedeuten.
Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT = Preferred Term; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus	

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

Erwachsene mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Ursodeoxycholsäure (UDCA)

circa 6 000 – 13 000 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 Iqirvo (Wirkstoff: Elafibranor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elafibranor	67 710,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit primär biliärer Cholangitis (PBC) und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf Ursodeoxycholsäure (UDCA)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. April 2025 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2030 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken