



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Obeticholsäure**

Vom 6. Juli 2017

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>4</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obeticholsäure (Ocaliva®) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
2.1.3	Befristung.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten .....	8
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten.....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Beschluss .....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>19</b>
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>25</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	25
2.	Bewertungsentscheidung .....	25
2.1	Nutzenbewertung.....	25
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	25
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	25
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.1.4	Therapiekosten .....	25

<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>26</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Intercept Pharma Deutschland GmbH .....	33
5.2	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	73
5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) .....	77
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) .....	87
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>102</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	102

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Obeticholsäure ist der 15. Januar 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 9. Januar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Obeticholsäure zur Behandlung der primären biliären Cholangitis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 18. April 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Obeticholsäure nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obeticholsäure (Ocaliva®) gemäß Fachinformation**

OCALIVA wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

(UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht quantifizierbar

#### Begründung

Die Ergebnisse, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, stammen aus der 3-armigen randomisierten, multizentrischen, kontrollierten POISE-Studie. In der doppelblinden Studienphase wurden zwei Dosierungsschemata (10 mg; Titration von 5 mg auf 10 mg) von OCA jeweils zusätzlich zur Basistherapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA), gegenüber Placebo verglichen (Arm 1: 5 bis max. 10 mg, Arm 2: durchgängig 10 mg). Bei UDCA Unverträglichkeit erfolgte der Vergleich der OCA Monotherapie mit Placebo. Da die Patientenzahl in der Monotherapie (N =10) sehr gering war, werden die entsprechenden Ergebnisse aufgrund der Aussageunsicherheit im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. An die 12-monatige doppelblinde, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase (DB) schloss sich eine bis zu 5 Jahre dauernde Langzeitbeobachtungsstudie (LTSE) an. Aus der doppelblinden Phase konnte nur der zulassungsentsprechende Titrations-Arm mit einem Beginn der OCA Therapie mit 5 mg und einer, nicht durch Nebenwirkungen limitierten, schrittweisen Dosiserhöhung bis zur Ziel-Dosierung von 10 mg (N=70) und der Placebo-Arm (N=73) herangezogen werden. Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nicht-vergleichende einarmige Studie. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse aus dieser Studienphase keine verlässlichen Aussagen zu. Zusammenfassend ist für die 12-monatige Doppelblindphase das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; für die LTSE-Phase ist das Verzerrungspotenzial hoch, da es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend nur die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase für die Bewertung herangezogen.

#### Mortalität

In der Studie trat nur ein Todesfall in der OCA Gruppe auf. Dieses Ergebnis lässt sich aufgrund der minimalen Fallzahl nicht als Evidenz für Nutzen oder Schaden von OCA heranziehen.

Für eine valide Aussage hinreichende Ergebnisse zur Mortalität sind aufgrund des langen Krankheitsverlaufs der primären biliären Cholangitis (PBC) erst nach einem langen Beobachtungszeitraum zu erwarten.

Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen zur Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

#### Morbidität

Der primäre Endpunkt der POISE-Studie, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, ist aus drei Einzelkomponenten zusammengesetzt: Anteil von Patienten mit jeweils alkalischer Phosphatase (ALP) < 1,67 x der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Die Laborparameter wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.

Auf Basis der wenigen vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, konnten ausschließlich die Ergebnisse zum Pruritus zur Analyse der Wirksamkeit von OCA herangezogen werden.

Die Ergebnisse der 12-monatigen doppelblinden Phase zeigen, dass für das Symptom Pruritus bei Erwachsenen mit PBC, entweder erhoben mittels des 5-D-Pruritus Fragebogens oder der visuellen Analogskala (VAS) Pruritus sowohl bezogen auf den Gesamtscore als auch auf die einzelnen Domänen des 5-D-Fragebogens keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Behandlungsarmen zu beobachten waren. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist darüber hinaus aufgrund einer fehlenden „minimal important Difference“ (MID) für einen Gruppenunterschied unklar. Die im Dossier vorgelegte Validierungsstudie<sup>2</sup> umfasst ein zu heterogenes Patientenkollektiv für eine Übertragbarkeit auf die Zielpopulation.

Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen zur Morbidität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

### Lebensqualität

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde der PBC-40-Fragebogen mit den Domänen Generelle Symptome, Jucken, Fatigue, kognitive Funktionen, soziale Domäne und emotionale Domäne verwendet. Es handelt sich um ein weitestgehend validiertes und krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PBC.

Während der 12-monatigen DB-Phase zeigte sich für den PBC-40-Fragebogen nach Monat 6 und Monat 12 in keiner der Domänen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe.

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität ist aufgrund der vorliegenden Daten schwierig. Anhand der Ergebnisse kann lediglich geschlossen werden, dass die Lebensqualität in den einzelnen Domänen zu Baseline eher mit niedrigen Punktwerten angegeben wurde. Dies spricht für eine weniger eingeschränkte Lebensqualität, die sich über den 12-monatigen Behandlungszeitraum nur marginal verändert. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist allerdings aufgrund einer fehlenden MID für einen Gruppenunterschied unklar.

Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen zur Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

### Nebenwirkungen

Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis (UE) in der OCA-Titrationsgruppe war Pruritus. Es trat statistisch signifikant häufiger in der OCA-Gruppe auf.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, umfassten in der OCA-Titrationsgruppe 5 Patienten (7 %), wovon bei einem Patienten ein Abbruch aufgrund von Pruritus erfolgte. Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. In der Placebogruppe brachen 2 Patienten (3 %) die 12-monatige doppelblinde Phase ab, jedoch nicht aufgrund von Pruritus. Da das UE Pruritus häufig auch als Symptom der Erkrankung auftritt oder als Komorbidität bekannt ist, ist die Bewertung insgesamt schwierig.

Insgesamt traten bei statistisch signifikant mehr Patienten in der OCA-Titrationsgruppe schwere UE (22 Patienten [31 %]) als in der Placebogruppe (9 Patienten [14 %]) auf.

<sup>2</sup> Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. Br J Dermatol 2010;162:587-593

Am häufigsten wurde Pruritus als schweres UE angegeben (OCA-Titration: 13 Patienten [19 %]; Placebo: 5 Patienten [7 %]), was ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von OCA ist.

Auch wenn keine SUE aufgrund von Pruritus erfasst wurden gilt: Für 11 Patienten (16 %) der OCA-Titrationsgruppe wurde ein SUE berichtet, statistisch signifikant häufiger als in der Placebogruppe (N= 3 (4 %)). In der LTSE-Phase sind die Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch OCA aufgrund fehlender paralleler Kontrollgruppen nicht abschätzbar.

### Gesamtbewertung / Fazit

Aussagekräftige Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte sind aufgrund des langen Krankheitsverlaufs der primären biliären Cholangitis (PBC) erst nach einem langen Beobachtungszeitraum zu erwarten.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde der zulassungskonform therapierte Arm der doppelblinden Studienphase der randomisierten kontrollierten POISE–Studie herangezogen, in der 2 Dosierungen von OCA mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA), verglichen wurden. Bei UDCA Unverträglichkeit erfolgte der Vergleich der OCA Monotherapie mit Placebo.

Es zeigten sich in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede für patientenrelevante Endpunkte. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von OCA in den Endpunktkategorien schwere UE, SUE und Pruritus. Die Beurteilung der Unterschiede beim UE Pruritus zuungunsten von OCA ist dadurch erschwert, dass es häufig auch als Symptom der Erkrankung auftritt oder als Komorbidität bekannt ist. Bei den Laborparametern ALP- und Bilirubinkonzentration zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Obeticholsäure, jedoch liegt für diese Endpunkte keine Validierung in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte vor. Im Rahmen der kurzen Studiendauer von 1 Jahr lassen sich vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität oder Lebensqualität erwarten, diese sind erst innerhalb einer längeren Beobachtungszeit zu erfassen.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obeticholsäure auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### **2.1.3** Befristung

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Obeticholsäure findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Aussagekräftige Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erfordern eine deutlich längere Beobachtungszeit als in der Studie und der folgenden LTSE Phase realisiert. Die Ergebnisse der kontrollierten Studie COBALT (747-302), welche patientenrelevanten Endpunkte misst, werden im Oktober 2023 erwartet<sup>3</sup>. Der Termin für die Befristung ist der nach Angaben

<sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA). Ocaliva (Obeticholsäure): EPAR Produktinformation, Anhänge 1, 2, 3, 4; EMEA/H/C/004093 [online]. London (GBR): EMA; 2016.

der EMA und des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier erwartete Zeitpunkt der Publikation der Studienresultate.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Die Angaben zu den Patientenzahlen stammen aus den im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Berechnungen.

Die über 5 Jahre beobachtete Anzahl von Patienten mit einer Diagnose der PCB in wenigstens 2 Quartalen im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (M2Q) wurde als Basis der Berechnung der Häufigkeit der PCB in Deutschland herangezogen, unter Hinzunahme von aus der Literatur ermittelten Angaben zur Prävalenz der Behandlung mit UDCA und des unzureichendem Ansprechens oder der UDCA Unverträglichkeit wurde nach Berücksichtigung des Anteils der GKV Versicherten die Spanne 1050 bis 7.350 Patienten ermittelt. Kritik an dieser Berechnung betrifft den potentiellen Einschluss von stationär behandelten Patienten und die nicht hinreichende Evidenz für die Bestimmung des Anteils von Patienten, die eine UDCA Unverträglichkeit aufwiesen.

## **2.3 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 Ocaliva® (Wirkstoff: Obeticholsäure) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. April 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004093/WC500218418.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obeticholsäure soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PBC erfahrene Fachärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Behandlungsdauer:

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Obeticholsäure	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Obeticholsäure	5 mg	100 Tabletten	365
Obeticholsäure	10 mg	100 Tabletten	365

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Obeticholsäure 5 oder 10 mg	14157,41 €	13350,38 € [1,77€ <sup>4</sup> ; 805,26 € <sup>5</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2017

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 9. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obeticholsäure beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 18. April 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Mai 2017 13. Juni 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	6. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------	---

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-  
RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obeticholsäure**

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

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

## Obeticholsäure

Beschluss vom: 6. Juli 2017

In Kraft getreten am: 6. Juli 2017

BAnz AT 01.08.2017 B4

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2016):

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.

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Obeticholsäure (OCA) 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 10 1. Halbs. 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) 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.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der POISE Studie

Mortalität					
Es trat in der OCA Gruppe ein Todesfall auf					
Morbidity					
	OCA		Placebo		OCA vs. Placebo
Änderungen gegenüber Baseline <sup>a)</sup>	N	LS-MW (SE)	N	LS-MW (SE)	LSMWD [95%-KI] p-Wert <sup>b)</sup>
5-D-Fragebogen <sup>c)</sup> – Gesamtscore					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	61	1,50 (0,61)	59	0,60 (0,63)	0,90 (0,69) [-0,47;2,26] p = 0,1962
12 Monate im Vergleich zu Baseline	54	2,07 (0,61)	58	0,82 (0,61)	1,25 (0,68) [-0,08;2,59] p = 0,0656

	OCA		Placebo		OCA vs. Placebo
Änderungen gegenüber Baseline <sup>a)</sup>	N	LS-MW (SE)	N	LS-MW (SE)	LSMWD [95%-KI] p-Wert <sup>b)</sup>
<b>5-D-Fragebogen<sup>c)</sup> – Dauer</b>					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	63	0,43 (0,14)	63	0,23 (0,14)	0,20 (0,14) [-0,09;0,48] p = 0,1719
12 Monate im Vergleich zu Baseline	56	0,62 (0,16)	65	0,26 (0,16)	0,36 (0,18) [0,00;0,71] p = 0,0528
<b>5-D-Fragebogen<sup>c)</sup> – Schweregrad</b>					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	60	0,39 (0,13)	65	0,20 (0,13)	0,18 (0,14) [-0,09;0,46] p = 0,1940
<b>5-D-Fragebogen<sup>c)</sup> – Richtung</b>					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	56	0,13 (0,19)	59	-0,26 (0,19)	0,38 (0,23) [-0,08;0,84] p = 0,1015
<b>Pruritus VAS<sup>d)</sup></b>					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	67	7,5 (3,2)	66	1,6 (3,3)	6 (3,6) [-1,1;13] p = 0,0968
12 Monate im Vergleich zu Baseline	60	10,2 (3,2)	66	5,9 (3,2)	4,4 (3,5) [-2,6;11,3] p = 0,2209
<b>Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten</b>					
	OCA (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo
	Anzahl Responder (%)		Anzahl Responder (%)		OR [95%-KI] p-Wert <sup>e)</sup>
<b>Anteil Patienten: ALP &lt; 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %</b>					
6 Monate	24 (34)		5 (7)		8,0 [2,8; 23,0] p = 0,0001
12 Monate	32 (46)		7 (10)		9,1 [3,6; 23,2] p < 0,0001
<b>Anteil Patienten: ALP &lt; 1,67</b>					
6 Monate	25 (36)		8 (11)		5,04 [2,02; 12,62] p = 0,0003
12 Monate	33 (47)		12 (16)		5,17 [2,29; 11,71] p = 0,0001
<b>Anteil Patienten: Bilirubin ≤ ULN</b>					
6 Monate	66 (94)		59 (81)		4,32 [1,30; 14,42] p = 0,0135
12 Monate	62 (89)		57 (78)		2,37 [0,90; 6,27] p = 0,0828

Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten					
	OCA (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo
	Anzahl Responder (%)		Anzahl Responder (%)		OR [95%-KI] p-Wert <sup>e)</sup>
<b>Anteil Patienten: ALP Reduktion ≥ 15 %</b>					
6 Monate	50 (71)		18 (25)		7,8 [3,7;16,5] p < 0,0001
12 Monate	54 (77)		21 (29)		8,4 [4,0;17,9] p < 0,0001
<b>Lebensqualität</b>					
PCB-40 Fragebogen <sup>f)</sup>	OCA (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo
Änderungen gegenüber Baseline <sup>a)</sup>	N	LS-MW (SE)	N	LS-MW (SE)	LSMWD [95%-KI] p-Wert <sup>b)</sup>
<b>PCB-40 Fragebogen<sup>f)</sup>: Jucken</b>					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	68	0,91 (0,41)	69	0,28 (0,42)	0,63 (0,45) [-0,26;1,52] 0,1649
<b>PCB-40 Fragebogen<sup>f)</sup>: Fatigue</b>					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	69	-0,16 (0,92)	69	-2,06 (0,92)	1,90 (1,06) [-0,19;3,99] 0,0748
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	-0,54 (0,93)	68	-2,30 (0,93)	1,76 (1,08) [-0,37;3,89] 0,1048
<b>PCB-40 Fragebogen<sup>f)</sup>: soziale Funktion</b>					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	69	0,20 (0,82)	69	-1,53 (0,82)	1,73 (0,93) [-0,11;3,57] 0,0653
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	0,36 (0,89)	68	1,38 (0,88)	1,75 (1,05) [-0,32;3,81] 0,0972
<b>PCB-40 Fragebogen<sup>f)</sup>: emotionale Domäne</b>					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	0,24 (0,32)	68	-0,21 (0,31)	0,45 (0,35) [-0,24;1,15] 0,1973

<b>Nebenwirkungen</b>			
	<b>OCA-Titration (N=70)</b>	<b>Placebo (N=73)</b>	<b>OCA vs. Placebo</b>
<b>Patienten mit mindestens ei- nem...</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert<sup>m)</sup></b>
UE <sup>g)</sup>	65 (93)	66 (90)	-
UE Pruritus <sup>h)</sup>	39 (56)	28 (38)	1,45 [1,02; 2,08] 0,041
UE nach Schweregrad <sup>i)</sup>			
mild	16 (23)	29 (40)	0,58 [0,34; 0,96] 0,035
moderat	27 (39)	28 (38)	1,01 [0,66; 1,52] 0,978
schwer	22 (31)	9 (12)	2,55 [1,26; 5,15] 0,009
UE-Pruritus nach Schweregrad <sup>i)</sup>			
mild	11 (16)	16 (22)	1,52 [0,76; 3,04] 0,239
moderat	15 (21)	7 (10)	2,23 [0,97; 5,15] 0,059
schwer	13 (19)	5 (7)	2,71 [1,02; 7,21] 0,046
SUE <sup>j)</sup>	11 (16)	3 (4)	3,82 [1,11; 13,13] 0,033
UE, führt zum Abbruch der Studi- enmedikation	5 (7)	2 (3)	2,61 [0,52; 13,00] 0,242
UE aufgrund von Pruritus	1 (1)	0	3,13 [0,13; 75,49] 0,48
UE, das zum Tod führte	1(1)	0	3,13 [0,13; 75,49] 0,48
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10%, MedDRA-SOC Preferred Term<sup>k)</sup></b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert<sup>m)</sup></b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
Pruritus	46 (66) 39 (56)	35 (48) 28 (38)	1,37 [1,02; 1,84] 0,03 -
<b>Infektionen und parasitäre Er- krankungen</b>			
Nasopharyngitis	35 (50) 17 (24)	44 (60) 13 (18)	0,83 [0,61; 1,12] 0,22 -
Infektionen der oberen Atemwege	4 (6)	8 (11)	-
Harnwegsinfekt	4(6)	8 (11)	-
<b>Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts</b>			
Übelkeit	33 (47) 4 (6)	33 (45) 9 (12)	1,04 [0,73; 1,49] 0,82 -
Diarrhoe	2 (3)	8 (11)	-
Blähungen	3 (4)	7 (10)	-
Dyspepsie	4 (6)	8 (11)	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort</b>			
Fatigue	20 (29) 11 (16)	18 (25) 10 (14)	1,16 [0,67; 2,00] 0,60 -
<b>Erkrankungen der Muskeln, des Skeletts und des Bindegewebes</b>			
Rückenschmerzen	21 (30) 4 (6)	17 (23) 8 (11)	1,29 [0,74; 2,23] 0,37 -
<b>Erkrankungen des Nervensys- tems</b>			
Kopfschmerzen	21 (30) 12 (17)	18 (25) 13 (18)	1,22 [0,71; 2,08] 0,47 -
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- niums<sup>l)</sup></b>	14 (20)	15 (21)	0,97 [0,51; 1,87] 0,94
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Kom- plikationen<sup>l)</sup></b>	11 (16)	10 (14)	1,15 [0,52; 2,53] 0,73
<b>Psychische Erkrankungen</b>			
Insomnie	10 (14) 7 (10)	12 (17) 2 (3)	0,87 [0,40; 1,88] 0,72 -

<b>Augenerkrankungen<sup>1)</sup></b>	5 (7)	10 (14)	0,52 [0,19; 1,45] 0,21
---------------------------------------	-------	---------	------------------------

a) Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung  
b) Berechnung des p-Werts basiert gemischtem Modell für wiederholte Messungen (MMRM)  
c) Der 5-D-Fragebogen misst Pruritus in den Dimensionen Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung. Höhere Punktwerte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin. Für die tabellarische Darstellung wurden nur Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,20$  berücksichtigt.  
d) Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwerer Pruritus)  
e) Berechnung der p-Werte basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen  
f) Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatigue (11 bis 66), Kognitive Funktion (6 bis 30), Soziale Domäne (8 bis 50), Emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin. Für die tabellarische Darstellung wurden nur Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,20$  berücksichtigt.  
g) Ein UE ist definiert als jedes UE, dass neu aufgetreten ist, sich in der Häufigkeit veränderte oder mit Studienbeginn verschlechterte  
h) Unter UE-Pruritus werden folgende Preferred Terms zusammengefasst: Rash pruritic, Prurigo, Pruritus generalised, Eye pruritus, Ear pruritus, Anal pruritus, and Vulvovaginal pruritus.  
i) Patienten, die mehr als ein Ereignis berichten, werden nur einmal mit der höchsten Schwere gezählt  
j) Es wurde kein SUE aufgrund von Pruritus erfasst  
k) Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt  
l) Kein Preferred Term wurde bei  $\geq 10\%$  der Patienten beobachtet  
m) Eigene Berechnung

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwert-differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; OR: Odds ratio; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklassen; VAS: visuelle Analogskala.

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

ca. 1.050 - 7.350

## 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 Ocaliva<sup>®</sup> (Wirkstoff: Obeticholsäure) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. April 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004093/WC500218418.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obeticholsäure soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PBC erfahrene Fachärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Obeticholsäure 5 mg	48.728,89 €
Obeticholsäure 10 mg	48.728,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.06.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2017 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer ist bis zum 31. Oktober 2023 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 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 1. August 2017  
BAnz AT 01.08.2017 B4  
Seite 1 von 6

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Obeticholsäure**

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Obeticholsäure wie folgt ergänzt:

#### **Obeticholsäure**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2016):

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.

#### 1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Obeticholsäure (OCA) 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 10 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der POISE Studie

Mortalität

Es trat in der OCA Gruppe ein Todesfall auf

Morbidität

	OCA		Placebo		OCA vs. Placebo LSMWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	N	LS-MW (SE)	N	LS-MW (SE)	
Änderungen gegenüber Baseline <sup>a</sup>					
5-D-Fragebogen <sup>c</sup> – Gesamtscore					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	61	1,50 (0,61)	59	0,60 (0,63)	0,90 (0,69) [-0,47; 2,26] p = 0,1962
12 Monate im Vergleich zu Baseline	54	2,07 (0,61)	58	0,82 (0,61)	1,25 (0,68) [-0,08; 2,59] p = 0,0656

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



	OCA		Placebo		OCA vs. Placebo LSMWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	N	LS-MW (SE)	N	LS-MW (SE)	
Änderungen gegenüber Baseline <sup>a</sup>					
5-D-Fragebogen <sup>c</sup> – Dauer					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	63	0,43 (0,14)	63	0,23 (0,14)	0,20 (0,14) [-0,09; 0,48] p = 0,1719
12 Monate im Vergleich zu Baseline	56	0,62 (0,16)	65	0,26 (0,16)	0,36 (0,18) [0,00; 0,71] p = 0,0528
5-D-Fragebogen <sup>c</sup> – Schweregrad					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	60	0,39 (0,13)	65	0,20 (0,13)	0,18 (0,14) [-0,09; 0,46] p = 0,1940
5-D-Fragebogen <sup>c</sup> – Richtung					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	56	0,13 (0,19)	59	-0,26 (0,19)	0,38 (0,23) [-0,08; 0,84] p = 0,1015
Pruritus VAS <sup>d</sup>					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	67	7,5 (3,2)	66	1,6 (3,3)	6 (3,6) [-1,1; 13] p = 0,0968
12 Monate im Vergleich zu Baseline	60	10,2 (3,2)	66	5,9 (3,2)	4,4 (3,5) [-2,6; 11,3] p = 0,2209
Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten					
	OCA (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo OR [95 %-KI] p-Wert <sup>e</sup>
	Anzahl Responder (%)		Anzahl Responder (%)		
Anteil Patienten: ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %					
6 Monate	24 (34)		5 (7)		8,0 [2,8; 23,0] p = 0,0001
12 Monate	32 (46)		7 (10)		9,1 [3,6; 23,2] p < 0,0001
Anteil Patienten: ALP < 1,67					
6 Monate	25 (36)		8 (11)		5,04 [2,02; 12,62] p = 0,0003
12 Monate	33 (47)		12 (16)		5,17 [2,29; 11,71] p = 0,0001
Anteil Patienten: Bilirubin ≤ ULN					
6 Monate	66 (94)		59 (81)		4,32 [1,30; 14,42] p = 0,0135
12 Monate	62 (89)		57 (78)		2,37 [0,90; 6,27] p = 0,0828



Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten					
	OCA (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo
	Anzahl Responder (%)		Anzahl Responder (%)		OR [95 %-KI] p-Wert <sup>e</sup>
Anteil Patienten: ALP Reduktion $\geq$ 15 %					
6 Monate	50 (71)		18 (25)		7,8 [3,7; 16,5] p < 0,0001
12 Monate	54 (77)		21 (29)		8,4 [4,0; 17,9] p < 0,0001
Lebensqualität					
PCB-40 Fragebogen <sup>f</sup>	OCA (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo
Änderungen gegenüber Baseline <sup>a</sup>	N	LS-MW (SE)	N	LS-MW (SE)	LSMWD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
PCB-40 Fragebogen <sup>f</sup> : Jucken					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	68	0,91 (0,41)	69	0,28 (0,42)	0,63 (0,45) [-0,26; 1,52] 0,1649
PCB-40 Fragebogen <sup>f</sup> : Fatigue					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	69	-0,16 (0,92)	69	-2,06 (0,92)	1,90 (1,06) [-0,19; 3,99] 0,0748
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	-0,54 (0,93)	68	-2,30 (0,93)	1,76 (1,08) [-0,37; 3,89] 0,1048
PCB-40 Fragebogen <sup>f</sup> : soziale Funktion					
6 Monate im Vergleich zu Baseline	69	0,20 (0,82)	69	-1,53 (0,82)	1,73 (0,93) [-0,11; 3,57] 0,0653
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	0,36 (0,89)	68	1,38 (0,88)	1,75 (1,05) [-0,32; 3,81] 0,0972
PCB-40 Fragebogen <sup>f</sup> : emotionale Domäne					
12 Monate im Vergleich zu Baseline	62	0,24 (0,32)	68	-0,21 (0,31)	0,45 (0,35) [-0,24; 1,15] 0,1973
Nebenwirkungen					
	OCA-Titration (N=70)		Placebo (N=73)		OCA vs. Placebo
Patienten mit mindestens einem ...	Anzahl Patienten (%)		Anzahl Patienten (%)		RR [95 %-KI] p-Wert <sup>m</sup>
UE <sup>g</sup>	65 (93)		66 (90)		-
UE Pruritus <sup>h</sup>	39 (56)		28 (38)		1,45 [1,02; 2,08] 0,041



UE nach Schweregrad <sup>l</sup>			
mild	16 (23)	29 (40)	0,58 [0,34; 0,96] 0,035
moderat	27 (39)	28 (38)	1,01 [0,66; 1,52] 0,978
schwer	22 (31)	9 (12)	2,55 [1,26; 5,15] 0,009
UE-Pruritus nach Schweregrad <sup>l</sup>			
mild	11 (16)	16 (22)	1,52 [0,76; 3,04] 0,239
moderat	15 (21)	7 (10)	2,23 [0,97; 5,15] 0,059
schwer	13 (19)	5 (7)	2,71 [1,02; 7,21] 0,046
SUE <sup>l</sup>	11 (16)	3 (4)	3,82 [1,11; 13,13] 0,033
UE, führt zum Abbruch der Studienmedikation	5 (7)	2 (3)	2,61 [0,52; 13,00] 0,242
UE aufgrund von Pruritus	1 (1)	0	3,13 [0,13; 75,49] 0,48
UE, das zum Tod führte	1 (1)	0	3,13 [0,13; 75,49] 0,48
UE mit Inzidenz $\geq$ 10 %, MedDRA-SOC Preferred Term <sup>k</sup>	Anzahl Patienten (%)	Anzahl Patienten (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>m</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	46 (66)	35 (48)	1,37 [1,02; 1,84] 0,03
Pruritus	39 (56)	28 (38)	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (50)	44 (60)	0,83 [0,61; 1,12] 0,22
Nasopharyngitis	17 (24)	13 (18)	–
Infektionen der oberen Atemwege	4 (6)	8 (11)	–
Harnwegsinfekt	4 (6)	8 (11)	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (47)	33 (45)	1,04 [0,73; 1,49] 0,82
Übelkeit	4 (6)	9 (12)	–
Diarrhoe	2 (3)	8 (11)	–
Blähungen	3 (4)	7 (10)	–
Dyspepsie	4 (6)	8 (11)	–



Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (29)	18 (25)	1,16 [0,67; 2,00] 0,60
Fatigue	11 (16)	10 (14)	–
Erkrankungen der Muskeln, des Skeletts und des Bindegewebes	21 (30)	17 (23)	1,29 [0,74; 2,23] 0,37
Rückenschmerzen	4 (6)	8 (11)	–
Erkrankungen des Nervensystems	21 (30)	18 (25)	1,22 [0,71; 2,08] 0,47
Kopfschmerzen	12 (17)	13 (18)	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <sup>l</sup>	14 (20)	15 (21)	0,97 [0,51; 1,87] 0,94
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen <sup>l</sup>	11 (16)	10 (14)	1,15 [0,52; 2,53] 0,73
Psychische Erkrankungen	10 (14)	12 (17)	0,87 [0,40; 1,88] 0,72
Insomnie	7 (10)	2 (3)	–
Augenerkrankungen <sup>l</sup>	5 (7)	10 (14)	0,52 [0,19; 1,45] 0,21

<sup>a</sup> Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung.

<sup>b</sup> Berechnung des p-Werts basiert gemischtem Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

<sup>c</sup> Der 5-D-Fragebogen misst Pruritus in den Dimensionen Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung. Höhere Punktwerte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin. Für die tabellarische Darstellung wurden nur Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,20$  berücksichtigt.

<sup>d</sup> Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwerer Pruritus).

<sup>e</sup> Berechnung der p-Werte basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen.

<sup>f</sup> Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatigue (11 bis 66), Kognitive Funktion (6 bis 30), Soziale Domäne (8 bis 50), Emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin. Für die tabellarische Darstellung wurden nur Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,20$  berücksichtigt.

<sup>g</sup> Ein UE ist definiert als jedes UE, das neu aufgetreten ist, sich in der Häufigkeit veränderte oder mit Studienbeginn verschlechterte.

<sup>h</sup> Unter UE-Pruritus werden folgende Preferred Terms zusammengefasst: Rash pruritic, Prurigo, Pruritus generalised, Eye pruritus, Ear pruritus, Anal pruritus, and Vulvovaginal pruritus.

<sup>i</sup> Patienten, die mehr als ein Ereignis berichten, werden nur einmal mit der höchsten Schwere gezählt.

<sup>j</sup> Es wurde kein SUE aufgrund von Pruritus erfasst.

<sup>k</sup> Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

<sup>l</sup> Kein Preferred Term wurde bei  $\geq 10\%$  der Patienten beobachtet.

<sup>m</sup> Eigene Berechnung.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwert-differenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; OR: Odds ratio; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklassen; VAS: visuelle Analogskala.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 1 050 bis 7 350



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 Ocaliva® (Wirkstoff: Obeticholsäure) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. April 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004093/WC500218418.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obeticholsäure soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PBC erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Obeticholsäure 5 mg	48 728,89 €
Obeticholsäure 10 mg	48 728,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juli 2017 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer ist bis zum 31. Oktober 2023 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 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Obeticholsäure zur Behandlung der primären biliären Cholangitis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Januar 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Obeticholsäure eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 24. Mai 2017 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obeticholsäure](#)



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obeticholsäure

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Obeticholsäure
- **Handelsname:** Ocaliva®
- **Therapeutisches Gebiet:** biliäre Leber-Zirrhose (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Intercept Pharma Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 18.04.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.05.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-269)

- [Modul 1 \(644,4 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1786/2017-01-09\\_Modul1\\_Obeticholsaeure.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1786/2017-01-09_Modul1_Obeticholsaeure.pdf))
- [Modul 2 \(645,7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1787/2017-01-09\\_Modul2\\_Obeticholsaeure.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1787/2017-01-09_Modul2_Obeticholsaeure.pdf))

- **Modul 3 (1,3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1788/2017-01-09\\_Modul3A\\_Obeticholsaeure.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1788/2017-01-09_Modul3A_Obeticholsaeure.pdf))
- **Modul 4 (6,2 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1789/2017-01-09\\_Modul4A\\_Obeticholsaeure.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1789/2017-01-09_Modul4A_Obeticholsaeure.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (200,3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1790/Unterlage-nach-Kapitel5\\_%C2%A717-Abs1-VerfO\\_Obeticholsaeure\\_D-269.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1790/Unterlage-nach-Kapitel5_%C2%A717-Abs1-VerfO_Obeticholsaeure_D-269.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 18.04.2017 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA (3,4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1791/2017-01-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Obeticholsaeure-D-269.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1791/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obeticholsaeure-D-269.pdf))
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (124,4 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1792/2017-01-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Obeticholsaeure-D-269.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1792/2017-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Obeticholsaeure-D-269.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.05.2017
- Mündliche Anhörung: 22.05.2017  
Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2017 per E-Mail  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.05.2017** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Obetichols%C3%A4ure%20-%202017-01-15-D-269>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obeticholsäure - 2017-01-15-D-269*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.05.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2017 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.05.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Obeticholsäure**

Stand: 12.05.2017

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Intercept Pharma Deutschland GmbH	09.05.2017
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.05.2017
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	04.05.2017
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	09.05.2017

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Intercept Pharma Deutschland GmbH						
Neubauer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Böhnke, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fischer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Lietz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Friedel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Lohse, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Intercept Pharma Deutschland GmbH

Datum	09.05.2017
Stellungnahme zu	Obeticholsäure (Ocaliva®)
Stellungnahme von	Intercept Pharma Deutschland GmbH, Rosenheimerstr. 52, 81669 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGG	Alters- und Geschlechtsgruppen
AP (teils auch: ALP)	alkalische Phosphatase
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzen-Verordnung
EASL	European Association for the Study of the Liver
EMA (auch: EMEA)	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLOBE	Global PBC Study Group
ICH	Internationale Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.V.m.	in Verbindung mit
KM6	KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte)
LTSE	Langzeit-Sicherheitsstudie
M2Q	mindestens 2 Quartale

OCA	Obeticholsäure (OCALIVA®)
PBC	primäre biliäre Cholangitis (bzw. Zirrhose)
PBC-40	Standardisierter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PBC mit 40 Items
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized-controlled trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UE	unerwünschte Ereignisse
UK-PBC	Register in Großbritannien von Patienten mit PBC
ULN	oberer Normwert (upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
z.B.	zum Beispiel
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zur einfacheren Lesbarkeit wurde die männliche Form (z.B. „Ansprecher“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Obeticholsäure (OCALIVA®) ist seit 12.12.2016 zugelassen zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA)</b> bei Erwachsenen, die <u>unzureichend auf UDCA ansprechen</u>,</li><li>- oder <b>als Monotherapie</b> bei Erwachsenen, die <u>UDCA nicht tolerieren</u> können.</li></ul> <p>Nachfolgend nutzt die Intercept Pharma Deutschland GmbH (Intercept) die Gelegenheit, zur Dossierbewertung von Obeticholsäure durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sowie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 18.04.2017 Stellung zu nehmen.</p> <p>Obeticholsäure ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Es handelt sich demnach um eine Bewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO.</p> <p>Die Ableitung des <b>beträchtlichen Zusatznutzens</b> erfolgt auf Basis der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie („POISE“, 747-301, NCT 01473524) mit Evidenzgrad 1b. Im Rahmen dieser qualitativ hochwertigen Datengrundlage ergibt sich ein beträchtlicher</p>	<p>Die adressierten Argumente werden in den jeweiligen spezifischen Abschnitten der Stellungnahme dargestellt</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen von Obeticholsäure für Patienten mit PBC, da der primäre Endpunkt durchgängig signifikant zu jedem Zeitpunkt erreicht wird.</p> <p>Der <b>primäre Endpunkt in POISE</b> repräsentiert, als Kombination aus dem Ansprechen der biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin, den <b>spezifischen, für PBC validen, internationalen medizinisch-wissenschaftlich anerkannten Standard</b>. Das Ansprechen auf diese biochemischen Kenngrößen ist somit als <b>patientenrelevanter Endpunkt der Dimension Morbidität in der Bewertung von Obeticholsäure zu berücksichtigen</b>.</p> <p>Nach der Dossierbewertung durch den G-BA wurde im April 2017 für PBC eine aktualisierte europäische Leitlinie veröffentlicht (1), die den anerkannten wissenschaftlichen Standard definiert. Deutsche Leitlinien liegen für die PBC bisher nicht vor. Auch bzgl. cholestatischer Erkrankungen steht eine aktualisierte deutsche Leitlinie aus. Damit <b>stellt die aktuelle europäische Leitlinie den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft nach § 2 SGB V dar</b>.</p> <p>Die PBC-Leitlinie begründet und unterstreicht die Bedeutung des Ansprechens auf die biochemischen Kenngrößen <b>AP und Bilirubin</b>. <b>Diese werden in der Leitlinie für die PBC als führende und valide Kenngrößen</b> für die Morbidität empfohlen ((1), explizit im Rahmen der Empfehlungen 15 und 16). Damit wird <b>in systematischer Betrachtung bestätigt</b>, was bereits in den zwei großen Krankheitsregistern (GLOBE, UK-PBC) an insgesamt ca. 12.000 Patienten gezeigt wurde (2-4).</p> <p>Das Ansprechen auf die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin als Komponenten des primären Endpunktes begründet folglich, auf Basis des durchgängig statistisch signifikanten Vorteils, einen beträchtlichen Zusatznutzen von Obeticholsäure zu berücksichtigen, wie im Modul 4 dargelegt.</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch die weiteren Operationalisierungen des Ansprechens unterstützen diesen Zusatznutzen und sind als zusätzliche Analysen dargestellt. Zudem liegen Daten zu allen gesetzlich definierten Endpunktkategorien, einschließlich der Lebensqualität, vor. In den Endpunktdimensionen Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zeigen sich, wie in der G-BA-Bewertung beschrieben, dabei keine relevanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich, dass <b>mit dem primären Endpunkt in der RCT POISE ein relevanter therapeutischer Effekt zu jedem Zeitpunkt signifikant erreicht</b> wurde.</p> <p>In der noch laufenden Langzeit-Sicherheitsphase (LTSE-Phase) der POISE werden die Patienten bis zu 5 Jahre nachbeobachtet. Zum Datenschnitt 31.1.2017 liegen Daten der LTSE mit einem Follow-up von bis zu 39 Monaten, also <b>Patientendaten über bis zu 51 Monate</b> (RCT+LTSE Phase), vor. Der G-BA berücksichtigt in seiner Dossierbewertung lediglich die 12-monatige randomisierte Studienphase der POISE-Studie, und damit nur einen Teil der verfügbaren Evidenz. Intercept hält die LTSE für bewertungsrelevant und regt an, diesen Langzeiterkenntnisgewinn zu berücksichtigen.</p> <p>Da im Rahmen der LTSE <b>zudem neue Daten zum Datenschnitt 31. Januar 2017 vorliegen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Obeticholsäure über insg. 51 Monate belegen</b>, werden diese Daten mit dieser Stellungnahme eingereicht und zur Berücksichtigung im Bewertungsprozess vorgeschlagen.</p> <p>Intercept sieht auf Basis sowohl der RCT-Daten, als auch konsistent in der LTSE, basierend auf dem primären Endpunkt einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen für Obeticholsäure</b>.</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser gilt für die Patientenzahl der <b>Zielpopulation</b>, dem Vorschlag des IQWiG folgend und auf Basis dessen erneut berechnet demnach für <b>1.050 - 7.336 Patienten</b>.</p> <p>Im Folgenden wird auf die nachstehenden Punkte weiter eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Patientenrelevanz des primären Endpunkts in POISE</b><ol style="list-style-type: none"><li>1.1 GLOBE-Daten: langfristiger Zusatznutzen durch Obeticholsäure</li><li>1.2 Direkte Patientenrelevanz von Bilirubin</li><li>1.3 Die etablierten binären Ansprech Kriterien bestätigen den Zusatznutzen von Obeticholsäure</li><li>1.4 Aktuelle EASL-Leitlinie bestätigt Relevanz des biochemischen Ansprechens</li></ol></li><li><b>2. Studienqualität von POISE-RCT und –LTSE</b></li><li><b>3. Aktualisierte Daten und laufende RCTs zu Obeticholsäure</b><ol style="list-style-type: none"><li>3.1 Aktualisierte Langzeitdaten zu Obeticholsäure</li><li>3.2 Aktuelles Protokoll zur laufenden doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie 747-302 („Cobalt“) und Studie 747-401</li></ol></li><li><b>4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b></li><li><b>5. Patientenzahl (Anmerkungen des IQWiG)</b><ol style="list-style-type: none"><li>5.1 Datenpool GKV-Daten</li><li>5.2 Größe der Patientenzahl</li></ol></li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 23	<p><b>1. Patientenrelevanz des primären Endpunkts in POISE</b></p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Der primäre Endpunkt von POISE wird als dichotomer, kombinierter Endpunkt aus Alkalischer Phosphatase (AP) &lt;1,67 ULN (upper limit of normal), bei gleichzeitiger Reduktion des AP-Wertes um mindestens 15% und einem Gesamt-Bilirubin ≤ULN, auf Grund fehlender formaler Validierung im Sinne des IQWiG-Methodenpapiers vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft ((5), S. 23). Intercept hingegen sieht den <b>primären Endpunkt als valide für die PBC im Einklang mit dem durch die aktualisierte europäische Leitlinie geltenden medizinisch-wissenschaftlichen Standard für die PBC.</b></p> <p>Die PBC ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, bei der die klinischen Ereignisse Leberversagen oder leberbedingte Mortalität sowie andere Krankheitssymptome erst im Verlauf der Erkrankung entstehen (können). Mit dieser langsamen Progredienz der PBC ist die Erhebung weiterer direkt patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Mortalität und Morbidität in Zulassungsstudien, und damit im Kontext der frühen Nutzenbewertung, nicht möglich. Um Daten zu diesen direkt patientenrelevanten Endpunkten zu erhalten, führt Intercept seit Ende</p>	<p>Der primäre Endpunkt der POISE-Studie, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, ist aus drei Einzelkomponenten zusammengesetzt: Anteil von Patienten mit jeweils alkalischer Phosphatase (ALP) &lt; 1,67 x der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Die Laborparameter wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2014 eine zusätzliche randomisierte, kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase IIIb Studie („COBALT“) auf hohem Evidenzniveau 1b durch, die diese Aspekte in den finalen Analysen nach Planung im Jahr 2023 liefert (siehe auch Punkt 3 dieser Stellungnahme).</p> <p><b>Das etablierte Ziel in der Therapie der PBC ist, durch frühzeitige Behandlung schwerwiegende Ereignisse wie Lebertransplantation oder Tod zu vermeiden.</b> Auf Grund der notwendigen langen Zeiträume, insbesondere bei dieser seltenen Erkrankung, ist eine formale Endpunkt-Validierung nahezu nicht möglich. Dagegen und deshalb sollte seitens des G-BA – gerade vor dem Hintergrund einer seltenen Erkrankung – auf aussagekräftige und belastbare Registerdaten (mit insgesamt ca. 12.000 Patienten) zum Nachweis der ausreichenden Validität der Endpunkte zurückgegriffen werden (2-4), zumal die Populationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p><b>Es besteht ein hoher, ungedeckter Behandlungsbedarf für PBC-Patienten im Falle eines nicht ausreichenden Ansprechens auf, oder bei Intoleranz bzgl. UDCA.</b> Dieser ungedeckte Behandlungsbedarf wird im Rahmen einer zugelassenen medikamentösen Therapie erst durch Obeticholsäure behandelbar. Da neue Daten zu patientenrelevanten Endpunkten frühestens 2023 zu erwarten sind, ist die aktuell <b>bestverfügbare Evidenz (vgl. 5.Kap. § 5 Abs.5 S.4 VerfO G-BA) zur Veränderung der Prognose</b> von Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprechen oder UDCA nicht vertragen, heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Hierfür eignet sich ausschließlich das Ansprechen auf die biochemischen Kenngrößen, und dabei insbesondere AP, weil speziell dieses zu einem frühen Zeitpunkt ermöglicht, dem unbemerkt fortschreitenden, destruktiven Gewebeuntergang entgegenzuwirken. Das <u>Therapieziel bei Patienten mit PBC besteht gemäß dem medizinischen Standard der europäischen Leitlinie genau darin, die Entwicklung von Lebertransplantation oder Tod zu vermeiden</u>, damit diese erst gar nicht eintreten (1). Genau dafür steht das in POISE qualitativ hochwertig evidente Ansprechen auf die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin. Literatur und unterschiedliche Operationalisierungen belegen, dass diese Parameter nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft zur Beurteilung der Progredienz herangezogen werden sollen.</b></p> <p>Die Tatsache, dass der durch die Veränderung des Ansprechens auf die biochemischen Kenngrößen angezeigte destruktive Gewebeuntergang vom Patienten meist noch nicht bemerkt wird, heißt nicht, dass das <b>parallel voranschreitende pathophysiologische Geschehen nicht gleichsam hoch relevant</b> ist: Vielmehr ist einmal untergegangenes Lebergewebe dauerhaft verloren. Gerade wenn die Folgen dieses Verlusts für den Patienten symptomatisch werden, ist eine Intervention mit deutlich geringeren Aussichten des Aufhaltens der Progredienz einer PBC verbunden. <b><u>Es ist daher nicht nur vertretbar, sondern vielmehr angezeigt, bereits im asymptomatischen Stadium der Erkrankung zu behandeln.</u></b></p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Folge dessen schlägt Intercept dem G-BA, vor, <b><u>das Ansprechen auf die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin als valide für die PBC,</u></b> sowie im Einklang mit dem anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Standard <b><u>als patientenrelevant zur Erreichung des Therapieziels der Vermeidung des Eintritts weiterer Endpunkte anzuerkennen.</u></b></p> <p>Über die im Dossier bereits in Modul 4 unter Abschnitt 4.5.4 dargestellten Punkte hinaus sprechen aus Sicht von Intercept folgende Punkte für eine gegebene ausreichende Validität spezifisch bei PBC:</p> <p><b>1.1 GLOBE-Daten: langfristiger Zusatznutzen durch Obetichol-säure</b></p> <p>Die GLOBE-Kohorte umfasst Daten von mehr als 6.000 Patienten. Die GLOBE-Study Group wurde 2012 als Zusammenschluss von 15 Leberzentren in 8 Ländern Nordamerikas und Europas gegründet. Als solche stellt die GLOBE-Kohorte die größte PBC-Datenbank weltweit, mit einer Patientenbasis von mehr als 6.000, zur Datengenerierung dar. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund bemerkenswert, dass es sich bei PBC um eine seltene Erkrankung handelt. Auf Grund der Zusammensetzung der Patientenpopulation besteht eine Übertragbarkeit auf deutsche Patienten mit PBC. Der aus GLOBE abgeleitete und</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>validierte Risiko-Score wird – neben dem des UK-PBC-Registers – von der aktuellen europäischen Leitlinie als <b>verbesserte Möglichkeit der Risikobewertung</b> hervorgehoben, da es sich um ein valides und etabliertes kontinuierliches Scoring-System handelt (1).</p> <p>Harms M et al. ermittelten, basierend auf GLOBE und den 12-Monatsdaten aus POISE, den erwarteten Effekt von Obeticholsäure nach 1 Jahr Behandlung (6). Während zu Baseline keine Unterschiede bestanden, zeigt sich folgendes Bild für den patientenrelevanten Endpunkt transplantationsfreies Überleben nach 1 Jahr Obeticholsäure-Behandlung:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

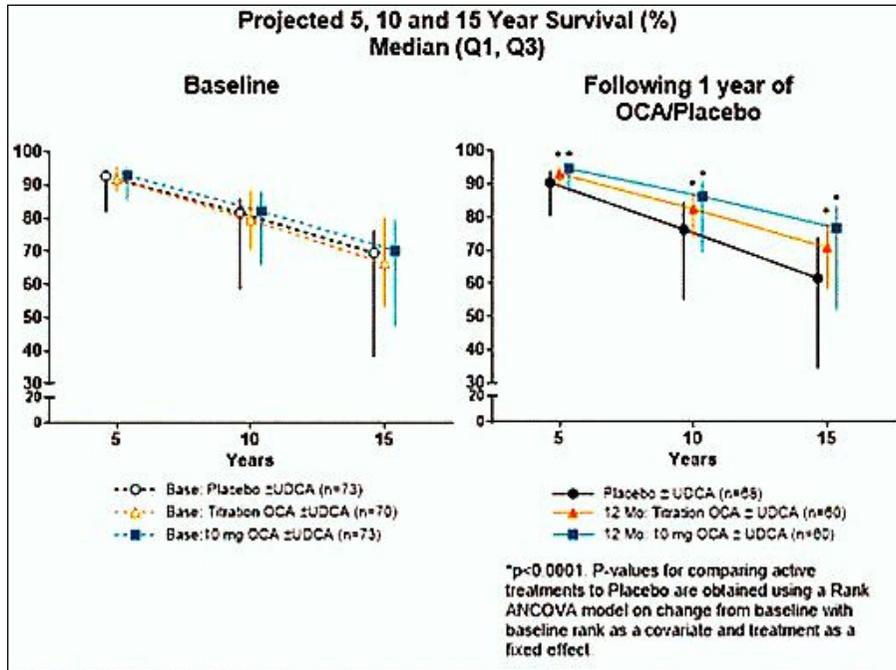


Abbildung 1: Risikoreduktion nach einem Jahr Therapie mit Obeticholsäure (POISE-RCT 12 Monatswerte), ermittelt mittels des kontinuierlichen Scoring Systems GLOBE; entnommen aus Harms 2016 (6)

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die mit <b>Obeticholsäure</b> behandelten Patienten zeigt sich, dass langfristig – d.h. nach 5, 10 und 15 Jahren – ein <b>deutlich verbessertes transplantationsfreies Überleben zu erwarten</b> ist. Auch auf Basis eines kategorialen Ziels des GLOBE-Scores (<math>\leq 0,3</math>) zeigten sich nach einem Jahr Therapie <b>signifikant höhere Verbesserungen</b> mit Obeticholsäure als unter UDCA alleine (7).</p> <p><b>1.2 Direkte Patientenrelevanz von Bilirubin</b></p> <p>Für <b>Bilirubin</b>, als einer Komponente des primären Endpunkts, besteht eine <b>direkte Patientenrelevanz im Sinne einer „Verbesserung des Gesundheitszustandes“</b> (vgl. 5.Kap. § 3 Abs.1 VerO G-BA) <b>der für den Patienten direkt wahrnehmbaren Symptome.</b></p> <p>Der Ikterus, die so genannte „Gelbsucht“, führt zu einer klinisch sichtbaren Gelbverfärbung der Haut und Sklera (des Auges) des Menschen. Eine solche sichtbare Verfärbung tritt ab einem Bilirubin-Wert von 2,5 bis 3 mg pro dL auf (8, 9). Die Verfärbung der Haut ist hierbei so verlässlich, dass sie bei Neugeborenen (zur Einsparung von Bluttests) regelmäßig zur nichtinvasiven Bestimmung des Bilirubins verwendet wird (10). Das bedeutet, dass die <b>durch erhöhtes Bilirubin bedingte Gelbfärbung von Haut (Ikterus) und Sklera des Auges für den Patienten ein direkt erfahrbares Krankheits-Symptom</b> ist. Dieses ist zudem <b>auch für die Umwelt ein deutlich wahrnehmbares</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Krankheitszeichen.</b> Von daher ist die <b>biochemische Kenngröße Bilirubin</b> mittels der Gelbfärbung der Haut und Sklera <b>direkt patientenrelevant. Ihre Vermeidung ist daher ein „patientenrelevanter therapeutischer Effekt“ (vgl. 5.Kap § 3 Abs.1 VerfO G-BA).</b></p> <p><b>1.3 Die etablierten binären Ansprechkriterien bestätigen den Zusatznutzen von Obeticholsäure</b></p> <p>Der G-BA sieht die Relevanz des primären Endpunkts zur Einschätzung der Änderungen im Ansprechen der biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin in der Dossierbewertung kritisch ((5), S. 28). Dabei wird auch auf eine Abweichung von etablierten Ansprechkriterien abgestellt.</p> <p>Die Ansprechkriterien Barcelona, Mayo II, Paris I, Paris II, Rotterdam und Toronto I bzw. II sind als etablierte Maßstäbe im Dossier in Modul 4 in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt. Hierbei wurden verschiedene Grenzwerte für ein Ansprechen definiert, und gegen die klinischen Endpunkte validiert.</p> <p>Für die Herleitung und die Definition des primären Endpunkts hat Intercept sich an diesen etablierten Ansprechkriterien zur der Wirksamkeit von Arzneimitteln in PBC orientiert, in denen die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin kombiniert werden. Für den <b>primären Endpunkt mussten alle drei Bedingungen erfüllt sein, damit ein Ansprechen</b> dokumentiert wurde. Diese waren:</p>	<p>Die Laborparameter wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patienten-relevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein AP <math>\leq 1,67 \cdot \text{ULN}</math> und</li> <li>• eine AP Reduktion <math>\geq 15\%</math> und</li> <li>• Bilirubin <math>\leq \text{ULN}</math>.</li> </ul> <p>Die Kombination dieser drei Parameter ermöglicht eine Auswertung des relevanten Ansprechens („Responder“). Das „Hinzufügen“ der AP-Reduktion von mindestens 15% zum etablierten Ansprechkriterium „Mayo II“ bzw. „Toronto I“ für den primären Endpunkt der POISE-Studie <b>erhärtert diesen dahingehend, dass ein Ansprechen eine relevante, Obeticholsäuretherapie-basierte Änderung der biochemischen Kenngröße AP verlässlicher darstellt.</b> Damit wird vermieden, dass nur geringfügige oder zufällige Verbesserungen als Ansprechen gewertet würden.</p> <p>Das methodische Argument, der kombinierte Endpunkt in der POISE-Studie sei nicht formal validiert, bezieht jedoch keineswegs die spezifischen, und damit <b>PBC-patientenrelevanten, pathophysiologischen Zusammenhänge des Krankheitsgeschehens der PBC in die Betrachtung</b> ein. Für die Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen, müsste demnach solange "beobachtend zugewartet" werden, bis entweder weitere direkte patientenrelevante Evidenz für Obeticholsäure verfügbar wäre (also frühestens im Jahr 2023), oder aber die Symptomatik derart spürbar würde, dass sekundäre Therapieansätze (z.B. Lebertransplantation, symptomatische Behandlung</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Pruritus, etc.) erforderlich wären. Diese wiederum sind entsprechend des etablierten Therapieziels der Leitlinie gerade zu vermeiden (1).</p> <p>Da bei den Ansprechkriterien keines als klar führend etabliert ist, wurde im Dossier eine Analyse aufgenommen, in der die Anzahl Patienten gezeigt wird, die keines ,eines, zwei, drei, vier, fünf oder alle sechs Ansprechkriterien zum Monat 12 erfüllt hatten. Zum Monat 12 ergibt sich folgende Abbildung auf Basis der RCT POISE:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

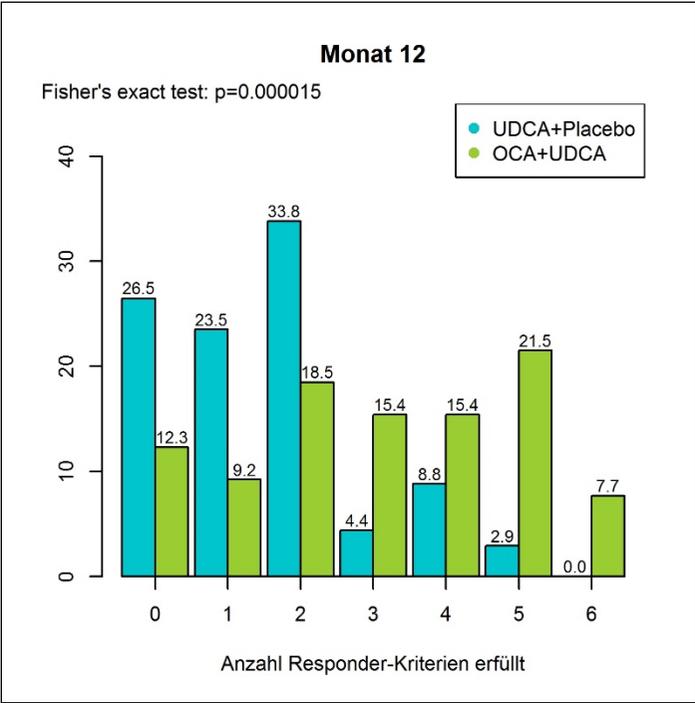


Abbildung 3: Anteil der Patienten, die x von sechs Ansprechkriterien für AP und Bilirubin (Paris I, Paris II, Mayo II, Rotterdam, Toronto II, Barcelona) erfüllt haben – Patienten mit Kombinationstherapie aus RCT; Obeticholsäure+UDCA versus UDCA+Placebo

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Obeticholsäure+UDCA gegenüber UDCA+Placebo.</b> Insgesamt erfüllten unter Obeticholsäure+UDCA etwa 45% der Patienten vier oder mehr Ansprechkriterien; gegenüber der Kontrollgruppe lediglich 12% der Patienten. Fünf oder mehr Ansprechkriterien erfüllten 29% der Patienten mit Obeticholsäure+UDCA, gegenüber nur 3% in der Kontrollgruppe. Weniger als zwei Ansprechkriterien erfüllten unter Obeticholsäure+UDCA 22% der Patienten, jedoch 50% in der Kontrollgruppe. Die Analyse zum Monat 6 zeigte dazu konsistente Ergebnisse.</p> <p>Damit bestätigt auch diese Analyse <b><i>signifikante und relevante Vorteile für Obeticholsäure+UDCA</i></b> und <b>belegt, dass die Ergebnisse von Obeticholsäure stabil einen Vorteil für die Patienten, unabhängig von der Detaildefinition des jeweiligen Ansprechkriteriums, zeigen.</b> Dieses Therapieansprechen wiederum <b><u>erfüllt das Therapieziel für die PBC und ist damit patientenrelevant, weil entsprechende Auswirkungen (bzw. Ereignisse in patientenrelevanten Endpunkten) vermieden werden.</u></b></p> <p><b>1.4 Aktuelle EASL-Leitlinie bestätigt Relevanz des Ansprechens auf die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin</b></p> <p>Im <b>April 2017 ist eine aktualisierte Version der European Association for the Study of the Liver (EASL) Leitlinie</b> zu primärer biliärer Cholangitis erschienen. Diese umfasst Diagnose und Management</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Patienten mit primärer biliärer Cholangitis vor dem Hintergrund der aktuell insgesamt vorliegenden Evidenz. Hier werden die Kriterien für ein Ansprechen einer Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) detailliert dargestellt, und <b>insbesondere die Bedeutung des Ansprechens der verschiedenen biochemischen Kenngrößen – für die PBC ausdrücklich AP und Bilirubin</b> – sowie der prognostischen Scores hervorgehoben. Erhöhtes Serum Bilirubin und AP werden besonders als für PBC-Patienten „used as surrogate markers of outcome for patients with PBC“ empfohlen (Empfehlung 16 in (1)). Dies <b>zeigt den Ausdruck des medizinisch-wissenschaftlichen Standards und der Angemessenheit der Verwendung des primären Endpunktes in POISE.</b></p> <p>Durch die aktuelle Europäische Leitlinie wird insbesondere der anerkannte medizinisch-wissenschaftliche Standard bei PBC begründet. Die Bedeutung des Ansprechens der biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin für den primären POISE-Endpunkt wird damit bestätigt, gerade hinsichtlich der Patientenrelevanz. <b>Damit wird in systematischer Betrachtung bestätigt, was in großen Registern bereits gezeigt wurde.</b></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Der primäre Endpunkt ist zwar formal nicht validiert, für die PBC jedoch als <u>spezifisch valider, internationaler medizinisch-wissenschaftlicher Standard</u> anerkannt und damit als <u>krankheitsspezifisch valide einzustufen</u>. Demnach ist dieser als <u>patientenrelevanter Endpunkt</u> für die Dimension Morbidität in der Bewertung von Obeticholsäure zu berücksichtigen. Der signifikante primäre Endpunkt begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen von Obeticholsäure. Die Ergebnisse mit Obeticholsäure zeigen durchgängig signifikant einen patientenrelevanten Nutzen, selbst bei alternativer Operationalisierung des Ansprechens der biochemischen Kenngrößen.</b></p>	
	<p><b>2. Studienqualität von POISE-RCT und –LTSE</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der <b>doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie</b> („POISE“, 747-301, NCT 01473524) <b>mit Evidenzgrad 1b. Diese Studie wurde entsprechend ICH-E3 und Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt</b> und von den europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden geprüft, was beispielsweise die a priori-Erstellung, d.h.</p>	<p>Die Ergebnisse, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, stammen aus der 3-armigen randomisierten, multizentrischen, kontrollierten POISE-Studie. In der doppelblinden Studienphase wurden zwei Dosierungsschemata (10 mg; Titration</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor dem Entblinden erstellten, Statistical Analysis Plan (SAP) beinhaltet. Die POISE-RCT enthält drei Arme:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Obeticholsäure (10 mg)+UDCA oder bei Monotherapie Obeticholsäure (10mg) [im Rechtsgebiet der EMA, und damit in Deutschland <b>nicht zugelassen</b>],</li> <li>2) Obeticholsäure (Titration 5mg auf 10mg)+UDCA oder bei Monotherapie Obeticholsäure (Titration 5mg auf 10mg) [im Rahmen der europäischen Zulassung, damit <b>für Deutschland zugelassen</b>],</li> <li>3) UDCA+Placebo oder bei Monotherapie Placebo</li> </ol> <p>Die Indikation für Obeticholsäure bei PBC gemäß Zulassung und SmPC sieht eine Titration der Behandlung vor (11). Somit ist der Behandlungsarm "Obeticholsäure 10mg" mit einer festen Dosis ohne Titration nicht zulassungskonform innerhalb der EMA, und wurde deshalb im Dossier nicht dargestellt. Bei der Randomisierung erfolgten keine Fehler, so dass das für die Analyse des Effektivitätspunktes genutzte Full Analysis Set (FAS) mit dem Safety-set für Analysen der Verträglichkeit übereinstimmte. In der Konsequenz hieraus ist <u>für das numerische Ergebnis die Eingruppierung eines Endpunktes als Morbiditäts- oder Sicherheitsendpunkt unerheblich.</u></p> <p><b>Die Endpunkte der POISE-Studie decken alle Endpunktkategorien der in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunktdimensionen</b></p>	<p>von 5 mg auf 10 mg) von OCA jeweils zusätzlich zur Basistherapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA), gegenüber Placebo verglichen (Arm 1: 5 bis max. 10 mg, Arm 2: durchgängig 10 mg). Bei UDCA Unverträglichkeit erfolgte der Vergleich der OCA Monotherapie mit Placebo. Da die Patientenzahl in der Monotherapie (N =10) sehr gering war, werden die entsprechenden Ergebnisse aufgrund der Aussageunsicherheit im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse zur Monotherapie nicht separat dargestellt werden, sondern im Folgenden die Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes (Mono-und Kombinationstherapie, s. Zulassung) betrachtet wird. An die 12-monatige doppelblinde, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase (DB) schloss sich eine bis zu 5 Jahre dauernde Langzeitbeobachtungsstudie (LTSE) an. Aus der doppelblinden Phase konnte nur der zulassungsgerechte Titration-Arm mit einem Beginn der OCA Therapie mit 5 mg und einer, nicht durch Nebenwirkungen limitierten, schrittweisen Dosiserhöhung bis zur Ziel-Dosierung von 10 mg (N=70) und der Placebo-Arm (N=73) herangezogen werden. Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nicht-vergleichende einarmige Studie. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse aus dieser Studienphase keine verlässlichen Aussa-</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit <b>ab</b>, wobei für die Lebensqualität der krankheitsspezifisch validierte, breit akzeptierte PBC-40 Fragebogen verwendet wurde ((1); siehe auch Angaben zum PBC-40 unter: <a href="http://www.uk-pbc.com">www.uk-pbc.com</a>; Link überprüft 27.04.2017).</p> <p>In der anschließenden <b>Langzeit-Sicherheitsphase (LTSE-Phase) der POISE-Studie</b> werden die <b>Patienten bis zu 5 Jahre nachbeobachtet</b>. Zum Datenschnitt <b>31.1.2017</b> liegen <b>neue, erweiterte Langzeit-Daten</b> der LTSE mit einem Follow-up-Zeitraum von bis zu 39 Monaten nach Ende der RCT-Phase vor und werden mit dieser Stellungnahme zur Berücksichtigung eingereicht (12), siehe auch folgender Punkt 3 dieser Stellungnahme. Die zum Abgabezeitpunkt des Dossiers aktuellen Daten der LTSE-Studie (Datenschnitt 31.1.2016) wurden im Dossier unter 4.3.2.3.3 dargestellt und die spezifischen Analysen in Modul 5 abgelegt. Dies erfolgte, um eine Aussage über langfristige Sicherheit und Effektivität im Anschluss an POISE zur ermöglichen. Die <u>Analysen im Dossier beinhalten deshalb nur Patienten mit zulassungskonformer Therapie mit Obeticholsäure in der LTSE und in der randomisierten Studienphase.</u> Der Interim-Studienbericht der LTSE vom April 2015 (Datenschnitt 31.8.2014) sowie der Statistical Analysis Plan der LTSE wurde dem G-BA, wie nachträglich gewünscht, übermittelt. Insbesondere vor dem Hintergrund einer Therapie für ein seltenes Leiden liegen hiermit <b>aussagekräftige Daten über einen langen follow-</b></p>	<p>gen zu. Zusammenfassend ist für die 12-monatige Doppelblindphase das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; für die LTSE-Phase ist das Verzerrungspotenzial hoch, da es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend nur die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase für die Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>up-Zeitraum von insgesamt 51 Monaten (RCT+LTSE Phase der POISE) vor, welche die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit Obeticholsäure klar bestätigen.</u></b></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Berücksichtigung der sich an die akzeptierte, randomisierte kontrollierte Studie 747-301 (POISE) anschließenden LTSE-Phase als qualitativ hochwertige Datengrundlage zur Ableitung des Zusatznutzens von Obeticholsäure.</p>	
	<p><b>3. Aktualisierte Daten und laufende RCTs zu Obeticholsäure</b></p> <p><b>3.1 Aktualisierte Langzeitdaten zu Obeticholsäure</b></p> <p><i>Anmerkung:</i> Im Dossier zu Obeticholsäure vom 09.01.2017 wird die Langzeitsicherheitsstudie (long term extension phase, LTSE) der POISE Studie (747-301) dargestellt. Der letztverfügbare Datenstand zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war der 31. Januar 2016.</p>	<p>An die 12-monatige doppelblinde, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase (DB) schloss sich eine bis zu 5 Jahre dauernde Langzeitbeobachtungsstudie (LTSE) an. Aus der doppelblinden Phase konnte nur der zulassungsentsprechende Titrations-Arm mit einem Beginn der OCA Therapie mit 5 mg und einer, nicht durch Nebenwirkungen limitierten, schrittweisen Dosiserhöhung</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwischenzeitlich liegt der <b>aktuelle Datenstand mit cut-off 31. Januar 2017</b> vor. Da die Daten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlagen, konnten sie im Nutzenbewertungsdossier noch nicht dargestellt werden. Die Langzeitauswertungen für diesen Datenstand werden als beigefügtes Dokument vorgelegt (12). Die Ergebnisse von bis zu 39 Monaten Follow-up-Zeit in der LTSE <b>bestätigen die kontinuierliche und anhaltende Wirksamkeit von Obeticholsäure</b>. Beispielhaft sind hier die Ergebnisse für den primären Endpunkt graphisch dargestellt:</p>	<p>bis zur Ziel-Dosierung von 10 mg (N=70) und der Placebo-Arm (N=73) herangezogen werden. Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nichtvergleichende einarmige Studie. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse aus dieser Studienphase keine verlässlichen Aussagen zu. Zusammenfassend ist für die 12-monatige Doppelblindphase das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; für die LTSE-Phase ist das Verzerrungspotenzial hoch, da es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend nur die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase für die Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

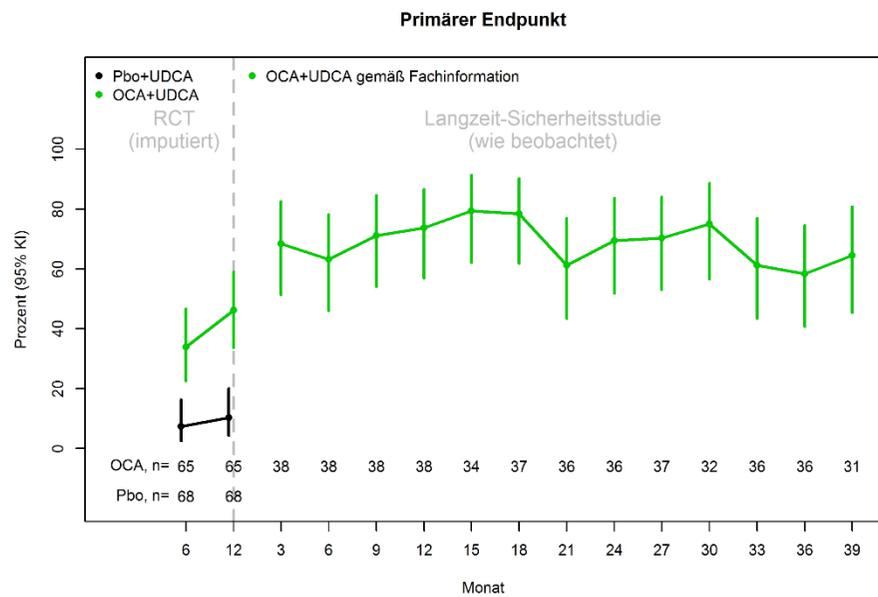


Abbildung 1: Aktualisierte Ergebnisse für den primären Endpunkt (Anteil Patienten mit AP <1,67x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ULN und AP-Reduktion von ≥15%) aus RCT und Langzeit-Sicherheitsstudie (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Kombinationstherapie. Datenschnitt 31.01.2017 (12)

Aussagekräftige Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erfordern eine deutlich längere Beobachtungszeit als in der Studie und der folgenden LTSE Phase realisiert. Die Ergebnisse der kontrollierten Studie COBALT (747-302), welche patientenrelevanten Endpunkte misst, werden im Oktober 2023 erwartet. Der Termin für die Befristung ist der nach Angaben der EMA und des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier erwartete Zeitpunkt der Publikation der Studienresultate.

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Obeticholsäure bestätigt sich damit auch bei noch längerer Nachverfolgungszeit in der einarmigen Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE) der in der randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten multi-zentrischen Therapiephase nachgewiesene Zusatznutzen. Für die besagte 12-monatige <b>RCT besteht ein durchgängig statistisch signifikanter Vorteil für Obeticholsäure im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard UDCA. Alle Einzelkomponenten des primären Endpunktes sowie weitere prädefinierte Ansprechkriterien zeigen ebenfalls durchgängig einen statistisch signifikanten Vorteil für Obeticholsäure (12).</b></p> <p>Der G-BA hat in der Dossierbewertung – abweichend von der Darstellungsweise Intercepts analog der Zulassung – in den Hauptanalysen nicht in die Kombinationstherapie von Obeticholsäure+UDCA (versus Placebo+UDCA) und Monotherapie mit Obeticholsäure (vs. Placebo) unterschieden, sondern diese Unterscheidung als Subgruppenanalyse vorgenommen. Eine gesonderte Betrachtung der Teilpopulation mit Monotherapie erfolgte im Dossier von Intercept vor dem Hintergrund der Indikation und Darstellungsweise in der Fachinformation (11) sowie dem EPAR (13). Für die Datenanforderung und Datenlieferung der aktualisierten Analysen war im Zeitfenster der Stellungnahmefrist keine Änderung der Darstellungsweise mehr möglich, deshalb erfolgt</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Darstellung des primären Endpunkts für die Subgruppe Kombinationstherapie gemäß G-BA Bewertung. Aktualisierte Werte für die Gesamtgruppe werden zusätzlich im Anhang dargestellt (12).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Berücksichtigung der aktualisierten Langzeitdaten von Obeticholsäure von bis zu 39 Monaten Follow-up bei der Bewertung des Zusatznutzens.</b></p> <p><b>3.2 Aktuelles Protokoll zur laufenden doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie 747-302 („Cobalt“) und Studie 747-401</b></p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Im Dossier wurde auf die bereits seit Ende 2014 laufende <b>Phase 3b-Studie 747-302</b> („COBALT“) hingewiesen. Diese doppelblinde, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studie untersucht den Einfluss von Obeticholsäure auf <b>unmittelbar patientenrelevante Endpunkte (beispielsweise Tod, Lebertransplantation, hepatozelluläres Karzinom)</b>. Die minimale Follow-up-Zeit beträgt 6 Jahre, so dass eine Gesamtstudienlaufzeit von etwa 8 Jahren erwartet wird. Gemäß Fachinformation, und in Abstimmung mit der European Medicines</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Agency (EMA), ist ein Abschlussbericht 2023 vorzulegen (11, 13). Der G-BA führt die laufenden Studien 747-302 (klinische Endpunktstudie) und Studie 747-401 (Patienten mit Leberfunktionsstörung mit dem Fokus auf pharmakokinetische Aspekte) auch in seiner Nutzenbewertung auf ((5), S.9 und S. 76).</p> <p>Die Studie 747-401 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Obeticholsäure bei Patienten mit PBC und mäßig schwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, bei der der Abschlussbericht bis 2020 erwartet wird. In der Studie werden keine Endpunkte mit Relevanz zur Beurteilung des Zusatznutzens gemäß der AMNutzenV betrachtet. Das Studienprotokoll wird mit dieser Stellungnahme eingereicht (14).</p> <p>Die Studie 747-302 hingegen ist eine randomisierte Endpunktstudie. Sie rekrutiert konstant planmäßig. Das aktuelle Studienprotokoll wird mit dieser Stellungnahme eingereicht (15).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:  <b>Kenntnisnahme des Studienprotokolls der laufenden maßgeblichen RCT zur Beurteilung unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkte 747-302, für die für das Jahr 2023 der Abschlussbericht erwartet wird.</b></p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA, S. 84	<p><b>4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b></p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In der Dossierbewertung wird angeführt: „Die Behandlung mit Obeticholsäure sollte unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit primärer biliärer Cholangitis (primäre biliäre Zirrhose) begonnen werden.“ (S.84, G-BA) Weder in der Fachinformation (11) noch in SmPC (16) oder anderen Unterlagen der EMA (<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004093/human_med_002043.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004093/human_med_002043.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>; Link überprüft 27.04.2017) finden sich entsprechende Hinweise, auch nicht im Rahmen eines Risk-management-Plans. Diese Anforderung des G-BA ist nicht durch die Zulassung oder andere Sicherheitsauflagen begründet.</p> <p>„Erfahrung bei der Behandlung von Patienten [...]“ ist ein unbestimmter Begriff. Das gilt auch für die geforderte „Aufsicht“ über behandelnde Ärzte, die eine Hierarchie bzw. Kontrollfunktion von hier verschiedenen behandelnden Ärzten impliziert. Intercept stimmt mit dem gemeinsamen Bundesausschuss überein, dass die Behandlung Facharztstandard entsprechen soll, sieht jedoch keine Grundlage für darüber hinausgehende Anforderungen entsprechend Fachinformation (11), SmPC</p>	<p>Für die qualitätsgesicherten Anwendung erachtet der G-BA den Hinweis „Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obeticholsäure soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PBC erfahrene Fachärzte erfolgen“, für sachgerecht, insbesondere, da es sich bei der PCB um eine seltene und schwerwiegende Erkrankung handelt</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(16), EPAR (13), insbesondere nicht im Rahmen eines Über-/Unterordnungsverhältnisses. Vielmehr bestünde die Gefahr, auf Grund der tatsächlichen Versorgungsstruktur eine Unter- und Fehlversorgung zu begünstigen, auch und gerade vor dem Hintergrund der Versorgung im Rahmen einer Therapie für eine seltene Erkrankung. Die aktuelle medizinische Leitlinie (1) sieht auch keine entsprechenden Anforderungen vor.</p> <p>Entsprechend einer aktuellen Darlegung des G-BA in den Tragenden Gründen bei anderen Verfahren zu seltenen Erkrankungen gilt: „Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.“ (17) Für UDCA findet sich unter Punkt 4.4 der Fachinformation der Hinweis „sollen unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden“ (18). Ein vergleichbarer oder darüber hinausgehender Hinweis für Obeticholsäure findet sich nicht (11).</p> <p>Der aktuelle Wissensstand gebietet keine solche Ergänzung, da im Vergleich zur aktuellen Fachinformation kein neuerer Wissensstand vorliegt, der zusätzliche Sicherheitsanforderungen rechtfertigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Verweis auf die Vorgaben der einschlägigen Quellen Fachinformation und EPAR. Anforderung im Sinne einer Behandlung entsprechend Facharztstandard, bzw. unter ärztlicher Kontrolle.</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 6	<p><b>5. Patientenzahl (Anmerkungen des IQWiG)</b></p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p><b>5.1 Datenpool GKV-Daten</b></p> <p>Vom IQWiG wird angemerkt, dass bei der "Datenanalyse aus dem Datenpool der Betriebskrankenkassen" genaue Angaben zur Zusammensetzung der Versicherten in der Datenquelle, Umgang mit fehlenden Daten und zum konkreten Vorgehen bei der alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung auf die gesamte GKV fehlen.</p> <p>Aus Sicht von Intercept ist die methodische Genauigkeit und Übertragbarkeit der verwendeten Krankenkassendaten im Kontext der Analyse mit GKV-Sekundärdaten entscheidend. Verwendet wurden die jeweils vollständigen Daten mehrerer jeweils bundesweit vertretener Betriebskrankenkassen und einer Innungskrankenkasse mit insgesamt fast 5 Millionen Versicherten.</p> <p>Um das grundsätzliche „Defizit“ bei Stichprobenerhebungen auszugleichen, müssen Ergebnisse, insbesondere Prävalenzschätzungen, normiert und standardisiert werden. Häufig wird dafür die Methodik der alters- und geschlechtsadjustierten Hochrechnung empfohlen. Diese wurde in der vorliegenden Auswertung zu PBC angewandt, indem hier zwei der wichtigsten soziodemographischen Variablen (Alter und Geschlecht) genutzt werden um eine Aussage darüber zu treffen, wie</p>	<p>Die Angaben zu den Patientenzahlen stammen aus den im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Berechnungen.</p> <p>Die über 5 Jahre beobachtete Anzahl von Patienten mit einer Diagnose der PCB in wenigstens 2 Quartalen im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren (M2Q) wurde als Basis der Berechnung der Häufigkeit der PCB in Deutschland herangezogen, unter Hinzunahme von aus der Literatur ermittelten Angaben zur Prävalenz der Behandlung mit UDCA und des unzureichendem Ansprechens oder der UDCA Unverträglichkeit wurde nach Berücksichtigung des Anteils der GKV Versicherten die Spanne 1050 bis 7.350 Patienten ermittelt. Kritik an dieser Berechnung betrifft den potentiellen Einschluss von stationär behandelten Patienten und die nicht hinreichende Evidenz für die Bestimmung des Anteils von Patienten, die eine UDCA Unverträglichkeit aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hoch die Betroffenheit an PBC in einer durch diese Variablen eingeschränkten Gruppe (Alters- und Geschlechtsgruppe) ist. Entsprechend erfolgte eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung des Versichertenpools auf die „KM6“ für die Prävalenzschätzung (siehe KM6 Beschreibung <a href="http://www.qbe-bund.de/qbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&amp;p_aid=0&amp;p_knoten=FID&amp;p_sprache=D&amp;p_suchstring=9156">http://www.qbe-bund.de/qbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&amp;p_aid=0&amp;p_knoten=FID&amp;p_sprache=D&amp;p_suchstring=9156</a>; Link überprüft 27.04.2017). Dabei wird die Annahme getroffen, dass diese Betroffenheit je Alter und Geschlecht einen konstanten Wert darstellt und damit auch für die Grundgesamtheit gilt. Durch die Standardisierung dieser Betroffenheit auf die KM6, und eine Summenbildung über alle sogenannten Alters- und Geschlechtsgruppen (AGG) hinweg, kann somit die Anzahl der Betroffenen in der GKV „ausreichend repräsentativ“ angenähert werden. Dabei ist dann die eigentliche Kassenzusammensetzung zu vernachlässigen, solange jede AGG in ausreichender Größe besetzt ist. Dies ist bei nahezu 5 Millionen Versicherten der Fall:</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

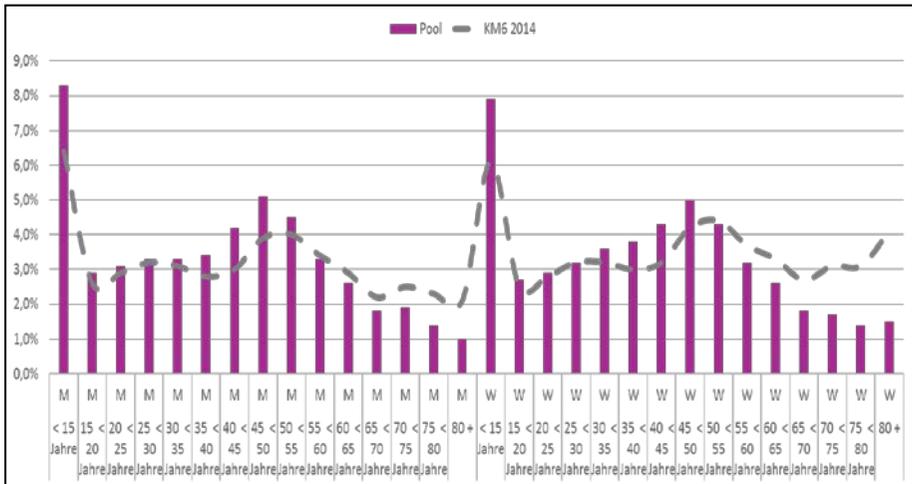


Abbildung 4: Vergleich Datenpool verwendete GKV-Stichprobe und KM6 2014

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																													
	<div data-bbox="293 544 1196 895"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gender</th> <th>Age Group</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>M</td><td>&lt;15</td><td>0,006%</td></tr> <tr><td>M</td><td>15-20</td><td>0,005%</td></tr> <tr><td>M</td><td>20-25</td><td>0,001%</td></tr> <tr><td>M</td><td>25-30</td><td>0,006%</td></tr> <tr><td>M</td><td>30-35</td><td>0,007%</td></tr> <tr><td>M</td><td>35-40</td><td>0,009%</td></tr> <tr><td>M</td><td>40-45</td><td>0,013%</td></tr> <tr><td>M</td><td>45-50</td><td>0,009%</td></tr> <tr><td>M</td><td>50-55</td><td>0,019%</td></tr> <tr><td>M</td><td>55-60</td><td>0,005%</td></tr> <tr><td>M</td><td>60-65</td><td>0,014%</td></tr> <tr><td>M</td><td>65-70</td><td>0,025%</td></tr> <tr><td>M</td><td>70-75</td><td>0,044%</td></tr> <tr><td>M</td><td>75-80</td><td>0,001%</td></tr> <tr><td>M</td><td>80+</td><td>0,001%</td></tr> <tr><td>W</td><td>&lt;15</td><td>0,002%</td></tr> <tr><td>W</td><td>15-20</td><td>0,007%</td></tr> <tr><td>W</td><td>20-25</td><td>0,015%</td></tr> <tr><td>W</td><td>25-30</td><td>0,015%</td></tr> <tr><td>W</td><td>30-35</td><td>0,024%</td></tr> <tr><td>W</td><td>35-40</td><td>0,030%</td></tr> <tr><td>W</td><td>40-45</td><td>0,064%</td></tr> <tr><td>W</td><td>45-50</td><td>0,088%</td></tr> <tr><td>W</td><td>50-55</td><td>0,118%</td></tr> <tr><td>W</td><td>55-60</td><td>0,098%</td></tr> <tr><td>W</td><td>60-65</td><td>0,133%</td></tr> <tr><td>W</td><td>65-70</td><td>0,105%</td></tr> <tr><td>W</td><td>70-75</td><td>0,105%</td></tr> <tr><td>W</td><td>75-80</td><td>0,041%</td></tr> <tr><td>W</td><td>80+</td><td>0,041%</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung 5: Betroffenheit von der Diagnose PBC je Alters- und Geschlechtsgruppe (AGG)</p> <p>Dieses Vorgehen der Hochrechnung auf der Basis von AGG auf KM6 ist ein Standardvorgehen für die Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs und wurde deshalb im Dossier im Detail nicht weiter beschrieben. Für weitere Details der Methodik siehe Gutachten zum Risikostrukturausgleich (<a href="http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/wissenschaftlicher-beirat.html">http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/wissenschaftlicher-beirat.html</a>; Link überprüft 27.04.2017)</p>	Gender	Age Group	Prevalence (%)	M	<15	0,006%	M	15-20	0,005%	M	20-25	0,001%	M	25-30	0,006%	M	30-35	0,007%	M	35-40	0,009%	M	40-45	0,013%	M	45-50	0,009%	M	50-55	0,019%	M	55-60	0,005%	M	60-65	0,014%	M	65-70	0,025%	M	70-75	0,044%	M	75-80	0,001%	M	80+	0,001%	W	<15	0,002%	W	15-20	0,007%	W	20-25	0,015%	W	25-30	0,015%	W	30-35	0,024%	W	35-40	0,030%	W	40-45	0,064%	W	45-50	0,088%	W	50-55	0,118%	W	55-60	0,098%	W	60-65	0,133%	W	65-70	0,105%	W	70-75	0,105%	W	75-80	0,041%	W	80+	0,041%	
Gender	Age Group	Prevalence (%)																																																																																													
M	<15	0,006%																																																																																													
M	15-20	0,005%																																																																																													
M	20-25	0,001%																																																																																													
M	25-30	0,006%																																																																																													
M	30-35	0,007%																																																																																													
M	35-40	0,009%																																																																																													
M	40-45	0,013%																																																																																													
M	45-50	0,009%																																																																																													
M	50-55	0,019%																																																																																													
M	55-60	0,005%																																																																																													
M	60-65	0,014%																																																																																													
M	65-70	0,025%																																																																																													
M	70-75	0,044%																																																																																													
M	75-80	0,001%																																																																																													
M	80+	0,001%																																																																																													
W	<15	0,002%																																																																																													
W	15-20	0,007%																																																																																													
W	20-25	0,015%																																																																																													
W	25-30	0,015%																																																																																													
W	30-35	0,024%																																																																																													
W	35-40	0,030%																																																																																													
W	40-45	0,064%																																																																																													
W	45-50	0,088%																																																																																													
W	50-55	0,118%																																																																																													
W	55-60	0,098%																																																																																													
W	60-65	0,133%																																																																																													
W	65-70	0,105%																																																																																													
W	70-75	0,105%																																																																																													
W	75-80	0,041%																																																																																													
W	80+	0,041%																																																																																													

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5.2. Größe der Patientenzahl</b></p> <p>Die im Dossier durchgeführte Hochrechnung der Prävalenz aus Krankenkassendaten auf Basis einer Analyse des Zentralinstituts für kasernenärztliche Versorgung (ZI; (19)) wird auf Grund der Unterschiedlichkeit der Erhebungsmethoden (u.a. Nicht-Verwendung des „M2Q“-Kriteriums durch das ZI) vom IQWiG in Frage gestellt. Es wird von einer Überschätzung der Prävalenz ausgegangen und „<b>15,47 bis 22,72 pro 100.000 GKV</b>“ Versicherte als realistisch angegeben. ((20), S6).</p> <p>Intercept erkennt diesen Hinweis an. Darauf basierend ergeben sich für die Zielpopulation:</p> <p>Mit der vom IQWiG angegebenen Prävalenz ergeben sich für die GKV (70,290 Millionen Versicherte) zwischen 10.874 und 15.970 Patienten mit PBC.</p> <p>Die Zahl der nicht auf UDCA ansprechenden Patienten ergibt sich aus dem Anteil der mit UDCA therapierten Patienten (Vgl. Modul 3, Nr. 1 Zusatztable 3-F) und dem Anteil der nicht auf UDCA ausreichend ansprechenden Patienten (Vgl. Modul 3, Nr. 2 Zusatztable 3-F).Somit folgt eine Spanne <b>für nicht ausreichend auf UDCA ansprechende Patienten</b> von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>(1-21,3\%)*11\%*10.874 = \mathbf{941 \text{ Patienten}}</math></li> <li>• bis <math>(1-15,5\%)*52\%*15.970 = \mathbf{7.017 \text{ Patienten.}}</math></li> </ul>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Quantifizierung der Patientengruppe, die Obeticholsäure als Monotherapie auf Grund einer vorliegenden Unverträglichkeit von UDCA erhalten, basiert lt. IQWiG in nicht nachvollziehbarer Weise aus dem Dossier auf den Daten der Phase-III-Studie (POISE) ((20), S. 6). Zwar bildet die vom IQWiG referenzierte Übertragung auf der Basis der Studienpopulation die maximale verwendete Spanne ab. Allerdings deckt sich diese mit Experten-Aussagen bzgl. der Therapie mit UDCA als anerkanntem, sicheren, etablierten ersten Therapie-Ansatz in Deutschland seitens Mitgliedern der DGVS von 1-2% der Patienten, die UDCA nicht tolerieren, wie in der Herleitung in Modul 3 ebenfalls angegeben ist. Auf Grund der Seltenheit einer UDCA-Unverträglichkeit im Rahmen einer seltenen Erkrankung ist keine geeignetere Quantifizierung auf der Basis der Literatur möglich. In verschiedenen Bewertungen wurde deshalb als bestverfügbare Evidenz auf Expertenmeinung zurückgegriffen (21, 22), und im Dossier maximal 3,9% Unverträglichkeit angenommen. Eine UDCA-Unverträglichkeit in einer Größenordnung von 1%-2% ist als Expertenaussage anzunehmen (Dossier: 0,8%-3,9%; siehe Modul 3, Nr. 3 Zusatztable 3-F)). Mit 1-2% errechnen sich für eine Monotherapie mit Obeticholsäure 109 bis 319 Patienten. Damit ergeben sich für die Zielpopulation von Obeticholsäure insgesamt (Kombinations- und Monotherapie) 1.050 bis 7.336 Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Intercept Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: <b>Verwendung einer Gesamtpatientenzahl von Patienten mit PBC von 10.874 und 15.970 sowie einer Zielpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA oder Unverträglichkeit dessen von 1.050 – 7.336 Patienten.</b>	

## Literaturverzeichnis

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. [online]. 2017. [Aufgerufen am 19.04.2017]. URL: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30186-1/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30186-1/pdf).
2. Hansen BE. The Global PBC Study Group EASL, Vienna 2015 [online]. 2015. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: [http://www.hivforum.org/storage/documents/2015/Liver\\_Forum/hansen\\_presentation\\_liverforum2.pdf](http://www.hivforum.org/storage/documents/2015/Liver_Forum/hansen_presentation_liverforum2.pdf).
3. Lammers WJ, van Buuren HR, Janssen HL, Invernizzi P, Battezzati PM, Floreani A, et al. Validation of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Values as a Surrogate Endpoint in Primary Biliary Cirrhosis - an International, Collaborative Study. *Hepatology*. 2013;58:250A-1A.
4. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-Up Study. *Gastroenterology*. 2014;147:1338-49.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden: Obeticholsäure [online]. 2017. [Aufgerufen am 19.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1791/2017-01-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Obeticholsaeure-D-269.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1791/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obeticholsaeure-D-269.pdf).
6. Harms MH, Lammer WJ, Marmon T, Pencek R, van Buren HR, Hansen BE, et al. Improvement in estimated liver transplant free survival after 1 year of obeticholic acid treatment [online]. 2016. [Aufgerufen am 26.04.2017]. URL: <http://livertree.easl.eu/easl/2016/international.liver.congress/126201/maren.harms.improvement.in.estimated.liver.transplant.free.survival.after.1.html?f=m1>.
7. Harms MH, Lammer WJ, Hansen BE, Mayo M, Pares A. Effect of obeticholic acid treatment in patients with primary biliary cholangitis on categorical shifts in GLOBE score Poster LBP-527 EASL 2017 Congress[online]. 2017. [Aufgerufen am 26.04.2017]. URL: [https://www.ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2017/04/ebooks/2017EASL\\_WEB\\_FullEmbargo.pdf](https://www.ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2017/04/ebooks/2017EASL_WEB_FullEmbargo.pdf).
8. Kruger D. The assessment of jaundice in adults: tests, imaging, differential diagnosis. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2011 Jun;24(6):44-9.Epub 2011/06/21.
9. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *American family physician*. 2004 Jan 15;69(2):299-304.Epub 2004/02/10.
10. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2013 Nov;132(5):871-81.Epub 2013/10/16.
11. Intercept Pharmaceuticals. Fachinformation OCALIVA (OCA) Tabletten [online]. 12.2016. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
12. Intercept Pharmaceuticals. Obeticholsäure (OCALIVA(R)): Zusatzdokument mit ergänzenden Auswertungen als Anhang zur Stellungnahme. 05.2017.
13. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Ocaliva [online]. 2016. [Aufgerufen am 25.04.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004093/WC500218422.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004093/WC500218422.pdf).
14. Intercept. Clinical Study Protocol 747-401 Obeticholic Acid (OCA). 12.2016.

15. Intercept. Clinical Study Protocol 747-302 Obeticholic Acid (OCA). 09.2016.
16. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Ocaliva [online]. 2016. [Aufgerufen am 25.04.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004093/WC500218418.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Macitentan (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2017. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06\\_AM-RL-XII\\_Macitentan\\_D-260\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4310/2017-04-06_AM-RL-XII_Macitentan_D-260_TrG.pdf).
18. Dr. Falk Pharma GmbH. Fachinformation Ursofalk® 500mg Filmtabletten [online]. 05.2014. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
19. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011 [online]. 2015. [Aufgerufen am 02.05.2017]. URL: [http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3\\_2.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/63/VA-63-2015-Seltene%20Erkrankungen-Bericht-V3_2.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Obeticholsäure (primäre biliäre Cholangitis) –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V [online]. 2017. [Aufgerufen am 19.04.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1792/2017-01-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Obeticholsaeure-D-269.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1792/2017-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Obeticholsaeure-D-269.pdf).
21. Food and Drug Administration (FDA) - Center for Drug Evaluation and Research. Summary Review - OCALIVA (obeticholic acid) [online]. 2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/207999Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207999Orig1s000SumR.pdf).
22. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Evidence Report - Obeticholic Acid for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis: Comparative Clinical Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks [online]. 2016. [Aufgerufen am 23.12.2016]. URL: [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/07/NECEPAC\\_OCA\\_PBC\\_Evidence\\_Report\\_FINAL.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/07/NECEPAC_OCA_PBC_Evidence_Report_FINAL.pdf)

## 5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	09.05.2017
Stellungnahme zu	Obeticholsäure (Ocaliva®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18. April 2017 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drugs Obeticholsäure (Ocaliva®) von Intercept Pharma Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Obeticholsäure ist zugelassen zur Behandlung der primären biliären Cholangitis (primäre biliäre Zirrhose) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der zulassungsbegründenden placebo-kontrollierten Studie durchgeführt. Eine anschließende einarmige Langzeit-Sicherheitsstudie wurde nicht herangezogen. In seiner zusammenfassenden Darstellung sieht die G-BA-Geschäftsstelle keine statistisch signifikanten Studieneffekte.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nichtvergleichende einarmige Studie. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse aus dieser Studienphase keine verlässlichen Aussagen zu. Zusammenfassend ist für die 12-monatige Doppelblindphase das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; für die LTSE-Phase ist das Verzerrungspotenzial hoch, da es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend nur die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase für die Bewertung herangezogen.</p>
<p><b>Keine Berücksichtigung bzw. Darstellung der Studienergebnisse</b></p> <p>Anzumerken ist, dass der G-BA eine Reihe von Endpunkten, insb. auch den primären Endpunkt, mit der Begründung einer fehlenden Surrogatvalidierung aus seiner Bewertung ausgeschlossen hat.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der POISE-Studie, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, ist aus drei Einzelkomponenten zusammengesetzt: Anteil von Patienten mit jeweils alkalischer Phosphatase (ALP) &lt; 1,67 x der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Die Laborparameter wurden für die vorliegende</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung des vfa ist der vom G-BA praktizierte Ausschluss der verfügbaren Endpunkte weder sachgerecht und noch sinnvoll. Der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz widerspricht zudem der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines Bruchteils der Ergebnisse der die Zulassung begründenden Studien.</p>	<p>Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

### 5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	04. Mai 2017
Stellungnahme zu	Obehtiolsäure / Ocaliva®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Bedeutung der Wirkstoffs im Anwendungsgebiet</u></p> <p>Mit Obechtiolsäure liegt ein Wirkstoff zur Behandlung der primär biliären Cholangitis vor, der in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen zum Einsatz kommt, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.</p> <p>Die Europäische Arzneimittelagentur EMA hat zum Zeitpunkt der Zulassung in ihrer „Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation“<sup>1</sup> folgendes festgestellt: <i>„Primary biliary cirrhosis remains a condition that is debilitating in the long-term and life-threatening because, when the disease progresses, it may lead to scarring and liver failure, and may increase the risk of liver cancer.“</i></p> <p>Die EMA stellt weiterhin fest, dass trotz einer bestehenden Therapieoption zur Behandlung der Erkrankung der Wirkstoff Obechtiolsäure einen „klinisch relevanten Vorteil“ im Sinne eines Zusatznutzens bietet: <i>„The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Ocaliva in primary biliary cirrhosis is justified on the basis of the results of a clinical study in patients with the condition, which showed that Ocaliva can reduce the blood levels of bilirubin and ALP (markers of liver damage) in patients who do not respond adequately or cannot take UDCA. This is considered an indication of improvement of liver function.“</i></p>	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Therefore, although other methods for the treatment of this condition have been authorised in the EU, the COMP concluded that Ocaliva is of significant benefit to patients affected by primary biliary cirrhosis.”</i></p> <p>In einer Pressemitteilung zur Zulassungsempfehlung des Wirkstoffs<sup>2</sup> äußert sich die EMA ergänzend wie folgt: <i>“UDCA is the only medicine currently approved to treat primary biliary cholangitis, but up to half of all patients treated with UDCA either fail to respond to the medicine or experience limited benefits. There is therefore a clear unmet medical need for these patients, as well as for patients who are unable to tolerate treatment with UDCA.”</i></p>	
<p><u>Vollständige Berücksichtigung des kombinierten Wirksamkeitsendpunkts</u></p> <p>In der Dossierbewertung stellt die Geschäftsstelle auf Seite 23 f. dar, dass <i>„abweichend von der Einschätzung des pU [...] der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt – definiert als dichotomer kombinierter Endpunkt aus Alkalische Phosphatase (ALP) &lt; 1,67 x ULN bei gleichzeitiger Reduktion des ALP-Wertes um mindestens 15 % und einem Gesamt-B ULN – als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft [wird]. Da es sich jedoch um das primäre Zielkriterium der Studie handelt, wird dieser Endpunkt dennoch ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Abweichend davon schätzt die EMA den Wert des Endpunkts (siehe oben) wie folgt ein: <i>„The COMP concluded that the claim of</i></p>	<p>Der primäre Endpunkt der POISE-Studie, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, ist aus drei Einzelkomponenten zusammengesetzt: Anteil von Patienten mit jeweils alkalischer Phosphatase (ALP) &lt; 1,67 x der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Die Laborparameter wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>a significant benefit of Ocaliva in primary biliary cirrhosis is justified on the basis of the results of a clinical study in patients with the condition, which showed that Ocaliva can reduce the blood levels of bilirubin and ALP (markers of liver damage) in patients who do not respond adequately or cannot take UDCA. This is considered an indication of improvement of liver function.</i></p> <p>Es handelt sich im vorliegenden Fall um eine seltene Erkrankung. Studien zur Validierung dieses Endpunkts würden Patientenzahlen benötigen, die im Indikationsgebiet nicht zur Verfügung stehen. Vor diesem Hintergrund und der Einschätzung der Zulassungsbehörde zur Aussagekraft des kombinierten Endpunkts bittet der BPI um eine vollständige Berücksichtigung im Rahmen der Dossierbewertung. Auch wenn der Endpunkt formal nicht validiert ist, ist seine Validität (Indikator zur Verbesserung der Leberfunktion) im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung der Zulassungsbehörde deutlich hervorgehoben worden.</p>	
<p><u>Güte der Studie als methodisch hochwertige RCT</u></p> <p>Der BPI möchte die im vorliegenden Fall im Hinblick auf die Limitationen im Bereich seltener Erkrankung sehr gute Studienlage für Obexocholsäure positiv hervorheben.</p> <p>Die Studie POISE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie mit einer 12-monatigen Behandlungsphase mit anschließender Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE-Phase).</p>	<p>Die Ergebnisse, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, stammen aus der 3-armigen randomisierten, multizentrischen, kontrollierten POISE-Studie. In der doppelblinden Studienphase wurden zwei Dosierungsschemata (10 mg; Titration von 5 mg auf 10 mg) von OCA jeweils zusätzlich zur Basistherapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA), gegenüber Placebo verglichen (Arm 1: 5 bis max. 10 mg, Arm 2: durchgängig 10 mg). Bei UDCA Unverträglichkeit erfolgte der Vergleich der OCA Monotherapie mit Placebo. Da die Patientenzahl in der Monotherapie (N =10) sehr gering war,</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie wurde in 59 klinischen Zentren in 13 Ländern durchgeführt.</p> <p>Die Patientenzahl in dieser Studie war für eine seltene Erkrankung außergewöhnlich hoch: „Geplant war entsprechend dem Protokoll (Amendment 3) eine Fallzahl von 180 Probanden (60 pro Gruppe). Aufgrund eines Screening-Zeitfensters von bis zu 8 Wochen hatten einige Probanden bereits erfolgreich die Screening-Prozedur durchlaufen, alle Einschlusskriterien erfüllt und waren für die Randomisierung vorgesehen, obwohl die geplante Fallzahl von 180 Probanden bereits erreicht war. Diese Probanden wurden nach Absprache mit dem Sponsor ebenfalls randomisiert. Somit wurden insgesamt 316 Patienten gescreent und 217 Patienten randomisiert.“ (Seite 14 Dossierbewertung)</p> <p>Vor dem Hintergrund der mit dieser Studie zur Verfügung stehenden Evidenzbasis wäre es aus Sicht des BPI geboten, die vorliegende Evidenz vollständig und ohne Abstriche im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehen. In diesem Kontext wäre aus Sicht des BPI auch zu berücksichtigen, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, bei der aufgrund der kleinen Patientenzahlen eine Nicht-Berücksichtigung von vorhandener (in diesem Fall methodisch zweifellos hochwertiger) Evidenz aus formalen Gründen besonders kritisch zu bewerten wäre.</p>	<p>werden die entsprechenden Ergebnisse aufgrund der Aussageunsicherheit im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse zur Monotherapie nicht separat dargestellt werden, sondern im Folgenden die Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes (Mono- und Kombinationstherapie, s. Zulassung) betrachtet wird. An die 12-monatige doppelblinde, Placebo-kontrollierte Behandlungsphase (DB) schloss sich eine bis zu 5 Jahre dauernde Langzeitbeobachtungsstudie (LTSE) an.</p>
<u>Verwendung der LTSE-Phase als Langzeit-follow up</u>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Dossierbewertung wird zur LTSE-Phase auf Seite 78 folgendes ausgeführt: <i>„Die offene und damit unverblindete einarmige LTSE-Phase schloss sich unmittelbar an die 12-monatige DB-Phase an und ist auf 5 Jahre ausgelegt (aktuell noch laufend). Die Ziele der LTSE-Phase waren die Bewertung der Effektivität und der Sicherheit der Behandlung mit OCA sowie der Dauerhaftigkeit der Effekte aus der 12-monatigen DB-Phase. [...] Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe kann auf Studien- und Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.“</i></p> <p>Zwar werden in der Dossierbewertung durchgehend auch die Ergebnisse aus der LTSE-Phase berichtet, im Kapitel 5 kommt die Geschäftsstelle jedoch zu folgender Schlussfolgerung: <i>„Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nicht-vergleichende einarmige Studie. Aufgrund der in der Diskussion aufgeführten Limitationen lassen die Ergebnisse keine verlässliche Aussage zu. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend nur die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase für die Bewertung herangezogen.“</i></p> <p>Dieser Schlussfolgerung kann der BPI nicht folgen. Auch wenn es bezgl. der Studie Kritikpunkte geben mag und das Studiendesign die Aussagekraft und -sicherheit aus methodischen Gründen limitieren sollte, sollte gerade bei einer seltenen Erkrankung die vorliegende Evidenz vollständig in die Bewertung einbezogen werden. Es drängt sich vorliegend der Eindruck auf, dass bei der Bewertung und womöglich aufgrund der überdurchschnittlich guten Evidenz-</p>	<p>Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nicht-vergleichende einarmige Studie. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse aus dieser Studienphase keine verlässlichen Aussagen zu. Zusammenfassend ist für die 12-monatige Doppelblindphase das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig; für die LTSE-Phase ist das Verzerrungspotenzial hoch, da es sich um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>base der besondere Status des Arzneimittels als Orphan Drug teilweise aus dem Auge verloren wurde. Wo bei „klassischen“ Arzneimittel eine Nicht-Berücksichtigung von vorhandener Evidenz aus Sicht des BPI im Verfahren schon kritisch zu bewerten ist, sollte dies bei wenigen Patienten und kleinen Populationen im Fall seltener Erkrankungen auf jeden Fall unterbleiben.</p> <p>Die formale Nicht-Berücksichtigung zu diesem Zeitpunkt wirkt sich auch insofern langfristig schädlich aus, als dem G-BA bekannt ist, dass die LTSE-Phase über insgesamt 5 Jahre weitergeführt wird, es sich also vorliegend um einen vorzeitigen Datenschnitt handelt. Es wäre nicht nachvollziehbar, wenn auch die weitere entstehende Evidenz in dieser Studie zur Langzeitbeurteilung des Arzneimittels seitens des G-BA als nicht „wertig“ zurückgewiesen würde.</p>	
<p><u>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</u></p> <p>In der Dossierbewertung wird hierzu in Kapitel 4 folgendes ausgeführt: <i>„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Obeticholsäure sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit primär biliärer Cholangitis (primär biliäre Zirrhose) begonnen werden.“</i></p> <p>Die Fachinformation sieht nicht vor, dass die Behandlung <i>„unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit primär biliärer Cholangitis (primär biliäre Zirrhose) begonnen werden“</i> muss.</p>	<p>Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obeticholsäure soll nur durch in der Therapie von Patienten mit PBC erfahrene Fachärzte erfolgen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Arzneimittel verfügt über ein gutes Sicherheitsprofil. Weder in den Zulassungsunterlagen, noch im EPAR, der SmPC oder im Rahmen der Vorgaben zum Risk Management Plan sind Einschränkungen zu erkennen, die eine Einschränkung auf bestimmte Ärzte oder Arztgruppen rechtfertigen würden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hält der BPI die über die Fachinformation hinausgehenden Vorgaben im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung für unbegründet.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

## Literaturverzeichnis

1 European Medicines Agency, Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization, Ocaliva (obeticholic acid) for the treatment of primary biliary cirrhosis, EMA/696815/2016

2 European Medicines Agency, Press release, New medicine for rare, chronic liver disease, EMA/CHMP/666310/2016

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	09.05.2017
Stellungnahme zu	<i>Obeticholsäure - 2017-01-15-D-269</i>
Stellungnahme von	DGVS

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der natürliche Verlauf der primär biliären Cholangitis (PBC) und der Progress hin zum Endstadium Leberzirrhose ist sehr langsam. Beispielsweise konnte in einer Studie zum natürlichen Verlauf der PBC berechnet werden, dass das Risiko, die Endpunkte „Tod“ oder „Lebertransplantation“ in den nächsten 10 Jahren zu erreichen, in den frühen histologischen Stadien der PBC bei 6% und in den höhergradigen Stadien bei 32% liegt (1). Dieses Risiko wird durch die aktuell zugelassene Erstlinientherapie mit Ursodeoxycholsäure noch gesenkt. Durch diesen langsam Verlauf einer Seltenen Erkrankung besteht die Notwendigkeit zu Surrogatparametern für die Prognose, um den Nutzen einer neuen Therapie in klinischen Studien zu belegen.</p> <p>In der kürzlich erschienenen, aktualisierten Leitlinie der europäischen Lebergesellschaft (EASL, European Association for the Study of the Liver) zur PBC wird weiterhin der internationale Konsensus dargelegt, dass die Alkalische Phosphatase (AP) und das Bilirubin als Surrogatparameter für die Prognose der PBC verwendet werden können (2,3). Die diversen Studien, die zu dieser Empfehlung geführt haben, sind der Leitlinie zu entnehmen (2). Ferner wird in der Leitlinie das biochemische Ansprechen auf die aktuelle Erstlinientherapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) nach 12 Monaten als am besten validiertes Kriterium klassifiziert, um Patienten mit der Notwendigkeit für eine Zweitlinientherapie zu identifizieren, da sich bei biochemischem Nicht-Ansprechen die Prognose der</p>	<p>Der primäre Endpunkt der POISE-Studie, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, ist aus drei Einzelkomponenten zusammengesetzt: Anteil von Patienten mit jeweils alkalischer Phosphatase (ALP) <math>&lt; 1,67 \times</math> der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) und Gesamt-Bilirubin <math>\leq</math> ULN und ALP-Reduktion <math>\geq 15 \%</math>. Die Laborparameter wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PBC signifikant verschlechtert. Die Studien, welche der Einschätzung der Leitliniengruppe zu Grunde liegen, sind bei der Nutzenbewertung zum Teil überhaupt nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Diese allgemeinen Aspekte müssen bei der Nutzenbewertung beachtet werden. Der Entwurf der Nutzenbewertung erkennt lediglich einen Effekt auf Mortalität als Bewertungskriterium. Wenn man dieses Kriterium anwenden würde, dann müssten so viele Patienten über so lange Zeit in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie behandelt werden, dass dies völlig unrealistisch ist, und somit würde niemals eine neue Therapie für dieses Krankheitsbild den Patienten zur Verfügung stehen. Insofern muss dem Standpunkt, den biochemischen kombinierten Endpunkt der „POISE“-Studie als nicht bewertungsrelevant bzw. als nicht validierten Surrogatmarker einzustufen, klar widersprochen werden (siehe auch unten bei spezifischen Anmerkungen). Alle Fachgesellschaften und mit dem Krankheitsbild befassten Experten werten diesen Surrogatparameter als relevant, als das beste, was zur Verfügung steht, und mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit prädiktiv für Mortalität ebenso wie für krankheitsbedingte Notwendigkeit zur Lebertransplantation.</p> <p>Anders als in dem Entwurf zur Nutzenbewertung ist aber auch das Symptom Pruritus nicht nur relevant, sondern auf Grund der vorliegenden Daten auch relevant für die Nutzenbewertung, weil der Anstieg des Symptoms Pruritus unter Therapie durchaus statistisch signifikant und klinisch relevant ist, wie auch aus dem Appendix der</p>	

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Publikation hervorgeht. Da Pruritus neben dem Symptom Fatigue, das nicht relevant beeinflusst wird, für die Patienten das wichtigste Symptom ist, ist ein Therapieeffekt darauf auch für die Patienten, also aus Patientensicht, hoch relevant.</p>	
<p>Es ist davon auszugehen, dass circa ein Drittel der PBC-Patienten nicht in ausreichendem Maße biochemisch auf die Standardtherapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) ansprechen (4). Es ist in zahlreichen Kohortenstudien übereinstimmend festgestellt worden, dass diejenigen Patienten, die auf UDCA nicht ausreichend ansprechen (und als ausreichend Ansprechen gilt der Abfall der AP, wie als Einschlusskriterium in der POISE-Studie auch) eine deutliche kürzere Lebenserwartung als altersentsprechende Kontrollen haben, während diejenigen, die auf UDCA suffizient ansprechen, eine normale Lebenserwartung haben. Insofern zielt die POISE-Studie genau auf die relevante Risikogruppe mit eingeschränkter Prognose unter der zur Zeit verfügbaren Therapie. Hieraus erklärt sich auch, dass weiterhin in Deutschland eine relevant Zahl an Lebertransplantationen für die Diagnose PBC durchgeführt werden müssen, aber bei vielen Patienten dies wegen Ko-Morbidität oder höherem Alter dies auch keine Therapieoption dann mehr darstellt.</p> <p>Somit bleibt festzuhalten, dass eine Zweitlinientherapie für einen relevanten Anteil von PBC-Patienten benötigt wird. Dies sollte in der Bewertung des Zusatznutzens der Therapie mit Obeticholsäure (OCA) stärker gewürdigt werden, da diese aktuell die einzige zugelassene Therapiealternative für „UDCA-Versager“ darstellt.</p>	<p>Aussagekräftige Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erfordern eine deutlich längere Beobachtungszeit als in der Studie und der folgenden LTSE Phase realisiert. Die Ergebnisse der kontrollierten Studie COBALT (747-302), welche patientenrelevanten Endpunkte misst, werden im Oktober 2023 erwartet. Der Termin für die Befristung ist der nach Angaben der EMA und des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier erwartete Zeitpunkt der Publikation der Studienresultate.</p>

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Einsatz von OCA als Monotherapie bei Unverträglichkeit von UDCA in der „POISE“-Studie basiert auf sehr geringen Patientenzahlen (n=5 im OCA-Titrationsarm und n=5 im Placeboarm) und liefert somit keine aussagekräftige Daten. Man muss die Anforderungen der FDA, die auch im Bericht des IQWiG aufgeführt wird (Seite 77), unterstreichen, weitere Daten durch eine konfirmatorische Studie diesbezüglich zu generieren. Dennoch ist die aktuelle Zulassung für diese Untergruppe von PBC-Patienten zu befürworten, da Ihnen ansonsten keine weitere zugelassene Therapie zur Verfügung steht. Allerdings muss ein Therapieversuch mit OCA, wie auch die bisherige Standardtherapie mit UDCA, bei jedem einzelnen Patienten überprüft werden, da ein Nutzen nur dann zu erwarten ist, wenn ein biochemisches Ansprechen unter Therapie zu beobachten ist.</p>	<p>Die Ergebnisse zur Monotherapie werden auf Grund der geringen Patientenzahl nicht separat dargestellt, es wird die Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes (Mono-und Kombinationstherapie, s. Zulassung) betrachtet.</p>
<p>Was sind die Therapiealternativen bei PBC-Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen?</p> <p>Einige dieser Patienten werden eine assoziierte oder sekundäre Autoimmune Hepatitis (AIH) haben und würden auch von einer Standardtherapie mit Immunsuppressive wie bei AIH profitieren. Da OCA u.a. auch immunsuppressiv wirkt, ist nicht sicher zu beurteilen, inwiefern die positiven Effekte in der POISE-Studie zumindest teilweise auf diesen Effekt zurück zu führen sind. Ein Vergleich Immunsuppression mit Standardtherapien versus OCA wäre wünschenswert, weil auch unklar ist, welche dieser Therapieformen nebenwirkungärmer ist.</p>	<p>Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schon bisher lagen einige Fallserien vor, die berichteten, dass Patienten, die auf UDCA nicht hinreichend ansprechen, mit Fibraten, entweder Fenofibrat oder Bezafibrat erfolgreich behandelt werden können. Diese Medikamente sind für die PBC nicht zugelassen, aber für andere Indikationen zugelassen. Bei der Nutzenbewertung von Alternativtherapien könnte eine Bewertung dieser Therapiealternative zumindest erwogen werden.</p> <p>Auf dem jüngsten „Internationalen Leberkongress 2017“ (ILC, International Liver Congress 2017, 19.-23.04.2017) der europäischen Lebergesellschaft (EASL) wurde in einer Hauptsitzung (Abstrakt LBO-01, „Late breakers: orals“) die Studie „A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso)“ von Corpechot et al. vorgestellt. Diese Studie ist bisher noch nicht publiziert, es ist aber von einer hochrangigen Veröffentlichung in naher Zukunft auszugehen. Bezafibrat wurde in dieser Studie im Rahmen einer off-label Therapie PBC-Patienten mit unzureichendem Ansprechen zusätzlich zur UDCA-Therapie verordnet. Die Bezafibrat-Gruppe zeigte ein signifikant besseres biochemisches Ansprechen mit Verbesserung des Fibrosegrades und Regredienz von Pruritus im Vergleich zur Placebogruppe. Bezafibrat hat derzeit keine Zulassung für die Therapie der PBC in Kombination mit UDCA. Angesichts der jetzt vorliegenden Daten würde man Bezafibrat aber als eindeutig wirksam und indiziert positiv bewerten.</p>	

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend ist OCA eine wirksame Therapie der PBC, mit aber auch signifikanten Nebenwirkungen.</p> <p>Nutzen besteht dann, wenn</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. kein ausreichendes Ansprechen auf eine UDCA-Standardtherapie vorliegt</li><li>2. die Lebenserwartung basierend auf Lebensalter, Ko-Morbidität, und Stadium der PBC-Erkrankung durch die PBC wahrscheinlich durch die PBC eingeschränkt ist</li><li>3. ein Ansprechen auf OCA nach einem 6-monatigen Therapieversuch nachgewiesen werden kann (entsprechend den Kriterien der POISE-Studie)</li><li>4. die Nebenwirkung Juckreiz (Pruritus) bei dem behandelten Patienten unter der Therapie nicht ausgeprägt ist und nicht die Lebensqualität relevant einschränkt.</li></ol> <p>Mit diesen Einschränkungen sollte die Therapie als erstattungsfähig eingestuft werden.</p> <p>Über die Erstattungsfähigkeit von Bezafibrat trotz fehlender Zulassung wäre nachzudenken.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeile 4	<p>Anmerkung: Die Namensgebung der PBC bezieht den Teilaspekt „primär“ nicht darauf, dass die Entzündung an den kleinen Gallenwegen <u>beginnt</u>, sondern ist im pathophysiologischen Sinne zu verstehen, dass die Gallenwegsentzündung nicht sekundär durch einen identifizierbaren Auslöser, sondern aus ungeklärter, am ehesten autoimmuner (primärer) Ursache heraus entsteht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung
Seite 10 und 16	<p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung wird angeführt (Seite 10), dass der Therapiearm „OCA 10mg“ der „POISE“-Studie nicht zulassungskonform entsprechend der Fachinformation behandelt wurde, die eine Anfangsdosis von 5mg einmal täglich vorsieht. Da die „POISE“-Studie ja erst zur Zulassung von OCA geführt hat und die Dosisempfehlung der Fachinformation auf dem Vergleich der zwei unterschiedlichen Therapiearmen</p>	Aus der doppelblinden Phase konnte nur der zulassungsent-sprechende Titrations-Arm mit einem Beginn der OCA Therapie mit 5 mg und einer, nicht durch Nebenwirkungen limitierten, schrittweisen Dosiserhöhung bis zur Ziel-Dosierung von 10 mg (N=70) und der Placebo-Arm (N=73) herangezogen werden.

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(OCA 10mg und OCA-Titrationsarm beginnend mit 5mg mit einer Steigerung auf 10mg) der „POISE“-Studie beruht, ist diese Formulierung verwirrend. Erst im Verlauf (Seite 16) wird deutlich, dass sich der Kommentar darauf bezieht, dass der Therapiearm „OCA 10mg“ nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wird, da diese Dosis nicht zugelassen ist. Dieser Aspekt sollte von vornherein klargestellt werden. Da die Mehrzahl der Patienten, die mit 5mg begonnen haben, auf 10mg die Dosis bei gesteigert haben, ist gerade die Bewertung dieser Dosis sinnvoll.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
Seite 23 oben, Seite 27-29, Seite 76-83	Der primäre kombinierte Endpunkt der „POISE“-Studie bestehend aus AP < 1,67fach der oberen Norm UND normwertigem Bilirubin UND > 15%iger Reduktion der Ausgangs-AP wird vom IQWiG als nicht bewertungsrelevant bzw. als nicht validierter Surrogatmarker eingestuft. Bezüglich der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes wird weiterhin vom IQWiG kritisiert, dass der pharmazeutische Unternehmer nur Analysen	Der primäre Endpunkt der POISE-Studie, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, ist aus drei Einzelkomponenten zusammengesetzt: Anteil von Patienten mit jeweils alkalischer Phosphatase (ALP) < 1,67 x der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Die Laborparameter wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrele-

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Einzelkomponenten des primären Endpunktes für die Subgruppe der Kombinationstherapie bestehend aus UDCA + OCA bzw. Placebo liefert, aber nicht für die Gesamtkohorte, die zusätzlich noch die (geringe) Anzahl an Patienten enthält, die eine OCA-Monotherapie bei Unverträglichkeit von UDCA erhalten haben. Schlussendlich zieht das IQWiG nur Mortalität und Pruritus zur Analyse der Wirksamkeit von OCA heran und stuft die Einschätzung des Zusatznutzens von OCA anhand dieser Parameter als schwierig ein.</p> <p>Wie oben aufgeführt, sind im internationalen Konsensus die AP und das Bilirubin akzeptierte und validierte Surrogatparameter für die Prognose der PBC (1).</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass die Surrogatmarker AP und Bilirubin nicht ausreichend validiert sind (Seite 29) und fordert Metaanalysen von mehreren randomisiert, kontrollierten Studien mit Erhebung von sowohl klinischen Endpunkten wie Überleben oder Lebertransplantation als auch Surrogatparametern. Das IQWiG lehnt Prädiktionsscores wie den „GLOBE“- oder den „UK-PBC“-Score zur Bestätigung der Endpunkte AP und Bilirubin ab, da diese aus Registerarbeiten und nicht aus randomisiert, kontrollierten Studien hervorgegangen sind.</p>	<p>vant eingestuft. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Die Surrogatvalidierung für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Lebertransplantation ist durch ausschließliche Herleitung aus Registerdaten nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demgegenüber ist aufzuführen, dass wie oben beschrieben der Progress der PBC sehr langsam ist und die PBC zu den Seltenen Erkrankungen zählt, sodass einzelne Studien, die auch über mehrere Jahre durchgeführt werden, dennoch die statistische „power“ fehlt, Endpunkte wie Tod oder Lebertransplantation in ausreichendem Maße zu erreichen.</p> <p>Populationsbasierte Studien sagen weiterhin unbehandelten PBC-Patienten eine mittlere Überlebenschance von circa 10 Jahren und ein circa 25%iges Risiko für ein Leberversagen voraus (5). Somit kommt ein Studienarm mit dem natürlichen Verlauf der PBC aus ethischen Gründen heutzutage nicht mehr in Frage.</p> <p>Der „GLOBE“-Score (6), der u.a. die AP und das Bilirubin enthält zur Einschätzung des transplantatfreien Überlebens der PBC, wurde anhand von laborchemischen Variablen nach einjähriger Therapie mit UDCA erstellt. Er wurde aus einer Trainingskohorte von 2488 Patienten entwickelt und in einer Kohorte von 1631 Patienten validiert. Bedenkt man, dass die PBC zu den Seltenen Erkrankungen zählt, erscheint die Größe der Kohorten angemessen, die zur Entwicklung von Surrogatmarker für die Prognose der PBC geführt haben, und als sehr aussagefähig. Dass der UK-PBC score und der GLOBAL PBC-</p>	

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>score mit großen Patientenkohorten zu fast identischen Ergebnisse kommt, unterstreicht die Zuverlässigkeit dieser Prognose-Scores.</p> <p>Eine Reduktion des AP-Wertes &gt; 15% des Ausgangswertes ist, wie im Entwurf korrekt festgestellt wird, kein etablierter Endpunkt in den bisherigen Studien zur therapeutischen Wirksamkeit bei der PBC. Der pharmazeutische Unternehmer begründet diese Einzelkomponente damit, dass hiermit ein Minimum der Senkung der AP für die Patienten gewährleistet wird, deren „Ausgangs-AP“ nur knapp über der Grenze des 1,67fachen der Norm liegt (Seite 28 unten). Da die AP bei Studieneinschluss im Mittel im Titrationsarm „OCA 5-10mg“ bei 326+/-116 und im Placeboarm bei 327+/-115 lag, wird das relevantere Kriterium für den primären Endpunkt das validierte Teilkriterium „AP &lt; 1,67fach der Norm“ gewesen sein. Weiterhin ist der Anteil der Patienten, die den kombinierten Endpunkt erreicht haben, deutlich geringer als der Anteil der Patienten, die das Teilkriterium „Reduktion des AP-Wertes &gt; 15% des Ausgangswertes“ erreichten (Seite 71-72). Das Verzerrungspotential des Teilkriteriums „Reduktion des AP-Wertes &gt; 15% des Ausgangswertes“ wird somit als sehr gering eingestuft.</p>	

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend ist der kombinierte primäre Endpunkt der „POISE“-Studie, entgegen der Auffassung des IQWiG, als bewertungsrelevant einzustufen.	
Seite 23 und 24 oben	Der sekundäre Endpunkt „Fibrosegrad“ (anhand des serologischen ELF-Scores und der transienten Elastographie mittels Fibroscan, sofern am Zentrum verfügbar) wurde vom IQWiG als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Es wird argumentiert, dass bezüglich der Fibrose „die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik dabei jedoch unberücksichtigt bleibt und sich keine direkte Auswirkungen auf den Patienten ableiten lassen“. Auch wenn sich keine signifikanten Unterschiede des Fibrosegrades zwischen Therapie- und Placeboarm in der „POISE“-Studie zeigten, muss betont werden, dass der nicht-invasiven Einschätzung der Leberfibrosierung eine prognostische Bedeutung zukommt, die allerdings noch nicht ausreichend validiert ist (7). Insbesondere eine leicht- bis mittelgradige Fibrose der Leber kann völlig asymptomatisch verlaufen, hat aber dennoch prognostische Bedeutung, in diesem Fall für die PBC, wie für praktisch alle chronischen Lebererkrankungen hinreichend	Argument hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Prof. A. Lohse, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	belegt. Dieser Aspekt ist vor allem für weitere Interventionsstudien zur PBC zu berücksichtigen.	

## Literaturverzeichnis

- 1) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
- 2) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu., Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, Schramm C. *J Hepatol*. 2017 Apr 17. pii: S0168-8278(17)30186-1. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. [Epub ahead of print]
- 3) Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338-49.
- 4) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130(3):715-20.
- 5) Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. 2002;(4):1044-51.
- 6) Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015;149(7):1804-1812.
- 7) Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Obeticholsäure**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Mai 2017  
von 10.00 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Intercept Pharma Deutschland GmbH**:

Herr Böhnke  
Herr Dr. Fischer  
Herr Prof. Dr. Neubauer  
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Friedel  
Frau Lietz

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Lohse

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

--Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, Frau Lietz, meine Herren. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Ocaliva. Wir befinden uns im §-35-a-Verfahren und haben es mit einem Orphan zu tun, das im Wege eines Conditional Approval in den Markt gekommen ist. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. April 2017. Stellung genommen haben dazu zum einen GmbH – das ist der pharmazeutische Unternehmer –, dann die DGVS, dann der BPI und der vfa. Ich begrüße heute – das müssen wir für das Protokoll zu dieser Anhörung festhalten –: zum einen Herrn Böhnke von Intercept Pharma - ist da, ja -, dann Herrn Dr. Fischer, ebenfalls Intercept Pharma, dann Herrn Professor Neubauer, ebenfalls Intercept Pharma, dann Herrn Schwenke, jetzt noch ein bisschen weiter außen, dann für den BPI Herrn Dr. Friedel, dann Frau Lietz – sie haben wir gesehen –, dann für den vfa Herrn Rasch und Herrn Werner. Keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist? – Doch, Herr Professor Lohse, ganz genau, für die DGVS, der Kliniker, den wir dringend brauchen. So, jetzt aber: Keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist. Üblicher verfahrensmäßiger Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb jeweils Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen, Gesellschaft oder Fachgesellschaft nennen.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer einleitenden Betrachtung geben. Mir wäre wichtig, dass wir über zwei, drei Punkte sprechen, die für uns auf alle Fälle noch von Bedeutung sind. Zum einen müsste erörtert werden die Frage, ob der in der Zulassungsstudie herangezogene kombinierte Surrogat-Endpunkt für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens geeignet ist, dann, wie die Frage zu werten ist, dass die laut Fachinformation im Vergleich zu Placebo deutlich erhöhte Inzidenz von starkem Pruritus, einem typischen Symptom der Erkrankung, zu werten ist, dann die Frage, ob es Therapiealternativen zu den OCA gibt und welcher Umfang der Zielpopulation innewohnt, also wie groß die Patientengruppe ist, die hier betroffen ist, weil da auch noch unterschiedliche Betrachtungen angestellt werden. Daneben können natürlich alle anderen Punkte angesprochen werden, die von Interesse sind. Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Herr Böhnke, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Böhnke (Intercept):** Sehr verehrter Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir uns heute zu unserem Präparat Ocaliva, der Obeticholsäure, und dessen Bedeutung in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit primärer biliärer Cholangitis, kurz PBC genannt, austauschen können. Davor möchte ich Ihnen unser Team vorstellen: zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Fischer, er ist bei uns im Hause für die Medizin zuständig und als solcher tief mit PBC und Obeticholsäure vertraut, sowie Herrn Dr. Schwenke, er ist bei uns für die biostatistischen und methodischen Fragestellungen zuständig, zu meiner Rechten Herrn Professor Neubauer, er hat bei uns die API und Kosten aufbereitet, sowie uns im Dossier und zu allgemeinen Aspekten unterstützt. Ich bin Axel Böhnke, Gesundheitsökonom, bei Intercept zuständig für den Marktzugang und damit insbesondere auch für die frühe Nutzenbewertung.

Um die Zeit nicht zu beschneiden, werde ich mich auf die drei wichtigsten Punkte zu Obeticholsäure als Orphan Drug in der Behandlung der PBC fokussieren, damit wir dann, Herr Professor Hecken, natürlich auch Ihre Fragen noch aufnehmen können. Diese Schwerpunkte

sind erstens das Krankheitsbild, zweitens der Nutznachweis, den Sie auch schon angesprochen haben, und drittens die Datenlage.

Wenn wir über PBC sprechen, geht es um eine heimtückische und eine schleichende Erkrankung. Warum? Weil PBC – das ist das Heimtückische – lange Jahre asymptomatisch verlaufen kann. Betroffene können viele Jahre oder gar Jahrzehnte subjektiv beschwerdefrei leben und bemerken dann erst viel zu spät, dass sie irreversibel schwer erkrankt sind. Schleichend deswegen, weil sich parallel in dieser Zeitspanne toxische Gallensäuren anstauen, die das Lebergewebe schädigen. Folgen davon sind Fibrosierung bis hin zur Leberzirrhose, die einerseits eine Lebertransplantation notwendig machen kann und andererseits ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein hepatozelluläres Karzinom darstellt. Eine potenzielle Folge ist auch das leberbedingte Versterben. Für die Patienten ist es daher wichtig, diese Vernarbung und Destruktion des Lebergewebes mit einer geeigneten und dafür zugelassenen Therapie zu verlangsamen oder gar aufzuhalten. Dazu muss zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit der Therapie begonnen werden, wie dies als Ziel für die PBC in der aktuellen europäischen Leitlinie ausdrücklich formuliert ist.

Es gilt: Je früher die Therapie der PBC begonnen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung unter Kontrolle zu halten, sprich: das Eintreten langfristiger klinischer Endpunkte zu vermeiden. Es gibt dazu zwei biochemische Kenngrößen, die diesen schleichenden Funktionsverlust abbilden: erstens die alkalische Phosphatase, AP genannt, als frühen und zweitens Bilirubin als späten Indikator. Ich darf Ihnen das bildlich verdeutlichen: Die PBC ist ein fahrender Zug, und der Anstieg der alkalischen Phosphatase ist dabei das Warnsignal für eine noch rechtzeitig mögliche Weichenstellung. Bilirubin hingegen ist das Stoppsignal, das nicht überfahren werden darf. Es besteht also ein klarer Behandlungsbedarf, um die Progression frühestmöglich aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Dazu müssen alle Möglichkeiten genutzt werden: an erster Stelle, die PBC in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, um sie dann gezielt zu behandeln.

Ursodesoxycholsäure – das nennen wir auch UDCA, ist der derzeitige Therapiestandard für PBC-Patienten und war bislang das einzig zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der PBC. Für 60 bis 70 Prozent der Patienten ist diese Erstlinientherapie zweckmäßig und ausreichend. Das bedeutet aber im Umkehrschluss, dass bisher 30 bis 40 Prozent der Patienten dem schicksalhaften Verlauf der PBC ausgesetzt sind. Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen oder die diese Therapie nicht vertragen, weisen nämlich eine schnellere Krankheitsprogression auf. Damit verbunden ist ein signifikant erhöhtes Risiko für eine langfristig schlechtere klinische Prognose. Für diese 30 bis 40 Prozent der Patienten ist deshalb also ohne jeden Zweifel ein hoher und bislang ungedeckter Behandlungsbedarf gegeben. Für exakt diese Patientengruppe stellt nun einzig Obeticholsäure erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapieoption dar.

Der Nutzen, der Zusatznutzen für neue Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ist entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA insbesondere an den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen nachzuweisen. Diese Anforderungen gelten natürlich auch für Orphan Drugs wie unsere Obeticholsäure. Deshalb führt Intercept zur Generierung von Daten zu langfristigen patientenrelevanten Endpunkten auch schon seit 2014 eine zusätzliche RCT namens COBALT durch. Aufgrund des vorhin bereits dargestellten Erkrankungsverlaufs der PBC ist dazu jedoch eine sehr, sehr lange Studienlaufzeit notwendig. Erst im Jahr 2023 werden Ergebnisse vorliegen. Es wäre allerdings verantwortungslos, Patientinnen und

Patienten, die nicht ausreichend auf die Standardtherapie ansprechen oder die sie nicht vertragen, und die bereits aktuell folglich einen hohen Behandlungsbedarf haben, ein verfügbares, zugelassenes, nachgewiesen wirksames und den Krankheitsverlauf der PBC positiv beeinflussendes Arzneimittel über viele weitere Jahre vorzuenthalten.

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden als primäre Studienendpunkte biochemische Kenngrößen verwendet. Ich darf noch einmal das Bild des fahrenden Zuges in Erinnerung rufen: die AP als frühes, Bilirubin als spätes Warnsignal. Eine pathologische Erhöhung der AP ist das Frühsignal, auf das mit dem Beginn einer Therapie reagiert werden muss, um den fatalen Krankheitsverlauf der PBC für die Patientinnen und Patienten aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. In der Bewertung des G-BA wird die Validität des Studienendpunktes hinterfragt. Dabei bleibt jedoch leider außer Acht, dass eine formale, krankheitsspezifische Validierung nicht möglich ist. Der Endpunkt ist aber valide für die PBC. Dies zeigen nicht nur die Register UK-PBC und GLOBE mit insgesamt etwa 12.000 Patienten, sondern auch die vor einem Monat aktualisierte europäische Leitlinie hebt hervor, dass sich jede Absenkung dieser biochemischen Kenngrößen in ein geringeres Transplantationsrisiko und ein längeres Überleben übersetzt. Genau dies, Herr Professor Hecken auf Ihre Frage hin, reflektiert der primäre Endpunkt in der pivotalen RCT POISE als Kombination aus dem Ansprechen auf AP und Bilirubin. Im Ergebnis zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Obeticholsäure im gesamten Zeitraum der RCT-Phase über zwölf Monate hinweg. Auf dieser Grundlage ist aus Sicht der Intercept Pharma Deutschland der Endpunkt für die Herleitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Die Auswertung zum aktuellen Datenschnitt vom 31. Januar 2017, der sich an die RCT POISE anschließende Langzeitsicherheitsstudie, der LTSE, zeigt durchgängig einen gleichbleibenden Nutzen und zwar über einen Zeitraum von bislang 51 Monaten sowie auch eine fortdauernd gute Verträglichkeit.

Zusammenfassend, sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, erfüllt Obeticholsäure damit die Voraussetzung für den Orphan-Drug-Status und den gesetzgeberisch zuerkannten Nutzen idealtypisch, da sie als erste und einzige zugelassene Substanz eine Therapielücke für bislang nicht behandelbare Patienten schließt. Darüber hinaus ist der Zusatznutzen mit einem für ein Orphan Drug beeindruckenden Evidenzkörper belegt. Nach alledem ist die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens daher nicht nur gerechtfertigt, sondern aus Sicht der Intercept Pharma Deutschland sogar geboten. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit; wir stehen Ihnen für Ihre Fragen, insbesondere der von Ihnen angesprochenen Punkte, Herr Professor Hecken, gerne zur Verfügung und freuen uns auf die weitere Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Böhnke. Ich hätte als Start zwei, drei Fragen an Herrn Professor Lohse, die teilweise redundant sind, weil Sie sie angesprochen haben; aber ich hätte gern noch ein paar Takte von einem Praktiker dazu gehört. Vielleicht könnten Sie uns auch noch die AP- und Bilirubin-Problematik als kombinierter Surrogat-Endpunkt verdeutlichen und auf die angesprochene Aktualisierung der europäischen Leitlinie eingehen. Dann hatten Sie ja auch in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass der Endpunkt Mortalität aufgrund des langen Krankheitsverlaufes eben realistisch nicht dargestellt werden könne, deshalb müssten Laborparameter als primäre Endpunkte anerkannt werden. Was wissen Sie über die COBALT-Studie, die angesprochen worden ist, und wohl diesen Endpunkt 2023 adressiert? Dann hatten Sie, Herr Professor Lohse, noch ausgeführt, dass wir es hier so etwa mit einem Drittel der Patienten zu tun haben, Therapiealternativen als potenzielle Vergleichspräparate in aktiven Vergleichsstudien seien

Immunsuppression und die Fibrate, die allerdings für die PBC noch nicht zugelassen seien; da bräuchten wir auch vielleicht noch so zwei, drei Takte zur Erklärung. Außerdem würde mich Ihre Einschätzung zum derzeitigen Stand der Evidenz interessieren: Sie sagen ja in Ihrer Stellungnahme, dass es eben Einschränkungen gibt, noch keine großen Studien, dass in Teilen Therapiealternativen da sind. Wir haben jetzt vom pU gehört: „beträchtlicher Zusatznutzen“; darüber wird man sicher streiten müssen. Aber wie beurteilen Sie jetzt die, sage ich einmal, klinische Bedeutung des hier in Rede stehenden Wirkstoffs? Das sind einfach nur einmal so zwei, drei Dinge, in denen ich gern noch einmal den Praktiker nach dem pharmazeutischen Unternehmer hören würde. – Herr Lohse, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Vielleicht zunächst noch zu meiner Funktion: Es gibt jetzt auch, neu gegründet von der EU, die European Network Reference für seltene Erkrankungen, ein Netzwerk für seltene Lebererkrankungen, das leite ich zusammen mit David Jones und dort auch das Thema autoimmune Lebererkrankungen. Um gerade dieses Thema anzugehen, das heute sehr aktuell zu diskutieren ist: Wie kriegen wir bei einer seltenen und dann noch sehr langsam verlaufenden Erkrankung überhaupt gesicherte Erkenntnisse? Das wird den Entscheidungsprozess heute so schwer machen; ich beneide Sie nicht um Ihre Position.

Ich würde gerne im Großen und Ganzen den Ausführungen, die hier eben vorgetragen worden sind, zustimmen, allerdings mit einer wesentlichen Einschränkung: Die alkalische Phosphatase ist der Geschwindigkeitsmesser dieses Zuges, soweit wir sagen können. Insofern glauben wir schon, dass die alkalische Phosphatase ein guter Prediktor ist. Gesichert ist die Vorhersagekraft der alkalischen Phosphatase für die Patienten, die nicht behandelt werden, und die Patienten, die UDCA kriegen und darauf ansprechen. Das kann man wirklich aus den Kohortenstudien als hinreichend gesichert erkennen; besser kann man es nicht sicher sagen, dass hier ein ganz wesentlicher Prediktor für das Überleben ist. Diejenigen, die gut mit der alkalischen Phosphatase auf UDCA ansprechen, haben praktisch eine normale Lebenserwartung, und bedürfen deswegen keiner Zusatztherapie. Auch diejenigen, die spontan einen günstigen Verlauf der alkalischen Phosphatase haben, brauchen keine Zusatztherapie. Aber es sind etwa 30 Prozent der Patienten, die trotz UDCA-Therapie keinen zufriedenstellenden Abfall der alkalischen Phosphatase haben. Es haben mehrere Kohortenstudien gezeigt, dass diese Patienten eingeschränkte Lebenserwartungen haben.

Das ist unabhängig von dem zweiten zu diskutierendem Komplex, der Lebensqualität und der symptomatischen Therapie, worauf ich gleich noch komme. Ob eine mit anderen Therapeutika beeinflusste Senkung der alkalischen Phosphatase den gleichen prognostischen Verbesserungsvorteil hat, wird erst noch zu zeigen sein. Das können wir im Moment als Analogieschluss als wahrscheinlich bewerten, aber nicht als gesichert werten. Die COBALT-Studie kenne ich nicht, zu ihr kann ich nichts sagen; das sind ja auch nur zukünftige Ausrichtungen. Dem theoretischen Problem, dass wir es gar nicht anders beweisen können, als es jetzt hier gemacht worden ist, würde ich komplett zustimmen, insbesondere auch deswegen, weil wahrscheinlich – das wissen wir von der UDCA-Standardtherapie – die Therapie vor allem dann wirksam ist, wenn sie relativ frühzeitig im Krankheitsverlauf gegeben wird und nicht, wenn die Erkrankung eigentlich schon unaufhaltsam fortgeschritten ist. Insofern würde es auch gar nicht Sinn machen, eine Therapie erst in der Phase mit dem Mortalitätsendpunkt primär auswerten zu wollen.

Dennoch gibt es auch andere Prognoseparameter, die wahrscheinlich ebenfalls bedeutsam sind, die wir in der Vergangenheit noch nicht so gut messen konnten, jetzt aber gut messen können: Das ist die Lebersteifigkeit, das ist der Fibroscan-Test, der als Surrogatmarker auch

genutzt wird und der in der vorliegenden Studie noch nicht oder nicht positiv beeinflusst wurde, der in der von mir erwähnten, noch nicht publizierten aber öffentlich vorgestellten Fibrate-Studie positiv beeinflusst wurde und von dem man postulieren würde, dass er zumindest im Laufe der nächsten Jahre positiv beeinflusst werden sollte, wenn wir langfristig dies als ein wirkungsvolles Medikament sehen. Wie Sie schon ansprachen, sind die Alternativen, von denen wir nicht wissen, ob sie für die gleichen Patienten sicher zutreffen, Immunsuppression oder Fibrate beide nicht für diesen Zweck zugelassen. Immunsuppression würde man dann anwenden, wenn man Hinweise für eine begleitende Autoimmunhepatitis hat, wie das etwa bei 20 Prozent der Patienten mit PBC auftritt. Denen würde man das vor allem histologisch nachweisen müssen, und dann würde man die Standardtherapie für die Autoimmunhepatitis zusätzlich anwenden können und da gibt es auch keine großen Studien, weil das alles sehr selten ist, aber starke Hinweise dafür, dass das wirksam ist. Die Fibrate sind über viele Jahrzehnte immer wieder einmal für Reservetherapien angewandt worden, in einzelnen Fallserien gab es immer wieder ermutigende Berichte. Selbstverständlich Da es sich um billige Medikamente handelt, gibt es auch niemanden, der dafür eine Zulassungsstudie macht. Die jetzt von den Franzosen vorgestellte Studie ist beeindruckend positiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lohse. – Frau Bickel und dann Herr Kulig, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zu der oberen Grenze, die hier im Studiendesign gewählt wurde; auch noch einmal eine Frage an Herrn Professor Lohse. Hier ist ja eine alkalische Phosphatase mit einem oberen Grenzwert von 1,67 gewählt worden. Wie schätzen Sie diese Grenze jetzt auch im Vergleich ein? Es gibt ja auch andere Studien, da sind andere Grenzen gewählt worden. In Ihrer Leitlinie wird, wenn wir das richtig verfolgt haben, wiederum eine andere Grenze gewählt. Könnten Sie einfach etwas zu diesem Grenzwert von 1,67 sagen?

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Vielen Dank. – Ich glaube, die Frage zeigt schon, dass hier ein gewisser Ermessensspielraum ist, weil wir eben keine besseren Daten haben. Ich glaube, dass es ein sehr vernünftiger Kompromiss ist zwischen den verschiedenen Fallserien und Kohortenstudien, die vorher gezeigt haben, dass eine erhöhte alkalische Phosphatase nach Therapie ein schlechter prognostischer Parameter ist. Da war 1,67 das, was in den meisten Studien verwendet worden war und, ich glaube, auch in der GLOBE- PBC-Studie. Deswegen erscheint das ein sehr vernünftiger Maßstab; ob man jetzt 1,5 oder 1,67 nimmt, wird am Prinzip nichts ändern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig und dann Frau Teupen.

**Herr Kulig:** Es geht auch noch einmal um die Wertigkeit des anderen Surrogatparameters Bilirubin und um die Patientenpopulation, die in die Studie eingeschlossen wurde. Es scheint ja eine Patientenpopulation eingeschlossen worden zu sein, die im sehr frühen Stadium ist, laut Diagnose auch noch nicht so lange erkrankt, also die Mehrheit, 92 Prozent, haben zum Beispiel kein erhöhtes Bilirubin. Wir haben eben ja auch gehört, dass man möglichst frühzeitig mit der Therapie ansetzen sollte. Heißt das zum einen, dass eigentlich die Obeticholsäure, also dieser neue Wirkstoff, nur für diese Patientenpopulation eingesetzt werden soll? Was ist mit Patienten, die schon weiter fortgeschritten sind? Also wir fragen uns: Welche Evidenz haben wir dort, wenn die Patienten schon ein erhöhtes Bilirubin haben, vielleicht weiter fortgeschritten sind? Sie sagen ja in der Stellungnahme, das ist ein wichtiger Indikator, der Surrogatparameter; aber warum wurden keine Patienten eingeschlossen, also wie ist die Wertigkeit

des Bilirubin nochmals? Und warum hat man auch nicht den Effekt auf stärker Erkrankte überprüft in der Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? - Herr Fischer, bitte.

**Herr Dr. Fischer (Intercept):** Es war ganz klar das Ziel unserer POISE-Studie, in dieser Phase-III-Studie möglichst früh Patienten einzuschließen, die auf die Standardtherapie, die hier gegeben wurde, nicht adäquat angesprochen haben. Es ging uns vor allem auch darum, es frühzeitig zu tun. Das bedeutet, wir haben akzeptiert, dass Bilirubin noch nicht, wie wir es in vielen Fällen der EndstageDisease sehen, erhöht ist. Wir haben aber sehr wohl auf Bilirubin Wert gelegt, weil es ein Marker ist, der anzeigt, dass intrahepatal es weiterhin zur Zerstörung von Leberzellen durch die Überbelastung durch Gallensäuren kommt. Das ist für uns ein ganz wesentlicher Faktor, denn getrieben wird die PBC vom Untergang der Leberzellen, der letztendlich über die Fibrose zur Zirrhose und dann entweder zum Tod durch Leberversagen oder zum Lebertransplant führt. Daher haben wir das beobachtet, um auch früheste und kleinste Veränderungen von Bilirubin zu sehen und darauf reagieren zu können und auch darauf Klares zu zeigen. Sie sehen zum Beispiel in POISE, im Placebo-Arm, dass bei den Patienten in einem Jahr zwar nur wenig, aber immerhin das Bilirubin ansteigt. Wir bewegen uns unter dem Upper Level of Normal, kein Thema, aber Sie sehen den Anstieg. Das ist das schleichende Zeichen des nicht ausreichenden Ansprechens. Darum haben wir das auch so beobachtet, daher die Kombination: ALP als Geschwindigkeitsmesser, wie von Prof. Lohse ausgeführt, aber auch Bilirubin, um sicherzustellen, dass dieses langsame Zeichen nicht übersehen wird und unter Kontrolle ist, daher auch die Definition dieses Endpunktes als kombiniertem Endpunkt, der uns sicherstellt: Wir sind effizient, wir verhindern aber auch den langsamen schleichenden Untergang von Leberzellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Lohse und dann Nachfrage Herr Kulig.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ich weiß nicht, was die Überlegungen der Firma waren, aber ich hätte es als Firma auch so gemacht. Ich glaube, wenn das Bilirubin deutlich angestiegen ist, ist es einfach zu spät. Histologisch gesehen hat die Erkrankung vier Stadien: Stadium IV ist die Zirrhose, und erst dann ist das Bilirubin relevant erhöht. Also dann erst mit einer Therapie kommen zu wollen, ist wahrscheinlich zu spät. Zweiter Kommentar noch dazu: Wir wissen nicht genau, was der Wirkmechanismus ist. Der vorgestellte ist eine naheliegende Vermutung, aber es kann auch gut sein, dass OCA vor allem immunsuppressiv wirkt; es gibt experimentelle Daten, dass es ein gutes Immunsuppressivum ist. Auch da würden wir erwarten, dass diese Effekte nur in den frühen Stadien so richtig wirksam sind. Deswegen mein auch etwas unkonventioneller Vorschlag in der Stellungnahme: Bei denjenigen Patienten, die ansprechen auf die Therapie, ist die Wirksamkeit dann gegeben und dann auch vermutlich langfristig gegeben, während, wenn auf OCA die alkalische Phosphatase auch nicht fällt, in der gleichen Logik wäre eigentlich eine langfristige Wirksamkeit nicht gesichert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Nachfrage Herr Kulig, Nachfrage Frau Bickel und dann Frau Teupen. – Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Teilweise wurde es schon beantwortet, aber trotzdem noch einmal die Frage. Es hat ja auch die FDA festgestellt oder kritisiert, dass es Frühstadien sind, also es ist natürlich für die Bewertung jetzt schwer, das auch auf vielleicht das gesamte Krankheitsbild zu übertragen, weil wir dazu keine Evidenz haben. Das war ja auch so meine Frage: Was gibt es da für Hinweise? Zweite Frage noch. Was ist denn die Wertigkeit der Fatigue bei diesem Erkan-

kungsbild? Hintergrund der Frage ist, dass wir eine große Imbalance sehen, also in der Placebogruppe in der Doppelblindphase sind wesentlich mehr Patienten an Fatigue erkrankt, was natürlich dann auch die Aussagekraft bei so einer Imbalance schwierig machen könnte, wenn schon in der Placebogruppe Kränkere sind und dann natürlich der Effekt gegebenenfalls zum Vorteil des Overturns womöglich unsauber sein könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Fischer, bitte.

**Herr Dr. Fischer (Intercept):** Betreffend der Patienten, die etwas weiter fortgeschritten waren, ist es in POISE so: POISE hat als Ziel den Einschluss von frühen Patienten. Nichtsdestotrotz – die haben das auch präsentiert letzten Jahr auf dem großen amerikanischen Leberkongress – gab es immerhin 26 Patienten, die bereits unter die Kategorie Advanced Disease fallen, wo wir also bereits ein gewisses Fortschreiten der Erkrankung sehen. Auch da ist ganz klar und das konnte auch in der Präsentation im Poster gezeigt werden: Ocaliva, OCA spricht an und das wirkt auch bei diesem Patientenkollektiv. Es ist aber so – das haben wir auch committed mit der FDA –, dass wir natürlich fortsetzen mit der COBALT-Studie, wo die Fragestellung der Advanced Disease ganz klar beantwortet wird, weil die COBALT-Studie abzielt auf Patienten, die bereits sehr weit fortgeschritten sind.

Um zurückzukommen auf Herrn Prof. Lohse: Wenn Patienten mit Zirrhose eingeschlossen werden, Patienten auch mit einem sehr weiten Fortschritt, für den wir definiert haben als Einschlusskriterium zum Beispiel eine fünffache Erhöhung der ALP und einen Bilirubinwert zwischen dem Ein- und Dreifachen des Upper Levels of Normal, da sind wir wirklich bei Patienten, die bereits sehr, sehr weit fortgeschritten sind und, wenn Sie mir erlauben, unter Umständen sogar in Endstage Disease. Diese COBALT-Studie läuft, mit großem Erfolg in über 170 Zentren auf der Welt und wir werden, also davon ausgehend, dass Rekrutierung und Einschluss uns weiterhin so gut gelingen, 2022/2023 darüber berichten können. Warum so lang? Der natürliche Verlauf der PBC ist ein relativ langsamer und es ist dies eine eventgetriebene Studie, wir müssen also warten, bis wir 123 Events – Lebertransplantationen, Tod oder weitere die Aggravierung der Krankheit anzeigende Parameter – sehen werden. Aber dann können wir diesen Teil definitiv beantworten. In der Zwischenzeit können wir Ihnen nur die kleine Gruppe, die in POISE eingeschlossen wurde, zeigen und damit klar zeigen, dass auch da Ocaliva hinsichtlich der primären Endpunkte und der Effektivität wirkt.

Um zu der Frage zur Fatigue zurückzukommen, wenn ich darf: Fatigue ist ein prinzipielles Problem leider bei vielen chronischen Erkrankungen, dem wir bis heute nicht Herr wurden. Auch OCA, auch wenn wir uns es gewünscht hätten, einen Vorteil zu zeigen, ist ein Therapeutikum für die primäre biliäre Cholangitis und wir konnten in der Fatigue leider Gottes keinen Vorteil zeigen. Gegen die geringe Imbalance in den Studien kann ich leider sozusagen nicht argumentieren, sie ist leider als gegeben hinzunehmen, aber wir konnten leider den Patienten keinen Vorteil bringen. Es war aber auch nicht unser Therapieziel, sondern es war klar das Ziel, PBC zu beeinflussen, positiv zu beeinflussen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Lohse ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Fatigue ist subjektiv betrachtet für die Patienten das bei weitem wichtigste Symptom und korreliert überhaupt nicht mit der Krankheitsaktivität in der Leber. Sehr sauber gezeigt, bis hin dazu, dass selbst wenn die Patienten lebertransplantiert werden, die Fatigue hinterher noch bestehen bleibt. Insofern ist nicht zu erwarten, dass es eine Korrelation gibt zwischen Fatigue und jetzt der Medikamentenwirksamkeit für ein rein in der Leber wirkendes Medikament.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ergänzende Frage dazu Frau Bickel. – Ich habe noch eine Frage: Wie rekrutieren Sie jetzt noch für die COBALT-Studie? Wir haben ja jetzt hier eine zugelassene Therapiealternative. Wie kriegt man da jetzt noch Leute, die möglicherweise sagen „Okay, wir verzichten darauf“? Ich weiß nicht, wie diese Studie designt ist, aber das kann man ja einfach – – Ich würde Frau Bickel noch die Frage stellen lassen und dann machen Sie das mit; es ist einfach nur so interessehalber. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich wollte noch einmal zurückkommen zu dem Endpunkt, weil der primäre Endpunkt ja zusätzlich auch heißt „Gesamtbilirubin muss unterhalb der Normgrenze sein“. Wenn aber die Patienten schon im extrem frühen Stadium eingeschlossen sind, dann sind sie ja in der Regel unter der Normgrenze, und die Studie lief ja auch nur ein Jahr. Vor diesem Hintergrund würde ich gerne noch eine Frage an Herrn Prof. Lohse stellen: Wie sehen Sie diesen primären Endpunkt, der sich hier zusammensetzt aus Anteile von Patienten mit einem ALP von  $<1,67$ , das hatten wir eben geklärt, und Gesamtbilirubin unterhalb der Normgrenze und einer ALP-Reduktion  $>15$  Prozent? Also gerade jetzt vor diesem Hintergrund: Gesamtbilirubin muss unterhalb der Normgrenze sein. Wir sind ja hier in einem sehr frühen Krankheitsstadium und die Studiendauer war ja nur ein Jahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Lohse.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Das erscheint mir als ein konsequenter Endpunkt, wenn man sichergehen will, dass die alkalische Phosphatase angesprochen hat, aber das Bilirubin angestiegen ist in der Zwischenzeit. Deswegen der kombinierte Endpunkt: Es muss sowohl die alkalische Phosphatase gefallen sein als auch das Bilirubin weiterhin unterhalb der Grenze der Norm sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, ich merke Ihre Unzufriedenheit.

**Frau Bickel:** Aber ist es denn wahrscheinlich bei dem frühen Krankheitsstadium, dass die Patienten überhaupt in dieses Stadium kommen, dass das Bilirubin ansteigt?

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Nein, aber es ist ein Sicherheitsfaktor. Wir würden hier ganz anders diskutieren, wenn wir alle Patienten mit der alkalischen Phosphatase angesprochen hätten, aber das Bilirubin sich verdoppelt hätte, dann würde ich sagen: Lehnen Sie dieses Medikament komplett ab!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, zufrieden? – Nein. Überlegen Sie noch einmal ein bisschen. - Okay, jetzt noch einmal zu der Rekrutierung. Herr Fischer.

**Herr Dr. Fischer (Intercept):** Betreffend Ihre Frage, Herr Vorsitzender, zur COBALT-Studie. Ja, die COBALT-Studie läuft, wir rekrutieren, also sowohl im amerikanischen wie im Gebiet der EMEA natürlich Patienten. Ihr Kritikpunkt ist angebracht; wir versuchen mit den Behörden das auch zu besprechen. Aber die COBALT-Studie hat bereits zwei Drittel der Patienten rekrutiert, wir hoffen, das letzte Drittel also jetzt auch noch rekrutieren zu können innerhalb des nächsten Jahres, um dann 2022/2023 klare Endpunkte zu berichten. Es fällt aber nicht leicht, Patienten, die so advanced sind, zu therapieren, vor allem mit dem Risiko, weil es eine placebokontrollierte Studie ist, das ihnen auch klar zu kommunizieren zu versuchen. Dieser Punkt, finden wir, ist valide. Wir versuchen, das mit den Behörden zu besprechen, um es open Label mit einem Vergleich aus UK, BBC oder GLOBE zu bekommen; beide haben aber derzeit abgelehnt unsere Gespräche. Wir sind nach wie vor bei Placebokontrolle und bemühen uns darum zu rekrutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Sie haben ja auch Daten zur Lebensqualität erhoben mit dem PBC 40. Vielleicht können Sie noch einmal kurz etwas zu den Ergebnissen sagen? Fatigue haben wir ja schon diskutiert gerade. Ich habe noch einmal eine Frage zum Juckreiz. Sie haben ja auch einen spezifischen Fragebogen zum Juckreiz, aber es ist ja auch anscheinend eine Nebenwirkung des Produktes. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen, wie das im Zusammenhang steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schwenke, Sie haben noch nichts gearbeitet heute. – Bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Intercept):** In der Tat, ich muss noch ein bisschen Arbeitsnachweis liefern. Nein. – Bei der Lebensqualität haben wir den PBC-40-Fragebogen, der besteht aus einem Teil, der Symptome evaluiert, und aus einem Teil, der Lebensqualität evaluiert, wie das häufig bei diesen Fragebögen der Fall ist. Wir haben für den Pruritus als eines der ganz wichtigen Grundsymptome der Erkrankung sehr viele Fragebögen. Wir haben zum einen den 5-D-Fragebogen, wir haben einen Pruritus-Visual-Analogue-Scale-Fragebogen, wir haben den Pruritus als unerwünschtes Ereignis noch erhoben. Zusätzlich taucht der Pruritus oder der Juckreiz dann im PBC 40 auch auf. Wir haben uns relativ viele Operationalisierungen für diesen Endpunkt Pruritus angeschaut. Deswegen haben wir im Modul 4 auch das Ganze in einem Kapitel subsumiert.

Quintessenz ist: Wir sehen schon zu Baseline einen großen Anteil Patienten, die einen Pruritus haben, weil der Pruritus als solches erst einmal ein Grundsymptom der Erkrankung ist. Auf der anderen Seite sehen wir numerisch erhöhte Raten an Pruritus in der Obeticholsäure plus UDCA-Gruppe gegenüber der UDCA- plus Placebogruppe. Also es gibt da eine gewisse Erhöhung. Wir sehen aber sehr wohl auch, dass nur ein einziger Patient aus der Titrationsgruppe aus der Studie ausgeschieden ist wegen Pruritus. Das heißt in meiner Interpretation als medizinischer Laie, dass offensichtlich der Pruritus nicht so schlimm war, dass die Patienten die Therapie hätten abbrechen wollen.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Darf ich das Wort haben? – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Lohse, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ich interpretiere die Daten etwas anders. Ich sehe es schon so, dass es ein Problem ist, dass die Patienten in dem Therapie-Arm mehr Pruritus haben als in dem Placebo-Arm, und nicht nur das, sondern in der zweiten Hälfte der Studie, als auch die Placebo-Patienten wechseln konnten, dann auch diejenigen mehr Pruritus bekamen und die Rate im Laufe der Zeit anstieg. Pruritus ist zwar für die Patienten nicht so einschränkend wie die Fatigue, also in der subjektiven Wertigkeit an zweiter Stelle zu sehen, aber für diejenigen Patienten, die eigentlich sowieso eine gute Prognose haben und wahrscheinlich an ihrer Erkrankung nie versterben werden oder Komplikationen mit der Leberzirrhose haben werden, ist eine Verschlechterung der Lebensqualität durch Pruritus natürlich in einem nennenswerten Prozentsatz zu befürchten. Insofern: nicht Therapieabbruch – das ist ein sehr hartes Kriterium –; das sind hoch motivierte Patienten, die halt natürlich an der Therapiestudie teilnehmen wollen. Aber für die alltägliche Lebensqualität hat das für einen nennenswerten Prozentsatz von Patienten durchaus eine Nebenwirkung, die tolerabel ist, dann, wenn man eine schlechte Prognose hat, und für die Patienten ist es, glaube ich, auch indiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Intercept):** Vielleicht dazu noch beifügend. Wir haben in der RCT-Phase ja über zwölf Monate auch die Lebensqualität erhoben. Da sehen wir keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Vorteil dieser Studie ist, dass wir über 51 Monate zumindest für diesen einen Arm der Titrationsphase den Zeitverlauf über 51 Monate haben und da sehen wir eben auch keinen Abfall der Lebensqualität. Das heißt, der Pruritus ist definitiv ein Problem für die Patienten, das glaube ich sofort. Also das kann man, glaube ich, direkt nachvollziehen, wenn man einmal Juckreiz gehabt hat. Es ist aber nicht so, dass für diese Patienten die Lebensqualität über die lange Zeit sich ändert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich würde gern noch einmal auf die Patientenzahlen zu sprechen kommen. Da sind wir auch in einer sehr großen Range zwischen 1.050 und 7.336 Patienten. Der pU weist ja darauf hin, dass in der Stellungnahme entsprechende Zahlen dokumentiert worden sind, aber vielleicht können Sie das hier auch noch einmal darlegen. Herr Neubauer, bitte.

**Herr Prof. Neubauer (Intercept):** Wir haben im Dossier und auch in der Stellungnahme grundsätzlich drei Ansätze zugrunde gelegt, um die Epidemiologie abzuleiten. Zum einen haben wir uns natürlich alles, was an wissenschaftlicher Literatur da ist, angeschaut und daraus beispielsweise eben die Range aufgemacht, wie viele Patienten auf UDCA ansprechen. Das sind minimal 11 Prozent, maximal 52 Prozent, die nicht ansprechen, also, sprich: Das sind diese 30, 40 Prozent im Mittel, die die ganze Zeit angesprochen wurden. Der zweite Punkt ist, dass wir uns natürlich unsere Studiendaten aus POISE, also aus der randomisierten kontrollierten Studienphase, angeschaut haben und geschaut haben: Lässt sich daraus irgendetwas ableiten? Für die Gesamtpatientenzahl logischerweise nicht.

Als Drittes haben wir uns Kassendaten angeschaut. Dabei sind mehrere Punkte wichtig. Zum einen ist wichtig, dass der Patientenpool insgesamt groß genug ist; wir haben hier an die 5 Millionen Versicherte eingeschlossen, mit an die 1.100 Patienten mit PBC, und haben dann mit all den Möglichkeiten und Einschränkungen eines nationalen Kassendatenpools eben versucht, hieraus die Epidemiologie abzuleiten. Diesen Ansatz halten wir für am validesten. Wir haben entsprechend eine Hochrechnung gemacht aufgrund von alters- und geschlechtsadjustierten Gruppen, so, wie das im Morbi-RSA üblich ist, was wir von daher für ein angemessenes Vorgehen halten.

Es bleibt natürlich eine Unschärfe: Wir sprechen über eine seltene Erkrankung. Daher kommen auch diese großen Ranges; wir haben bewusst nicht irgendwelche Mittelwerte vorgenommen oder Einschränkungen, sondern wir haben einen gewissen Anteil von Patienten mit PBC, die nicht behandelt werden in der Größenordnung von 10, 20 Prozent. Wir haben dann einen Anteil, der eben nicht anspricht, und da haben wir eben die gesamte Range mitgenommen – deswegen kommt es zu diesen großen Ranges – und haben das eben plausibel dann auch mit den Kassendaten zusammengeführt; das heißt, es gibt insgesamt aus unserer Sicht ein sehr stimmiges Bild, mit der Einschränkung, dass natürlich, wenn Sie nur eine einzelne Quelle herausnehmen, zum Beispiel eben nur die Kassendaten, Sie dann deutlich geringere Range angeben könnten. Das heißt, im Mittel sind wir dann hier bei diesen im Dossier angegebenen 6.000, Range 2.000 bis 10.000 Patienten.

Das IQWiG ist einem unserer Ansätze nicht gefolgt, und zwar haben wir die Daten des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung, ZI, verwendet, um eine Adjustierung über die Zeit vorzunehmen von den Kassendaten. Da wurde gesagt, da das eben zwei verschiedene Datenquellen sind, soll man die nicht kombinieren, weil im einen das im 2Q-Kriterium drin ist, und

im anderen nicht. Also für unsere harte Epidemiologie haben wir M2Q gefordert. Diese Kombination, wenn man sie nicht macht, das sind diese abweichenden Daten, die wir in der Stellungnahme Ihnen auch zur Verfügung gestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu Frau Schwalm vom IQWiG.

**Frau Dr. Schwalm:** Sie haben genau Recht gehabt. Sie sind in Ihrer Stellungnahme auf wesentliche Kritikpunkte von uns eingegangen zu den Patientenzahlen. Das Hauptproblem an den Prävalenzraten war ja aus unserer Sicht, dass Sie eben zum einen die Daten des ZI genommen haben, dann Ihre Krankenkassendaten. In diesen beiden Datensätzen haben Sie eben einmal dieses M2Q-Kriterium angewendet – das heißt, die Patienten wurden aufgegriffen, oder es wurden Patienten berücksichtigt, bei denen innerhalb des Beobachtungszeitraums in mindestens zwei Quartalen eine ambulante gesicherte Diagnose kodiert wurde – und haben auf Basis dieser beiden Datensätze eine Extrapolation vorgenommen, die wir so nicht nachvollziehen konnten, und haben sie dann angewendet auf eine Population, in der Patienten drin waren, in denen sowohl ambulante als auch stationäre Diagnosen berücksichtigt wurden, und zwar auch nur eine einmalige Nennung einer Diagnose. Deswegen hatten wir vorgeschlagen, als Orientierung könnte man doch eher auf die empirischen Daten zurückgreifen, die eben zwar letztmalig aus dem Jahr 2013 sind, aber eben eine einheitliche Datenbasis und eben ambulante Patienten mit diesem M2Q-Kriterium berücksichtigt haben.

Ich habe noch eine konkrete Frage zu einer weiteren Änderung, die Sie gemacht haben. Und zwar war es auch insbesondere das Problem der Patienten, die UDCA nicht tolerieren. Auch diesen Prozentsatz bzw. die Herleitung dieses Prozentsatzes konnten wir nicht nachvollziehen. Sie haben dazu Ihre klinische Studie herangezogen, hatten 0,8 bis 3,9 Prozent hergeleitet, und haben jetzt in der Stellungnahme gesagt, Sie würden auf 1 bis 2 Prozent gehen auf Basis von Expertenmeinung. Vielleicht könnten Sie diese Quellen noch einmal erläutern oder diese 1 bis 2 Prozent? Wie Sie auf die gekommen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Neubauer, bitte.

**Herr Prof. Neubauer (Intercept):** Im Interesse der Zeit darf ich das kurzfassen. Wir haben uns im Dossier angeschaut unter anderem Expertenmeinungen und eben die Verteilung, wie es in der Studie war zwischen Patienten, die UDCA wirklich nicht toleriert haben, und solchen, die nur nicht ausreichend angesprochen haben. Dieser Prozentsatz – die Range war zwischen 0,9, glaube ich, und 3 Komma irgendwas – ist größer als das, was typischerweise von Experten gesagt wird, woher diese, 1, 2, 3 Prozent herkommen. Das ist inhaltlich aus unserer Sicht weitgehend vergleichbar. Bei den Expertenaussagen bezieht sich das auf internationale Aussagen; es gab Diskussionen mit dem NICE mit der FDA Abstimmungen mit der Einschränkung, dass das natürlich sehr wenige Patienten sind von einer seltenen Erkrankung. Insofern lässt sich das auch schwer greifen, und wir haben es auch nicht geschafft, auch das in den Kassendaten so greifbar zu machen, dass wir sagen können, das wäre ein valider Ansatz. Insofern müssen wir da, glaube ich, mit diesen 1, 2, 3 Prozent leben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. - Herr Schaaber von der Patientenvertretung, dann Frau Bartz von der FBMed.

**Herr Schaaber:** Entschuldigung, ich habe doch noch eine Nachfrage zum Pruritus. Ich habe gerade noch einmal nachgeschaut: In der Studie, die zur Bewertung herangezogen worden ist, haben acht Patienten in der Verumgruppe die Behandlung abgebrochen wegen Pruritus,

in der Placebogruppe aber keiner. Das passt jetzt, finde ich, nicht so ganz damit zusammen, dass es mit der Lebensqualität besser geworden wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, Sie hatten eben nur einen genannt, jetzt sind es acht. Jetzt erklären Sie mal den Unterschied: Woher sind die sieben?

**Herr Dr. Schwenke (Intercept):** Der Hauptunterschied ist, dass die Zulassung nur auf dem Titrationsarm basiert, das heißt, nur auf den Patienten, die titriert wurden, also mit 5 Milligramm gestartet sind und dann hochtitriert wurden auf 10. Es gab insgesamt drei Behandlungsgruppen, nämlich diese Titrationsgruppe, dann eine Obeticholsäure-10-Milligramm-Fixdosis-Gruppe und die Placebogruppe. In der Titrationsgruppe ist in der Tat ein Patient ausgeschieden wegen Pruritus, in der Placebogruppe gar keiner und der Rest in dem 10-Milligramm-Fixdosis-Arm, der aber nicht zugelassen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Böhnke ergänzend.

**Herr Böhnke (Intercept):** Ja, ich möchte das noch einmal unterstreichen, weil es in der Tat eine ganz bewusste Entscheidung war, nur den 5-auf-10-Milligramm-Titrations-Arm in die Zulassung zu geben; nur dafür besteht ja auch die Zulassung. Dann ist natürlich auch der Punkt so, dass wir drei Arme haben, weil immer gesprochen wird von Verum und Placebo: Es gibt im Placebo-Arm – das ist das eine – den zugelassenen Arm, das ist der 5-auf-10-Milligramm; nur auf den beziehen wir uns, weil wir uns natürlich an der Fachinformation orientieren. In der Studie war dann noch der Verum-Arm mit fix auf 10 Milligramm. Aber beim 5-auf-10-Milligramm-Arm ist eben ganz klar der Patientensicherheit und genau diesem Aspekt Rechnung getragen, denn da beginnt der Arzt die Therapie mit der kleinen Dosis, um das dann über ein halbes Jahr hinweg zu überprüfen, und zwar individuell am Patienten zu gucken, ob er das toleriert. Wenn der Patient das toleriert, dann kann es im Einzelfall und nach ärztlichem Ermessen gesteigert werden auf eine noch mehr an Effektivität versprechende 10-Milligramm-Dosis. Aber es ist immer der Einstieg auf 5 Milligramm und das ist eine ganz bewusste Entscheidung gewesen, keine größere Zulassung zu wählen, sondern die zu nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Nell, zu dem Punkt, oder? - Ja, bitte, dann nehmen wir ihn dazwischen.

**Herr Dr. Nell:** Sie haben jetzt gerade auf das Intervall, auf die Dosierung von 5 auf 10 Milligramm hingewiesen: Da stehen in der deutschen Zulassung, in der europäischen Zulassung sechs Monate, in der US-Zulassung drei Monate. Was ist der Hintergrund?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Böhnke, bitte.

**Herr Böhnke (Intercept):** Da ist schlichtweg der Hintergrund, dass wir die Evidenz liefern wollten, die von der Studienpopulation her zu dem passt, was da auch gefordert ist. Wir haben die Evidenz nicht nachgewiesen für drei Monate, wie das im US-Label ist, sondern wir haben die Evidenz für sechs Monate nachgewiesen. Deswegen haben wir intern große Anstrengungen unternommen, um das auch intern klar zu machen, dass das für Europa dann die sechs Monate sein müssen, weil wir zum Beispiel hier in dem System sind und gewisse Regelungen haben, an die wir uns gerne halten möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Bartz.

**Frau Bartz:** Ich habe zwei Fragen an Sie und zwar geht es zum einen noch einmal um die Aufbereitung in Ihrem Modul 4 die Differenzierung nach Kombinations- und Monotherapie. Wie Sie richtig gesagt haben, haben wir für die Monotherapie wenige Patientendaten. Da möchte

ich einfach noch kurz Ihre Einschätzung dazu wissen, wie Sie diese Aussagesicherheit beurteilen. Eine zweite Frage schließt sich an: Da geht es noch einmal konkret um die LTSE-Phase; da haben Sie uns ja Daten nachgeliefert. Meine erste Frage zu der LTSE-Phase ist: Wie kam es zu dem Datenschnitt? Das war uns aus den Unterlagen nicht ersichtlich, da anscheinend kein a priori definierter Interimsbericht geplant war. Die zweite Frage bezieht sich auf die Herabdosierung der Patienten, die bereits in der Doppelblindphase von 5 auf 10 Milligramm hochtitriert wurden und mit Eintritt in die LTSE-Phase wieder auf 5 Milligramm herabtitriert wurden. Können Sie dazu vielleicht noch einmal Stellung nehmen? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Intercept):** Vielleicht darf ich starten mit den ersten zwei Punkten und zum letzten Punkt dann an meinen Kollegen weitergeben. – Vielleicht erst einmal zu der Darstellung der Daten im Modul 4. Wir haben in der Tat entsprechend dem Label die Daten für die Kombinationstherapie und für die Monotherapie separat dargestellt, um uns schlichtweg an das Label zu halten, also an die deutsche Fachinformation, die eben sagt: Auf der einen Seite gibt es eine Kombinationstherapie mit UDCA und auf der anderen Seite für die Patienten, die UDCA nicht tolerieren, eben Monotherapie, das heißt, Obeticholsäure gegen Placebo. Wir haben bei der Monotherapie insgesamt nur zehn Patienten. Das ist schon vergleichsweise viel, weil ja insgesamt von 200 Patienten knapp in die Studie eingeschlossen wurden. Davon knapp 5 Prozent sind eben Monotherapie, weil sie zu Baseline kein UDCA bekommen haben. Auf der anderen Seite wollten wir aber die Evidenz wirklich sauber darstellen. Das heißt, wir wollten wirklich sauber darstellen die Kombinationstherapie-Patienten, was ja der größte Teil der Patienten ist.

Sie haben noch die Frage gestellt, wie das mit der Evidenzgüte für die Monotherapie-Patienten aussieht. In der Tat ist sie sehr dünn. Also man kann aus diesen fünf gegen fünf Patienten eigentlich nichts herleiten. Wir haben die Daten ja dargestellt, das heißt, Sie sehen, wie die Daten aussehen. Was wir sagen können, ist, dass Pruritus ein Problem ist bei diesen Patienten. Wir sehen aber auch sehr genau, dass alles, was den primären Endpunkt und seine Komponenten angeht, das heißt, sämtliche Operationalisierungen zum AP, wir in den Punktschätzern da liegen, wo die Kombinationstherapie auch ist, aber natürlich keine Signifikanz erreicht wird, weil es schlichtweg wenig Patienten sind. Auf der anderen Seite sehen wir eben bei den Kombinationstherapie-Patienten diesen signifikanten Vorteil und das eben nicht nur im primären Endpunkt, den wir im Dossier als das Beispiel für die Wirksamkeit in diesen biochemischen Kenngrößen genommen haben. Man sieht aber auch sehr schön, egal welche Operationalisierung man für das AP nehmen würde – also ob es die Reduktion um 10, 15, 20, 40 Prozent ist, ob es um die mittlere Abweichung oder mittlere Reduktion zum Baseline-Wert geht –, sämtliche Kombinationen oder Komponenten, die man für das AP wählen könnte, signifikante Vorteile für die Kombinationstherapie mit Obeticholsäure im Vergleich zu Placebo plus UDCA.

Dann war noch die Frage nach der LTSE. Bei der LTSE ist es so, dass sie insgesamt fünf Jahre geplant ist. Das heißt, nach Abschluss der RCT von diesen zwölf Monaten ist die LTSE für fünf Jahre geplant und da ist geplant, jedes Jahr Ende Januar einen Datenschnitt zu machen. Das heißt, jedes Jahr im Januar haben wir einen neuen Datenschnitt. Der nächste Datenschnitt ist geplant für den 31. Januar 2018. Was eben dargestellt ist, sind die Daten von 2017.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Fischer.

**Herr Dr. Fischer (Intercept):** Wenn ich ergänzen darf betreffend der Dosisenkung beim Übergang von der RCT zur LTSE: Das war sozusagen im Protokoll definiert, um eine Basis zu schaffen und einen Langzeit-Follow-up, um Safety einheitlicher beurteilen zu können. Vor allem haben wir damit die Placebogruppe in den Titrationsarm hineingebracht, haben aber gleichzeitig auch nun den Übergang geschafft. In der RCT waren die Dosierungen und die Aufdosierungen klar limitiert. In der LTSE gibt es aber Möglichkeiten, dass man das different machen kann. Das kann ein Arzt auch höher als 10 Milligramm titrieren, wenn er es mit seinen Patienten gemeinsam definiert. Es ging uns aber hier darum, auf 5 Milligramm herunter über drei Monate, um da ganz klar eine Basis zu schaffen, um alle wieder von einem Startpunkt neu starten zu lassen, gleichzeitig aber die Konstanz der Therapie mit OCA zu haben, um Ihnen Informationen über die Wirksamkeit über fünf Jahre bzw. sogar im Endeffekt sechs Jahre geben zu können. Es war dies also ein mit den Behörden abgesprochener Schritt, um eine Basis zu schaffen im Übergang von einer verblindeten in die LTSE-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Für uns war die klinische Rationale – vielleicht das noch einmal an Herrn Lohse – – Ich glaube, wenn Patienten gut eingestellt sind auf eine Dosis von 10, wieso man die dann für diese Studie herunternimmt, das hat sich uns nicht so ganz erschlossen, weil, auch gleiche Basis, mit welcher Basis, wir haben ja keinen Vergleichsarm mehr in dieser Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Lohse.

**Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS):** Ich kann dazu wenig zu sagen. Hinsichtlich dieser Dosierung erinnere ich mich, dass ich verfolgt habe, wie dieses Medikament entwickelt wurde: Wir fingen mit höheren Medikamentendosierungen an und sind langsam heruntergekommen. Möglicherweise sind 5 Milligramm auch langfristig ausreichend; wir wissen das nicht so genau, wir haben bisher erst ganz wenige Patienten untersucht. Insofern erscheint mir es dann rational, dass man, wie Herr Fischer gerade erläutert hat, jetzt einmal eine gemeinsame Datenbasis haben will, die gleichermaßen dann geführt werden. Aber darin ist ein großer Ermessensspielraum, wenn man ein neues Medikament mit neuem Wirkmechanismus hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Dr. Fischer.

**Herr Dr. Fischer (Intercept):** Wenn ich ergänzen darf auf Ihre Frage. Die Patienten, die auf 10 Milligramm eingestellt waren und das auch erfolgreich eingenommen haben, also das ist gelaufen seit sechs Monaten oder seit zwölf Monaten, je nachdem, in welchem Arm sie waren. Diese Patienten konnten nach den drei Monaten sofort wieder hochtitriert werden nach Rücksprache mit ihrem Arzt. Aber es war natürlich auch ein Schritt, um einfach die Möglichkeit zu sehen, vielleicht kann man heruntergehen auf 5 Milligramm. Das hat niemand gemacht – das gebe ich zu –; aber die Überlegungen waren dahinter für diesen Schritt zurück. Gleichzeitig war es notwendig für uns, den Titrationschritt für die Placebogruppe zu haben, um den sicherzustellen, damit er gegeben ist, auch wenn er ein verkürzter ist. Das war leider ein Attribut an Amerika.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Böhnke.

**Herr Böhnke (Intercept):** Vielleicht zu Ihrer Frage noch ganz kurz anmerkend. Die 10 Milligramm sind der Fachinformation ja auch als Soll-Auftitration beschrieben, weil wir gesehen haben: In dem 10-Milligramm-Arm sind teilweise noch bessere Effektivitätsdaten zu erreichen; hatte ich vorhin schon dargestellt. Im Zuge von Patientensicherheit und dem, was wir wissen, haben wir uns dafür entschieden, die 5-auf-10 nur zuzulassen, damit der Arzt individuell am

Patienten entscheiden kann, ob er die potenziell eben noch weitere Effektivität heben kann, vor dem Hintergrund der Abwägung: Wie ist der individuelle Patient und wie ist an der Stelle das Ausmaß der Verträglichkeit? Insofern ist das eine Soll-Vorschrift für diejenigen, um es zu ermöglichen, die es vertragen können und für die es gut läuft nach einem halben Jahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Keine weiteren Fragen mehr? – Nein. Dann würde ich, wenn Sie wünschen, Ihnen die Möglichkeit geben, noch einmal die letzte Stunde kurz zusammenzufassen. Sie brauchen jetzt aber nicht das Wortprotokoll aus dem Gedächtnis zu rezitieren, sondern einfach nur zwei, drei Punkte, die aus Ihrer Sicht wichtig sind. Herr Böhnke, bitte schön.

**Herr Böhnke (Intercept):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, daran werde ich mich gern halten. – Ich denke, wir haben gesehen, dass PBC eine schwere und behandlungsbedürftige Erkrankung ist. Sie hatten nach der Patientenpopulation gefragt: 60 bis 70 Prozent sind mit dem sehr gut etablierten Therapiestandard UDCA ausreichend und zweckmäßig versorgt. Es gibt einen klaren Behandlungsbedarf, weil eine Versorgungslücke schließend, in die Ocaliva erstmals hineinstößt mit 30 bis 40 Prozent der Patienten.

Wir hatten insbesondere – das möchte ich noch einmal sagen – auch die Frage nach CO-BALT Alles, was die Generierung langfristig patientenrelevanter Endpunkte bedeutet, läuft in COBALT das läuft bereits seit 2014; das möchte ich noch einmal darstellen. Deswegen ist das nicht Thema, sondern der Punkt ist ja auch, dass in der seltenen Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt die Patienten einen definitiv hohen Behandlungsbedarf haben, weil es eben auch nicht nur die langfristigen Aspekte gibt, die unter dem Aspekt Bilirubin eingangs besprochen wurden, sondern eben – das ist ein noch schöneres Beispiel, da bin ich Herrn Prof. Lohse sehr dankbar mit dem Geschwindigkeitsmesser AP und der alkalischen Phosphatase – Das muss der Einstieg sein in der Zwischenzeit, weil es nicht tolerierbar ist, dass diese Patienten keine Behandlungsoption haben. Insofern, denke ich, haben wir auch hoffentlich die Frage nach den Therapiealternativen im zugelassenen Bereich beantwortet: Die sehen wir nicht, die gibt es nicht. Deswegen schließt Ocaliva ja auch eine Versorgungslücke. Bezüglich dem Pruritus haben wir auch gezeigt, was der G-BA selbst auch geschrieben hat: dass Pruritus häufig eben ein Symptom der Erkrankung ist. Das schreibt auch die europäische Leitlinie. Dieses Symptom ist unabhängig vom Verlauf und der Schwere der Erkrankung zum einen, aber auch und wenn die Lebensqualitätsdaten eben keinen signifikanten Unterschied zeigen, dann eben auch nicht schlechter als die derzeitige Standardtherapie, denn das war der Vergleich. Insofern sind wir in der 5-auf-10-Milligramm-Rate mit dem Aspekt, dass nur < 1 Prozent oder nur einer wegen dem Pruritus abgebrochen hat, in einem Maße, wo das, glaube ich, tolerierbar ist. Da muss man auch eben noch abschließend ganz klar sagen, dass natürlich die Therapeutika für die PBC keine spezifischen Therapeutika sind für den Juckreiz. Dafür gibt es ganz andere Medikamente und eigene Arzneimittel; das ist auch noch so ein Punkt. Deswegen, haben wir auch, glaube ich, wenn jetzt keine Fragen von Ihnen offen sind, alles soweit besprochen. Ich darf mich nochmals bedanken für den Austausch mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir bedanken uns bei allen, die jetzt an der Diskussion teilgenommen haben. Wir werden das natürlich zu wägen haben und in unsere Entscheidungsfindung einbeziehen. Was mich so ein bisschen erstaunt, ist, dass wir nichts gegen Fatigue machen können, das erklärt auch, wieso ich jetzt so müde bin; das kann aber auch am Montag liegen.

Danke, dass Sie da waren, und wir werden das dann entsprechend zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen dann sofort weiter mit der nächsten.–  
Danke, dass Sie da waren.

Ende der Anhörung: 11.02 Uhr