

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase)

Vom 3. März 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Odevixibat (Bylvay®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>13</b>

## 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 11 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 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 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 12 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Odevixibat ist der 15. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Odevixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 15. Dezember 2021 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 G21-28) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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 Odevixibat nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Odevixibat (Bylvay®) gemäß Fachinformation**

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Odevixibat wie folgt bewertet:

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT PEDFIC 1 sowie der Extensionsstudie PEDFIC 2 vor.

Die Studie PEDFIC1 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $\leq 18$  Jahren mit genetisch bestätigter Diagnose der Subtypen PFIC1 und PFIC2.

In der Studie wurden insgesamt 62 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme mit Odevixibat in den Dosierungen 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  und 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  bzw. Placebo randomisiert, stratifiziert nach PFIC-Subtyp sowie Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis  $\leq 18$  Jahre).

Die Dosierung von 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  entspricht nicht der zulassungskonformen Anfangsdosierung, sondern ist eine empfohlene Dosisescalation, sofern nach 3-monatiger kontinuierlicher Therapie kein angemessenes klinisches Ansprechen erreicht wird.

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Serumgallensäurespiegel (sBA-Spiegel) und signifikantem Pruritus eingeschlossen und Patientinnen und Patienten mit pathologischen Varianten des ABCB11-Gens, die auf ein vollständiges Fehlen des BSEP-Proteins hindeuten, sowie akuten oder in der Anamnese aufgetretenen anderen Arten von Lebererkrankungen ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion des nüchternen sBA-Spiegels (EU und RoW) oder die Verbesserung des Pruritus (USA). Der primäre Endpunkt war in der jeweils anderen Region als sekundärer Endpunkt definiert.

Die doppelt verblindete Studienphase beinhaltete eine Behandlungsphase von insgesamt 24 Wochen und ein 4-wöchiges Follow-Up. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Studienteilnehmenden die Behandlung in der offenen Extensionsstudie PEDFIC 2 fortsetzen.

Die Studie PEDFIC2 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Extensionsstudie mit einer Behandlungsdauer von 72 Wochen zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Odevixibat ausschließlich in einer Dosierung von 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  bei Patientinnen und Patienten mit PFIC. In der Studie umfasst Kohorte 1 Kinder mit PFIC1 und PFIC2, die bereits an der Studie PEDFIC1 teilgenommen haben, und Kohorte 2 Patientinnen und Patienten mit PFIC jeglichen Typs und Alters, die erhöhte sBA-Werte sowie einen cholestatischen Pruritus aufweisen und nicht an der Studie PEDFIC1 teilgenommen haben.

Die Extensionsstudie PEDFIC 2 wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da im vorgelegten Datenschnitt lediglich zwei Studienteilnehmende die Studie abgeschlossen haben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der Studie PEDFIC 1 diskutiert.

### Mortalität

Todesfälle wurde in der Studie PEDFIC1 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Krankheitssymptomatik mittels Patiententagebuch (Albireo PRO/ObsRO)*

Die Erhebung der Endpunkte zu den Symptomen Pruritus, Kratzen und Schlafparametern erfolgte in der Studie PEDFIC1 über ein elektronisches Patiententagebuch (eDiary), welches jeden Tag morgens und abends ausgefüllt wurde, um mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala den Schweregrad des Pruritus und Kratzens, die Aspekte von Schlafstörungen sowie die Müdigkeit beim Aufwachen bzw. während des Tages aufzuzeichnen. Eine Verbesserung um einen Punkt wurde dabei als klinisch relevante Veränderung definiert. Es wurde die selbstberichtete Version Albireo PRO und eine fremdberichtete Version Albireo ObsRO des eDiary eingesetzt, wobei bei Patientinnen und Patienten unter 8 Jahren ausschließlich der Albireo ObsRO und bei Patientinnen und Patienten von 8 bis 18 Jahren sowohl der Albireo PRO als auch der Albireo ObsRO beantwortet wurde.

Die patientenberichtete Erfassung des Pruritus als ein belastendes Symptom beim Krankheitsbild der PFIC wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch Eltern bzw. Betreuungsperson berichtete Bewertung des äußerlich sichtbaren Kratzens kann für jüngere oder kognitiv beeinträchtigte Kinder, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen, ebenfalls als patientenrelevant erachtet werden.

Die Daten des ObsRO sind mit Unsicherheit behaftet, da die Ergebnisse der Studie PEDFIC1 gleichzeitig zur Entwicklung und Validierung des Instruments herangezogen wurden.

In den Auswertungen zur Verbesserung des Symptoms Pruritus mittels eDiary (Albireo ObsRO) zeigte sich für die Operationalisierung „Anteil positiver Pruritus-Bewertungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat in beiden Dosierungen und in der Operationalisierung „Personen mit  $\geq 50$  % positiver Pruritus-Bewertung“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat in der Dosierung 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ .

Die Patientenrelevanz der ebenfalls mit dem eDiary erfassten Symptome Müdigkeit bzw. Schlafverhalten der Testpersonen ist unklar und die Auswirkungen von Schlafmangel und Müdigkeit auf alltägliche Aktivitäten oder das Verhalten von Testpersonen werden mit den Items des eDiary nicht sachgemäß erfasst. Insofern kann die aus einer Tagesmüdigkeit resultierende Belastung der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Operationalisierung für die Nutzenbewertung nicht bewertet werden. Aus diesem Grund werden die mit dem eDiary erfassten Symptome Müdigkeit bzw. Schlafverhalten nicht berücksichtigt.

#### *Globaler Eindruck der Symptomveränderung und -Schwere (GIC/GIS)*

Die Symptome Juckreiz und Kratzen sowie Schlaf wurden in der Studie PEDFIC1 zusätzlich zum eDiary mit dem globalen Eindruck der Veränderung der Symptome (GIC) und dem globalen Eindruck der Schwere der Symptome (GIS) erhoben. Dabei handelt es sich jeweils um

12 Einzelitems, die entweder von allen Testpersonen  $\geq 8$  Jahre, den betreuenden Personen oder dem Prüfpersonal beantwortet wurden.

Für den Endpunkt GIC/GIS liegen aufgrund nicht adäquater Responder-Kriterien, keinem Bezug zum Baseline-Wert bei der Symptomschwere und geringen Rücklaufquoten keine validen statistischen Auswertungen vor. Dieser wird daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### *Chirurgische Eingriffe*

In der Studie PEDFIC1 wurden keine patientenrelevanten, chirurgischen Eingriffe wie chirurgische Gallendiversionen sowie Lebertransplantationen durchgeführt.

### *Wachstumsdefizit*

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

In der Studie PEDFIC1 wurden unter Verwendung standardisierter Wachstumskurven die z-Werte der Körpergröße, des Gewichts und des Body-Mass-Index (BMI) zu Woche 12 und 24 im Vergleich zu Baseline erfasst.

Zu Baseline zeigten sich für alle Behandlungsgruppen Wachstumsdefizite bei Größe und Gewicht. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil der anthropometrischen Parameter unter Behandlung mit Odevixibat zu Woche 12 oder zu Woche 24.

### *Reduktion der Serumgallensäurekonzentration*

Die Serumgallensäurekonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.

Der Endpunkt Serumgallensäurekonzentration wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Die Reduzierung der Gallensäuren gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Folgeschädigung der Leber zu reduzieren. Die erhöhte Konzentration der Serumgallensäure stellt eine unmittelbare Ausprägung der PFIC dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PFIC jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt.

Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Serumgallensäurekonzentration auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Leberschädigung hat.

In der Studie PEDFIC 1 wurde die 70%ige Verringerung des sBA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende oder das Erreichen eines sBA-Spiegels von  $< 70 \mu\text{mol/l}$  nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen als primären Endpunkt festgelegt.

Es zeigt sich für den Endpunkt „Reduktion der Serumgallensäurekonzentration“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat.

Die Ergebnisse zur Serumgallensäurekonzentration zeigen, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologische Stauung von Gallensäuren unter Therapie mit Odevixibat reduziert wird.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen.

In der Studie PEDFIC1 wurde in Abhängigkeit vom Alter der Testperson unterschiedliche Versionen des PedsQL-Kernmoduls für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt: Patienten- und Elternberichte für die Kernmodule 5- bis 7-Jährige, 8- bis 12-Jährige und 13- bis 18-Jährige sowie ein Kernmodul für Elternberichte für Kleinkinder (2–4 Jahre).

Bezogen auf die Gesamtpopulation werden in der Studie weder für die Selbst- noch die Fremdbewertungen die erforderlichen Rückläufe von mindestens 70 % erzielt. Insgesamt liegen daher keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie PEDFIC1 vor.

Neben dem Kernmodul wurde in der Studie PEDFIC1 auch das PedsQL Family Impact Module bei den betreuenden Personen eingesetzt. Es besteht aus 36 Items, die sich auf insgesamt 8 Domänen verteilen. Hierbei wird nicht die Lebensqualität der Testperson erfasst, sondern die Auswirkung der Lebensqualität auf die Familie aus Sicht des Elternteils. Die Ergebnisse werden dem entsprechend als nicht direkt patientenrelevant eingestuft und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Nebenwirkungen

Innerhalb der Studie PEDFIC1 erfolgte post hoc eine Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden ausschließlich einseitige p-Werte berichtet, ohne dass dieses Vorgehen mit einer gerichteten Hypothese plausibel begründet wurde.

Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine adäquaten Auswertungen nachgereicht. Aufgrund fehlender geeigneter p-Werte werden ausschließlich das Relative Risiko und die Konfidenzintervalle angegeben. Die Konfidenzintervalle werden zur Bewertung herangezogen.

Darüber hinaus ist unklar, welche im Rahmen der Nebenwirkungen erfassten Ereignisse aufgrund der Progression der Erkrankung erfasst wurden und somit als krankheitsbezogene Ereignisse zu werten sind.

In der Studie PEDFIC1 trat mindestens ein UE in jeder Behandlungsgruppe bei etwas über 80 % der Personen auf. Schwere UE waren nach Definition im Studienprotokoll solche, die handlungsunfähig machten bzw. unfähig normale Aktivitäten auszuführen. Diese traten bei jeweils 2 Personen aus der Behandlungsgruppe Odevixibat 120 µg/kg/Tag und der Placebo-Gruppe auf und bei 1 Person aus der Behandlungsgruppe Odevixibat 40 µg/kg/Tag. Es traten schwerwiegende UE (sUE) im Behandlungsarm mit Odevixibat 120 µg/kg/Tag bei 3 von 19 (16 %) und im Placebo-Arm bei 5 von 20 (25 %) Personen auf. Im Odevixibat-Arm (120 µg/kg/Tag) führte ein UE des Preferred Terms „Diarrhö“ bei einer Person zum Abbruch der Studienmedikation.

Die vorgelegten Auswertungen zu den Gesamtraten der UE zeigen anhand der Konfidenzintervalle weder Vorteile noch Nachteile von Odevixibat bezüglich der Nebenwirkungen.

Zudem ergaben sich auch in der Bewertung der EMA weitere Unsicherheiten, die zur Auflage der Generierung weiterer Daten zur Sicherheit geführt haben.

Insgesamt verbleiben Unsicherheiten bezüglich der Bewertung der Nebenwirkungen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Odevixibat zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von 6 Monaten mit der progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) liegen auf Basis der Studie PEDFIC1 bewertbare Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und den Nebenwirkungen vor.

In der Studie PEDFIC1 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte „Pruritus“, „Schlafqualität“, „chirurgische Eingriffe“ sowie „Wachstumsdefizite“ erfasst.

Für den Endpunkt Pruritus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat sowohl in der Operationalisierung „Anteil der positiven Pruritus-Bewertung“ für beide Dosierung und in der Operationalisierung „Personen mit  $\geq 50$  % positiver Pruritus-Bewertung“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat in der Dosierung 40 µg/kg/Tag.

Chirurgische Eingriffe traten in der Studie nicht auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil beim Endpunkt Wachstumsdefizite.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten in der Studie vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich zu den Gesamtraten der UE anhand der Konfidenzintervalle weder Vorteile noch Nachteile. Insgesamt verbleiben auch unter Berücksichtigung der Auflagen der EMA Unsicherheiten.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird aufgrund des Vorteils im Endpunkt Juckreiz ein geringer Zusatznutzen von Odevixibat festgestellt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte RCT PEDFIC1 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Jedoch ergeben sich Unsicherheiten durch die Wahl einer fixen Dosierung von Odevixibat in den beiden Studienarmen vor allem bezüglich der laut Fachinformation als

Dosiseskalation beschriebenen 120 µg/kg/Tag. Weitere Unsicherheiten bestehen im Hinblick auf das Erhebungsinstrument zur Erfassung des Endpunktes Juckreiz (Albireo ObsRO). In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

### **2.1.3 Befristung und Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Odevixibat 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.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Odevixibat zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass jeweils eine registerbasierte Wirksamkeitsstudie und eine registerbasierte Sicherheitsstudie durchgeführt werden, um weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erfassen. Der finale Bericht der registerbasierten Sicherheitsstudie wird für den 31. Dezember 2026 erwartet. Der Bericht zur registerbasierten Wirksamkeitsstudie erfolgt jährlich und wird erstmals zum 16. Juli 2022 erwartet.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus den registerbasierten Studien in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juni 2027 als angemessen erachtet.

#### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Odevixibat erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zur Quantifizierung eines Zusatznutzen von Odevixibat einzureichen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Odevixibat aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Bylvay® mit dem Wirkstoff Odevixibat, welches als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten zugelassen wurde.

Für die Patientengruppe Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der 24-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie PEDFIC1 sowie der offenen, einarmigen Extensionsstudie PEDFIC2 vor.

Die Studie PEDFIC2 wird nicht berücksichtigt, da im vorgelegten Datenschnitt lediglich zwei Studienteilnehmende die Studie abgeschlossen haben.

In der Studie PEDFIC 1 traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Juckreiz ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat. Chirurgische Eingriffe traten in der Studie nicht auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil beim Endpunkt „Wachstumsdefizite“. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei den Nebenwirkungen zeigen sich zu den Gesamtraten der UE anhand der Konfidenzintervalle weder Vorteile noch Nachteile. Insgesamt verbleiben auch unter Berücksichtigung der Auflagen der EMA Unsicherheiten.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft, da sich Unsicherheiten durch die Wahl einer fixen Dosierung von Odevixibat in den beiden Studienarmen und im Hinblick auf das Erhebungsinstrument zur Erfassung des Endpunktes Juckreiz (AlbireoObsRO) ergeben.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird aufgrund des Vorteils im Endpunkt Juckreiz ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Odevixibat festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 01.06.2027 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag G21-28) zugrunde gelegt.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet, dem Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit chirurgischer Gallendiversion, der Schätzung der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie einer nicht nachvollziehbaren, pauschal angewandten Unsicherheitsspanne insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt kann aufgrund dieser Unsicherheiten nicht beurteilt werden, inwieweit von einer Unterschätzung bzw. Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist.

## 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 Bylvay® (Wirkstoff: Odevixibat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2022):

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

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>2</sup>

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Odevixibat	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odevixibat (40 µg/kg/Tag)	4 bis < 7,5 kg: 160 µg	160 µg	1 x 200 µg	365	365 x 200 µg
	≥ 55 kg: 2200 µg	2200 µg	6 x 400 µg	365	2190 x 400 µg
Odevixibat (120 µg/kg/Tag)	4 bis < 7,5 kg: 480 µg	480 µg	1 x 400 µg + 1 x 300 µg	365	365 x 400 µg + 365 x 200 µg
	≥ 55 kg: 6600 µg	6600 µg	6 x 1200 µg	365	2190 x 1200 µg

#### Kosten:

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.

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odevixibat 200 µg	30 HKP	4.596,62 €	1,77 €	259,22 €	4.335,63 €
Odevixibat 400 µg	30 HKP	9.135,64 €	1,77 €	518,45 €	8.615,42 €
Odevixibat 1200 µg	30 HKP	27.291,69 €	1,77 €	1.555,34 €	25.734,58 €
HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. Februar 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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 13. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Odevixibat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2021 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 5. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2022 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 22. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Februar 2022 15. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken