

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Odevixibat

Vom 3. März 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung.....	34
2.1	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme: Albireo AB	45
5.2	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	76
5.3	Stellungnahme: Mirum Pharmaceuticals Inc.	81

5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	86
5.5	Stellungnahme: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm	90
5.6	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann+Dr. med. Eva-Doreen Pfister	104
5.7	Stellungnahme: Dr. med. Eberhard Lurz.....	112
D.	Anlagen.....	120
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	120

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 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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Odevixibat nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Odevixibat (Bylvay®) gemäß Fachinformation

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

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

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 ≥ 6 Monaten bis ≤ 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 µg/kg/Tag und 120 µg/kg/Tag bzw. Placebo randomisiert, stratifiziert nach PFIC-Subtyp sowie Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis ≤ 18 Jahre).

Die Dosierung von 120 µg/kg/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 µg/kg/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 µg/kg/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 ≥ 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 ≥ 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 Dosisescalation 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

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).²

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:

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

² 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
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-Tab: 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) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Vom 3. März 2022

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

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

Odevixibat

Beschluss vom: 3. März 2022

In Kraft getreten am: 3. März 2022

BAnz AT 19.04.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Odevixibat:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo
	N ^{a)}	MW (SD)	LS Mean (SE)	N ^{a)}	MW (SD)	LS Mean (SE) ^{b)}	Differenz LS Mean [95%-KI] ^{b)}

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2021) sofern nicht anders indiziert.

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

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

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

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n.b. 0,0003
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n.b. 0,0174

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

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

Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo
	N ^{f)}	Baseline MW (SD)	Veränderu ng zu Woche 24 LS Mean (SE) ^{g)}	N ^{f)}	Baseline MW (SD)	Veränderu ng zu Woche 24 LS Mean (SE) ^{g)}	Differenz LS Mean [95%-KI] p-Wert (einseitig) ^{g)}
Größe (z-Wert) ^{h)}							
Dosierung 40 µg/kg/Tag	17	-1,45 (1,29)	0,10 (0,13)	12	-2,26 (1,52)	-0,22 (0,14)	0,32 [0,00; 0,65]

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
PedsQL ⁱ⁾	Keine verwertbaren Daten.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Odevixibat (40 µg/kg/Tag)		Odevixibat (120 µg/kg/Tag)		Placebo		Odevixibat (40 µg/kg) vs. Placebo	Odevixibat (120 µg/kg) vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignissen (%)	RR [95%-KI] ^{j)}	RR [95%-KI] ^{j)}
Unerwünschte Ereignisse (UE)	23	19 (82,6)	19	16 (84,2)	20	17 (85,0)	-	-
Schwere UE	23	1 (4,3)	19	2 (10,5)	20	2 (10,0)	0,43 [0,04; 4,44]	1,05 [0,16; 6,74]
Schwerwiegende UE	23	0 (0)	19	3 (15,8)	20	5 (25,0)	-	0,63 [0,18; 2,29]
Therapieabbrüche aufgrund UE	23	0 (0)	19	1 (5,3)	20	0 (0)	-	-
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse								

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23	11 (47,8)	19	11 (57,9)	20	12 (60,0)	0,80 [0,46; 1,39]	0,96 [0,57; 1,63]
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakt	23	14 (60,9)	19	8 (42,1)	20	6 (30,0)	2,03 [0,96; 4,28]	1,40 [0,60; 3,29]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23	9 (39,1)	19	5 (26,3)	20	5 (25,0)	1,57 [0,63; 3,91]	1,05 [0,36; 3,07]
Untersuchungen	23	7 (30,4)	19	8 (42,1)	20	4 (20,0)	1,52 [0,52; 4,45]	2,11 [0,76; 5,86]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23	3 (13,0)	19	4 (21,1)	20	4 (20,0)	0,65 [0,17; 2,57]	1,05 [0,31; 3,62]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23	3 (13,0)	19	2 (10,5)	20	6 (30,0)	0,43 [0,13; 1,52]	0,35 [0,08; 1,53]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23	2 (8,7)	19	0 (0)	20	5 (25,0)	0,35 [0,08; 1,60]	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23	0 (0)	19	3 (15,8)	20	3 (15,0)	-	1,05 [0,24; 4,59]
Psychiatrische Erkrankungen	23	0 (0)	19	1 (5,3)	20	3 (15,0)	-	0,35 [0,04; 3,09]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	-	2,11 [0,21; 21,36]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	-	2,11 [0,21; 21,36]
Erkrankungen des Nervensystems	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	-	2,11 [0,21; 21,36]

- a) Alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach vorzeitigem Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Beurteilungen gewertet. Weitere methodische Ausführungen sind der Dossierbewertung des G-BA zu entnehmen.
- b) ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten.
- c) Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.
- d) Für den primären Endpunkt liegt zusätzlich ein adjustierter einseitiger p-Wert vor. Weitere methodische Ausführungen sind der Dossierbewertung des G-BA zu entnehmen.
- e) Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) berichtet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren unter Berücksichtigung der Pooling-Strategie. Der p-Wert wird aus dem 95%-KI berechnet.
- f) Anzahl entspricht denjenigen Personen, die in die Analyse der Veränderung zu Woche 24 eingingen.
- g) Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Parameter zu Baseline als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvisite, Behandlung x Visite-Interaktion, Behandlung x Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung der beobachteten Daten.
- h) Bestimmung der Wachstumsdefizite unter Verwendung einer standardisierten Wachstumskurve (z-Werte und SD des 50. Perzentils). Berechnung mittels Software oder Methoden von der CDC-Website für Testpersonen im Alter von ≥ 2 Jahren und von der WHO-Website für Testpersonen im Alter von < 2 Jahren.
- i) Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet, da die Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtpopulation nicht erfüllt wurden ($< 70\%$) bzw. nicht exakt bestimmt werden konnten.
- j) Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.

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

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

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

ca. 40 - 110 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Odevixibat	52 750,17 – 1 878 624,34 € ⁴

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

⁴ Die Spanne von Odevixibat ergibt sich auf Grundlage unterschiedlicher Dosierungen sowie in Abhängigkeit des Körpergewichts (40 µg/kg bzw. 120 µg/kg)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

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

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

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Odevixibat
(progressive familiäre intrahepatische Cholestase)**

Vom 3. März 2022

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

I.

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

Odevixibat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Juli 2021):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Odevixibat:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Juckreiz (Albireo ObsRO)

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



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo
	N ^a	MW (SD)	LS Mean (SE)	N ^a	MW (SD)	LS Mean (SE) ^b	Differenz LS Mean [95 %-KI] ^b p-Wert (einseitig)

Anteil positiver Pruritus-Bewertungen^c mittels Patiententagebuch (Albireo ObsRO)
(Morgendliche und abendliche Werte – gerundete Baseline-Werte)

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	58,3 (29,8)	58,3 (8,6)	20	28,7 (23,3)	30,1 (9,1)	28,2 [9,8; 46,6] 0,0016 ^d
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	47,7 (35,4)	51,8 (9,5)				21,7 [1,9; 41,5] 0,0163 ^d

Anteil positiver Pruritus-Bewertungen^c mittels Patiententagebuch (Albireo ObsRO)
(Morgendliche und abendliche Werte – nicht-gerundete Baseline-Werte)

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	51,0 (32,1)	53,1 (8,9)	20	19,0 (21,2)	22,0 (9,4)	31,2 [12,1; 50,3] 0,0009
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	37,6 (36,7)	42,8 (9,8)				20,8 [0,4; 41,2] 0,0230

Endpunkt	Odevixibat		Placebo		Odevixibat vs. Placebo
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	RR [95 %-KI] ^e p-Wert (einseitig)

Personen mit ≥ 50 % positiver Pruritus-Bewertung^c mittels Patiententagebuch (Albireo ObsRO)

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	17 (73,9)	20	4 (20,0)	3,9 [1,6; 9,6] 0,0018
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	9 (47,4)			2,4 [0,8; 6,8] 0,0537



Endpunkt	Odevixibat		Placebo		Odevixibat vs. Placebo
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	RR [95 %-KI] ^e p-Wert (einseitig)

Serumgallensäurekonzentration (sBA) (ergänzend dargestellt)

– Personen mit 70 % Verringerung oder sBA < 70 µmol/l

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n. b. 0,0003 ^d
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n. b. 0,0174 ^d

– Personen mit 70 % Verringerung im sBA

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n. b. 0,0003
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n. b. 0,0174

– Personen mit sBA < 70 µmol/l

Dosierung 40 µg/kg/Tag	23	10 (43,5)	20	0 (0)	n. b. 0,0003
Dosierung 120 µg/kg/Tag	19	4 (21,1)			n. b. 0,0174

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

Veränderung des nüchternen sBA-Spiegels zu Woche 22 bis 24 (ergänzend dargestellt)

Dosierung 40 µg/kg/Tag	18	254,5 (114,4)	–122,3 (34,7)	15	247,5 (100,3)	22,6 (37,4)	–144,8 [–228,2; –61,5] 0,0005
Dosierung 120 µg/kg/Tag	16	249,2 (150,2)	–72,7 (37,1)				–95,3 [–182,8; –7,7] 0,0168

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



Endpunkt	Odevixibat			Placebo			Odevixibat vs. Placebo	
	N ^f	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS Mean (SE) ^g	N ^f	Baseline MW (SD)	Veränderung zu Woche 24 LS Mean (SE) ^g	Differenz LS Mean [95 %-KI] p-Wert (einseitig) ^g	
Größe (z-Wert) ^h								
Dosierung 40 µg/kg/Tag	17	-1,45 (1,29)	0,10 (0,13)	12	-2,26 (1,52)	-0,22 (0,14)	0,32 [0,00; 0,65] 0,0255	
Dosierung 120 µg/kg/Tag	15	-2,09 (1,62)	-0,07 (0,14)				0,15 [-0,18; 0,48] 0,1804	
Gewicht (z-Wert) ^h								
Dosierung 40 µg/kg/Tag	18	-0,74 (1,283)	0,26 (0,11)	12	-1,52 (1,426)	-0,02 (0,12)	0,28 [-0,01; 0,57] 0,0277	
Dosierung 120 µg/kg/Tag	15	-1,19 (1,503)	0,05 (0,11)				0,08 [-0,22; 0,37] 0,3037	
BMI (z-Wert) ^h								
Dosierung 40 µg/kg/Tag	17	0,41 (0,913)	0,26 (0,15)	12	0,10 (1,377)	0,13 (0,17)	0,13 [-0,27; 0,54] 0,2590	
Dosierung 120 µg/kg/Tag	15	0,28 (1,192)	0,11 (0,16)				-0,02 [-0,44; 0,39] 0,5440	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Endpunkt								
PedsQL ⁱ	Keine verwertbaren Daten.							
Nebenwirkungen								
Endpunkt	Odevixibat (40 µg/kg/Tag)		Odevixibat (120 µg/kg/Tag)		Placebo		Odevixibat (40 µg/kg) vs. Placebo	Odevixibat (120 µg/kg) vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^j	RR [95 %-KI] ^j
Unerwünschte Ereignisse (UE)	23	19 (82,6)	19	16 (84,2)	20	17 (85,0)	–	–
Schwere UE	23	1 (4,3)	19	2 (10,5)	20	2 (10,0)	0,43 [0,04; 4,44]	1,05 [0,16; 6,74]
Schwerwiegende UE	23	0 (0)	19	3 (15,8)	20	5 (25,0)	–	0,63 [0,18; 2,29]
Therapieabbrüche aufgrund UE	23	0 (0)	19	1 (5,3)	20	0 (0)	–	–
Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23	11 (47,8)	19	11 (57,9)	20	12 (60,0)	0,80 [0,46; 1,39]	0,96 [0,57; 1,63]
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	23	14 (60,9)	19	8 (42,1)	20	6 (30,0)	2,03 [0,96; 4,28]	1,40 [0,60; 3,29]



Endpunkt	Odevixibat (40 µg/kg/Tag)		Odevixibat (120 µg/kg/Tag)		Placebo		Odevixibat (40 µg/kg) vs. Placebo	Odevixibat (120 µg/kg) vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^j	RR [95 %-KI] ^j
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23	9 (39,1)	19	5 (26,3)	20	5 (25,0)	1,57 [0,63; 3,91]	1,05 [0,36; 3,07]
Untersuchungen	23	7 (30,4)	19	8 (42,1)	20	4 (20,0)	1,52 [0,52; 4,45]	2,11 [0,76; 5,86]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23	3 (13,0)	19	4 (21,1)	20	4 (20,0)	0,65 [0,17; 2,57]	1,05 [0,31; 3,62]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23	3 (13,0)	19	2 (10,5)	20	6 (30,0)	0,43 [0,13; 1,52]	0,35 [0,08; 1,53]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23	2 (8,7)	19	0 (0)	20	5 (25,0)	0,35 [0,08; 1,60]	–
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	23	0 (0)	19	3 (15,8)	20	3 (15,0)	–	1,05 [0,24; 4,59]
Psychiatrische Erkrankungen	23	0 (0)	19	1 (5,3)	20	3 (15,0)	–	0,35 [0,04; 3,09]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	–	2,11 [0,21; 21,36]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	–	2,11 [0,21; 21,36]
Erkrankungen des Nerven- systems	23	0 (0)	19	2 (10,5)	20	1 (5,0)	–	2,11 [0,21; 21,36]

- a Alle fehlenden geplanten Beurteilungen nach vorzeitigem Behandlungsabbruch werden als negative Pruritus-Beurteilungen gewertet. Weitere methodische Ausführungen sind der Dossierbewertung des G-BA zu entnehmen.
- b ANCOVA-Modell mit gerundetem morgendlichen und abendlichen Baseline-Wert als Kovariaten und Behandlungsgruppen- und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten.
- c Eine positive Pruritus-Bewertung ist definiert als ein Pruritus-Wert ≤ 1 oder mindestens ein Rückgang um 1 Punkt im Vergleich zum gerundeten Baseline-Wert im Pruritus-Item des morgendlichen bzw. abendlichen Albireo ObsRO.
- d Für den primären Endpunkt liegt zusätzlich ein adjustierter einseitiger p-Wert vor. Weitere methodische Ausführungen sind der Dossierbewertung des G-BA zu entnehmen.
- e Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) berichtet, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren unter Berücksichtigung der Pooling-Strategie. Der p-Wert wird aus dem 95 %-KI berechnet.
- f Anzahl entspricht denjenigen Personen, die in die Analyse der Veränderung zu Woche 24 eingingen.
- g Die Analyse basierte auf einem MMRM mit Parameter zu Baseline als Kovariate und Behandlungsgruppe, Studienvsiten, Behandlung x Visite-Interaktion, Behandlung x Baseline-Interaktion und Stratifizierungsfaktoren (PFIC-Typ und Alterskategorie) als fixen Effekten unter Verwendung der beobachteten Daten.
- h Bestimmung der Wachstumsdefizite unter Verwendung einer standardisierten Wachstumskurve (z-Werte und SD des 50. Perzentils). Berechnung mittels Software oder Methoden von der CDC-Website für Testpersonen im Alter von ≥ 2 Jahren und von der WHO-Website für Testpersonen im Alter von < 2 Jahren.
- i Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet, da die Rücklaufquoten bezogen auf die Gesamtpopulation nicht erfüllt wurden (< 70 %) bzw. nicht exakt bestimmt werden konnten.
- j Das KI wird basierend auf Greenland und Robins (1985) berichtet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren.
- Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFIC: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-
gruppen
Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit progressiver familiärer intrahepatischer
Cholestase
ca. 40 bis 110 Patientinnen und Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bylvay-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2027 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Odevixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Odevixibat 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 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 11. Januar 2022 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:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.2.2 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 Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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 Ärztesgesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odevixibat (Cholestase (≥ 6 Monate)) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odevixibat (Cholestase (≥ 6 Monate))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Odevixibat
- **Handelsname:** Bylvay
- **Therapeutisches Gebiet:** Cholestase (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Albireo Pharma AB
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-725)

Modul 1

(pdf 669,02 kB)

Modul 2

(pdf 407,78 kB)

Modul 3

(pdf 931,00 kB)

Modul 4

(pdf 6,24 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/739/>

15.12.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,51 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 396,25 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2022
 - Mündliche Anhörung: 24.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

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 **05.01.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Odevixibat - 2021-09-15-D-725*). 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 beigelegt 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 24.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Januar 2022 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Albireo AB	05.01.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.12.2021
Mirum Pharmaceuticals Inc.	23.12.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.01.2022
PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen	05.01.2022
Prof. Dr. med. Ulrich Baumann Dr. med. Eva-Doreen Pfister Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen,	05.01.2022
Dr. med. Eberhard Lurz Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, LMU-München	05.01.2021

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
Albireo AB						
Herr Dr. Jiresch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Maucksch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Rauschkolb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Loske	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Weller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Waldheim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mirum Pharmaceuticals Inc.						
Herr Kolb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Biebl	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen						
Herr PD Dr. Dr. Sturm	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Ulrich Baumann Dr. med. Eva-Doreen Pfister Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen						

Frau Dr. Pfister	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Dr. med. Eberhard Lurz Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, LMU- München						
Herr Dr. Lurz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Albireo AB

Datum	05.01.2022
Stellungnahme zu	<i>Odevixibat (Bylvay®)</i>
Stellungnahme von	<i>Albireo AB</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.12.2021 wurden die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (IQWiG Bericht Nr. 1 259, Dossierbewertung Auftrag G21-28) zu dem Wirkstoff Odevixibat (Bylvay®) veröffentlicht. Die Zulassung von Odevixibat umfasst folgendes Anwendungsgebiet: „Bylvay® wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“ [1]. Die Zulassung von Odevixibat beruht auf einer soliden Evidenzgrundlage aus der randomisiert kontrollierten Studie PEDFIC 1 und der supportiven Extensions-Studie PEDFIC 2. Bei PFIC handelt es sich um eine Gruppe von meist autosomal rezessiv vererbten, seltenen und lebensbedrohlichen cholestatischen Lebererkrankungen des Kindesalters. Ihr Anteil an den Ursachen für eine Gallestauung (Cholestase) bei Kindern liegt bei 10 bis 15 % [2; 3]. Das Auftreten von PFIC kann weltweit beobachtet werden und beide Geschlechter scheinen gleichermaßen betroffen zu sein [2; 4]. Die ersten Symptome manifestieren sich oftmals bereits in der neonatalen Periode oder dem ersten Lebensjahr mit schwerem und unkontrollierbarem Juckreiz (Pruritus) als Leitsymptom sowie	Die allgemeinen sowie spezifischen Ausführungen zur Erkrankung sowie zum bewerteten Arzneimittel werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
laborchemisch mit erhöhten Serumgallensäuren (serum bile acid, s-BA)-Spiegeln [2; 4]. Der Pruritus ist sowohl für die betroffenen Kinder als auch deren Eltern das belastendste, auch als „quälend“ beschriebene Krankheitssymptom von PFIC [5; 6]. Folgen sind neben den äußerlich sichtbaren, selbst zugefügten Hautverletzungen u. a. Schlafmangel, Gereiztheit und Aufmerksamkeitsstörungen, welche in Summe zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität führen und eine schwere Belastung für den Patienten und seine Familie bedeuten [5-8]. Bei einigen Patienten führt der Pruritus bis hin zu suizidalen Gedanken [9]. Die Symptomatik der PFIC zeigt sich außerdem beispielsweise in Form von Gedeihstörungen aufgrund von Mangelernährung [8; 10]. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (insbesondere bei denjenigen mit Cholestase) weisen häufig Mangel an Proteinen, essenziellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen auf, die u. a. in den genannten Gedeihstörungen, progressivem Muskelschwund und metabolischer Knochenerkrankung resultieren [10]. Weitere aus der Cholestase resultierende Symptome sind z. B. Gelbsucht, Hepatomegalie, portale Hypertonie und Leberzirrhose [8]. Die Krankheitsprogression bei PFIC ist rasch und unbehandelt versterben die Patienten schließlich aufgrund von Leberversagen als Folge der Cholestase häufig im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter [2; 4; 8; 11]. Vor der Zulassung von Odevixibat gab es für PFIC keine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption. Odevixibat ist ein oral verfügbares „small molecule“, das als gezielter, spezifischer pharmakologischer Ansatz zur Behandlung von PFIC entwickelt wurde. Es ist ein wirksamer und hochselektiver Inhibitor des ilealen Gallensäuretransporters (ileal bile	

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
acid transporter, IBAT). Dieser Transporter ist ein Schlüsselement im enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren, da er den Prozess der Gallensäurerückresorption steuert. Odevixibat wirkt nach oraler Verabreichung lokal im letzten Abschnitt des Dünndarms (terminales Ileum), wo es reversibel und hochselektiv an den IBAT bindet und damit die Wiederaufnahme von Gallensäuren in die Leber verringert. Durch die Hemmung des IBAT mit hoher Selektivität und die daraus resultierende Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren hat Odevixibat bei Patienten mit PFIC durch die resultierende Senkung des s-BA-Spiegels das Potenzial, die Cholestase zu lindern und die Leberfunktion zu verbessern. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Odevixibat bei Patienten mit PFIC die erhöhten s-BA-Spiegel senkt und den Pruritus lindert. Aufgrund der Assoziation der s-BA mit der Pathogenese der Erkrankung hat Odevixibat das Potenzial, die Zeit bis zum Leberversagen und zur Lebertransplantation zu verlängern bzw. die Notwendigkeit einer Lebertransplantation zu vermeiden sowie die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich und klinisch relevant zu verbessern. Die bisher eingesetzten, nicht zugelassenen medikamentösen Optionen haben keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und führen allenfalls zu einer vorübergehenden, geringgradigen Linderung der Symptome. Sie haben keinen Einfluss auf schwere Langzeitfolgen von PFIC wie beispielsweise Wachstumsstörungen [4; 8; 12]. Mittel- und langfristig ist bislang bei allen Patienten eine chirurgische Intervention z. B. in Form einer partiellen externen Gallediversion (partial external biliary	

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diversion, PEBD) oder ultimativ einer Lebertransplantation, die meist bereits vor dem 18. Lebensjahr erfolgt, erforderlich [2; 3; 13-15]. Es besteht insbesondere ein hoher medizinischer Bedarf für eine medikamentöse Therapie, welche derart in den Krankheitsverlauf eingreifen kann, dass eine chirurgische Intervention möglichst lange hinausgezögert bzw. im Idealfall dauerhaft vermieden werden kann. Dass Odevixibat hier potenziell in der Lage ist, eine existierende Lücke im medizinischen Bedarf bezüglich der Behandlung von PFIC zu schließen, zeigt nicht zuletzt die von der französischen Gesundheitsbehörde HAS (Haute Autorité de Santé) erteilte Bewertung mit der Kategorie „ASMR III“ (amélioration du service médical rendu) [16]. Bezüglich der Nutzenbewertung nimmt Albireo nachfolgend zu folgenden Aspekten Stellung: 1. Patientenrelevanz des s-BA-Spiegels 2. Patientenrelevanz der mittels Albireo Patient Reported Outcome (PRO)/Observer Reported Outcome (ObsRO) Instrument erhobenen Schlafparameter 3. Bewertungsrelevanz der Ergebnisse des PedsQL Family Modules 4. Beurteilung der Studienergebnisse zur Sicherheit von Odevixibat 5. Im Rahmen der Studie PEDFIC 1 durchgeführte Subgruppenanalysen 6. Sonstige Aspekte	

Stellungnehmer: Albireo AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unter Berücksichtigung der bereits mit dem Nutzenbewertungsdossier bereitgestellten und im Rahmen der Stellungnahme nun ergänzend übermittelten Informationen sieht Albireo nach wie vor einen beträchtlichen Zusatznutzen der Therapie mit Odevixibat für Patienten mit PFIC gegeben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Albireo AB

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 Nutzen bewert ung S. 25 - 26, Z. 39 ff	1. Patientenrelevanz des s-BA-Spiegels <i>„Diese Studien sind jedoch nicht geeignet, um die Validität des sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen. Insgesamt liegen keine ausreichenden Daten vor, um sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt heranzuziehen. Auch die European Medicines Agency (EMA) sieht in dem Wert keinen Surrogatendpunkt für das Überleben mit nativer Leber [15]. Die Eignung des sBA-Spiegels als Parameter zur Therapiesteuerung erscheint ebenfalls fraglich, schwerer Pruritus und Leberversagen die Patientinnen und Patienten mit PFIC dazu veranlasst, sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation zu unterziehen [18, 23].“</i> Anmerkung: Bei der 70%igen Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende (End of Treatment, EOT) oder dem Erreichen eines s-BA-Spiegels von < 70 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie PEDFIC 1 für Europa.	Die Serumgallensäurekonzentration ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der prognostische Wert des s-BA-Spiegels hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber wurde für Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase vom Typ 1 und Typ 2 (PFIC Typ 1 bzw. PFIC Typ 2) bereits in einer Analyse zum natürlichen Krankheitsverlauf untersucht und bestätigt [14; 15]. Niedrige s-BA-Spiegel sind im Rahmen dieser Analyse mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber assoziiert gewesen [14; 15]. Die im Rahmen der Auswertung der Patienten mit PFIC Typ 1 beobachteten s-BA-Spiegel zu Studienbeginn (d. h. < 194 µmol/l oder ≥ 194 µmol/l) und nach SBD (d. h. < 65 µmol/l oder ≥ 65 µmol/l) können Klinikern während der Beratung des Patienten und der Familie prognostische Informationen liefern. Beispielsweise ist der Anteil der Patienten, die mit nativer Leber ein 15-Jahres-Überleben erreichen, bei Patienten mit einem s-BA-Spiegel bei Diagnosestellung unterhalb des Schwellenwerts von 194 µmol/l 3-fach höher als bei Patienten mit s-BA-Spiegel oberhalb dieses Schwellenwerts. Darüber hinaus kann eine SBD und die damit assoziierte Senkung der s-BA-Spiegel mit einem verbesserten Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber in Verbindung gebracht [15]. Die insgesamt im Rahmen der Auswertung betrachteten Daten stellen aus Sicht von Albireo die	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 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen als primären Endpunkt festgelegt.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	umfangreichste Analyse der Auswirkungen eines verminderten s-BA-Spiegels bei PFIC-Patienten dar. Das Wirkprinzip von Odevixibat bedingt genau wie die SBD eine Entfernung überschüssiger Gallensäuren aus dem enterohepatischen Kreislauf und somit sind aus Sicht von Albireo die Daten der Analyse auch auf den hier vorliegenden Fall übertragbar. Des Weiteren werden erhöhte s-BA-Spiegel mit hepatozellulären Schäden bei cholestatischen Erkrankungen, einschließlich PFIC, in Verbindung gebracht. Abnahmen der s-BA-Spiegel treten nach Durchführung der PEBD rasch auf [17]. Darüber hinaus ergab die Langzeit-Nachbeobachtung nach PEBD, dass eine Abnahme/Normalisierung der s-BA-Spiegel bei Patienten mit PEBD mit hervorragenden klinischen Ergebnissen verbunden war, einschließlich des Langzeitüberlebens mit nativer Leber [18]. Von den 24 in diese Studie eingeschlossenen Patienten wiesen 13 Patienten 12 Monate nach der Operation eine Normalisierung der erhöhten s-BA-Spiegel auf. Bei diesen Patienten ging die Verringerung der s-BA-Spiegel mit einer Linderung oder signifikanten Verringerung des Pruritus einher [18]. Außerdem wurde in einer Reihe von Berichten eine Verringerung des Pruritus und eine Verbesserung der Wachstumsrate, der Ergebnisse von Leberfunktionstests sowie der Leberhistologie bei Patienten mit PFIC nach PEBD dokumentiert [19-23]. Die Ergebnisse	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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Publikationen verdeutlichen, dass eine Verringerung der s-BA-Spiegel mit einer Linderung charakteristischer PFIC-Symptome einhergeht, inklusive einem verlängerten Überleben mit der nativen Leber. Die Ergebnisse unterstützen nachdrücklich die Rationale für eine Verwendung der Serumgallensäuren bei der Bewertung der Wirksamkeit eines Arzneimittels zur Behandlung von PFIC. Somit wird die Wichtigkeit der Senkung der s-BA-Spiegel für PFIC-Patienten verdeutlicht, da eben diese Serumgallensäuren das krankmachende und die Leber schädigende Agens sind. Der s-BA-Spiegel steht daher logischerweise mit der Pathogenese und dem Verlauf der Erkrankung in unmittelbarem Zusammenhang und hat eine direkte klinische Relevanz für den Patienten sowie für die Therapiesteuerung durch den Arzt. Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse zum s-BA-Spiegel geben direkte Informationen zur Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber und somit zum Verlauf der Erkrankung. Diese prognostische Eigenschaft des Endpunkts verdeutlicht die Relevanz für den Patienten und dementsprechend sind die Ergebnisse des	

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunktes aus Sicht von Albireo für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
G-BA Nutzen bewertung S. 29, Z. 31 ff.	2. Patientenrelevanz der mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument erhobenen Schlafparameter <i>„Pruritus kann zu Ein- und Durchschlafstörungen führen [11]. Allerdings ist die Patientenrelevanz von Müdigkeit allein bzw. dem Schlafverhalten der Testpersonen (Aufwachen oder Einnahme von Schlafmedikationen) unklar. Mit den Items des eDiarys werden die Auswirkungen von Schlafmangel und Müdigkeit auf alltägliche Aktivitäten oder das Verhalten von Testpersonen nicht erfasst. Insofern kann die aus einer Tagesmüdigkeit resultierende Belastung der Patientinnen und Patienten nicht bewertet werden.“</i> Anmerkung: Wie bereits auch schon durch den G-BA bestätigt, kann der mit PFIC assoziierte Pruritus bei den betroffenen Patienten zu Ein- und Durchschlafstörungen führen [3]. Die Schlafparameter werden mit Hilfe des Albireo PRO/ObsRO im Rahmen der patientenberichteten Items mit Hilfe der Items 5 und 7 sowie im Rahmen der von der	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

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Betreuungsperson berichteten Items 6, 7 und 9 abgefragt. Hierbei handelt es sich konkret um folgende Fragen: Patientenberichtet: • Item 5: Wie müde fühlst du dich heute Morgen? (Abfrage morgens) • Item 7: Wie müde warst du, seit du heute Morgen aufgewacht bist? (Abfrage abends) Von der Betreuungsperson berichtet: • Item 6: Wie oft haben Sie bemerkt, dass Ihr Kind letzte Nacht aufgewacht ist? (Abfrage morgens) • Item 7: Hat Ihr Kind vor dem Schlafengehen verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Medikamente eingenommen, die es möglicherweise schläfrig gemacht haben? (Abfrage morgens) • Item 9: Wie müde schien Ihr Kind heute zu sein? (Abfrage abends) Da der Pruritus ursächlich für die resultierenden Schlafstörungen der Patienten ist, sollte auch die Erfassung seiner Folgen eine patientenrelevante Erhebung darstellen. Die mittels Albireo PRO/ObsRO erfassten Angaben zu Müdigkeit und Schlafmangel	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 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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bedingen je nach Schweregrad der Ausprägung eine verminderte körperliche Leistungs- und auch Konzentrationsfähigkeit der Patienten, was sich unmittelbar auf ihre alltäglichen Aktivitäten auswirkt. Bei starker Müdigkeit sind die Patienten antriebslos und ihnen fehlt die Kraft, ihrem Alltag wie gewohnt nachzugehen. Des Weiteren hat der G-BA in früheren Verfahren bereits angemerkt, dass Schlafdauer und Schlafqualität grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte anzusehen sind [24]. Die im Rahmen des Albireo PRO/ObsRO erhobene Tagesmüdigkeit ist ein unmittelbares Resultat einer kurzen Schlafdauer und schlechter Schlafqualität. Wie groß der Einfluss von Schlafstörungen/-mangel auf die Lebensqualität im Allgemeinen ist, zeigt u. a. der Review von Medic <i>et al.</i>, dass insbesondere bei gesundheitlich vorbelasteten Kindern z. B. mit chronischer Nierenerkrankung oder nach Lebertransplantation Schlafstörungen zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen [25]. Vor allem bei sehr jungen Kindern handelt es sich um eine vulnerable Population, da in den ersten Lebensjahren essenzielle, eventuell später nicht mehr nachholbare Entwicklungsschritte von Körper und Gehirn stattfinden. Schlaf spielt eine sehr wichtige Rolle in der gesunden kognitiven und psychosozialen Entwicklung [26]. Auch auf die körperliche Entwicklung wie das Wachstum hat Schlafmangel einen negativen Einfluss [27]. Eine Studie spezifisch zu Kindern mit PFIC zeigt, dass	

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die positiven Auswirkungen einer Lebertransplantation auf die Lebensqualität primär auf die Verbesserung des Schlafes zurückzuführen sind [28]. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Albireo ist die Patientenrelevanz der erhobenen Schlafparameter gegeben, daher sollten diese als für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse herangezogen werden.	
G-BA Nutzen bewert ung S. 40, Z. 12 ff.	3. Bewertungsrelevanz der Ergebnisse des PedsQL Family Modules <i>„Mit dem Family Impact Module des PedsQL wird nicht die Lebensqualität der Testperson erfasst, sondern die Auswirkung der Lebensqualität auf die Familie aus Sicht des Elternteils. Die Ergebnisse werden dementsprechend als nicht direkt patientenrelevant eingestuft und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i> Anmerkung: Die Relevanz der Sicht eines Elternteils stellvertretend für patientenrelevante Parameter wurde für andere Endpunkte (z. B. Erhebung der Krankheitssymptomatik mittels Albireo PRO/ObsRO Instrument, globaler Eindruck der Symptomveränderung) im	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

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rahmen der hier vorliegenden Nutzenbewertung durch den G-BA akzeptiert. Im Gesamtkonstrukt der PFIC und insbesondere unter Berücksichtigung des hier vorliegenden (sehr) jungen Patientenkollektivs stellt aus Sicht von Albireo die Erhebung der Lebensqualität der Familie einen patienten- und bewertungsrelevanten Parameter dar. Neben dem Einfluss der PFIC auf die erkrankten Kinder selbst nehmen diese auch die Auswirkungen ihrer Erkrankung und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen ihrer Familienmitglieder wahr. Dies umfasst beispielsweise deren emotionale Belastung oder die Notwendigkeit eines Elternteils, auf eine eigene Berufstätigkeit verzichten zu müssen mit damit zusammenhängenden finanziellen Einschränkungen. Dies stellt für die Kinder neben den physiologischen Symptomen der PFIC eine psychische Belastung dar, welche wiederum direkten Einfluss auf ihre Lebensqualität hat. Somit liefern im Fall von PFIC auch Daten zur Lebensqualität der Familien unmittelbar patientenrelevante Ergebnisse. Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse des PedsQL Family Impact Modules liefern der Einschätzung von Albireo nach weitere für die Nutzenbewertung relevante Daten und sollten daher dementsprechend berücksichtigt werden.	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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewert ung S. 87, Z. 20 ff S. 47, Z. 33 ff.	4. Beurteilung der Studienergebnisse zur Sicherheit von Odevixibat <i>„Aufgrund fehlender adäquater statistischer Auswertungen, einer relativ kleinen Studienpopulation und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Weitere Sicherheitsdaten für die zu-gelassene Höchstdosis von Odevixibat 120 µg/kg/Tag sind aus der laufenden Studie PEDFIC2 und einer von der EMA geforderten Registerstudie zu erwarten.“</i> <i>„Eine Begründung für die Verwendung einseitiger p-Werte zur Analyse der UE konnte nicht identifiziert werden. Für die Beurteilung der UE werden Auswertungen anhand zweiseitiger p-Werte als adäquat erachtet.“</i> Anmerkung: Basis für die Beurteilung des Sicherheitsprofils im Rahmen des Zulassungsprozesses bildete eine gepoolte Analyse der beiden Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2. Die Art und Häufigkeit der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) war konsistent	Innerhalb der Studie PEDFIC1 erfolgte post hoc eine Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden ausschließlich einseitige p-

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über beide Studien hinweg. Es wurden weder Todesfälle beobachtet noch traten neue UE von besonderem Interesse (wie klinisch relevante Diarrhö oder Defizienz fettlöslicher Vitamine, die auf entsprechende Supplementation nicht anspricht) oder Leberdekompressionsereignisse oder schwere arzneimittelbedingte Hepatotoxizitäts-Ereignisse auf. Beobachtete hepatische Ereignisse standen nach Beurteilung des Data Safety Monitoring Boards nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation und ihre Häufigkeit veränderte sich im Verlauf der Studien nicht. Der Anteil an SUE war bei mit Odevixibat behandelten Patienten mit einer Gesamtrate von 10,7 % insgesamt sehr niedrig und keines der SUE wurde als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft. Auch Behandlungsabbrüche traten nur selten auf (6 % der Patienten) und bis auf eine Ausnahme wurden diese sämtlich als nicht im Zusammenhang mit Odevixibat stehend eingestuft [29]. Odevixibat hat in therapeutischen Dosisbereichen eine minimale systemische Exposition und wirkt ausschließlich lokal begrenzt im terminalen Ileum des Dünndarms. Dementsprechend waren klinisch relevante systemische Nebenwirkungen auch nicht zu erwarten. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil aufgrund der sehr geringen systemischen Exposition von Odevixibat auf wenige, primär den Gastrointestinaltrakt betreffende Nebenwirkungen beschränkt [1]. Am häufigsten wurde hierbei von transienter	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

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diarrhö berichtet, welche aus der Anhäufung der Gallensäuren im Darm aufgrund der Verhinderung ihrer Rückresorption in den enterohepatischen Kreislauf durch das Therapieprinzip von Odevixibat verursacht wird. Insgesamt sind die auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen von vorübergehender Natur, die meisten Ereignisse dauern 5 Tage oder weniger an. Alle im Rahmen der Studien berichteten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad, nicht aber schwerwiegend. Im statistischen Analyseplan, welcher dem Studienbericht der PEDFIC 1 zugrunde liegt, ist für alle statistischen Auswertungen die Verwendung 1-seitiger Tests (mit Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$) präspezifiziert [30]. Bei einem 1-seitigen Test wird Überlegenheit getestet, während ein 2-seitiger Test einen Test auf einen Unterschied hin darstellt. Da es sich bei der Studie PEDFIC 1 um eine placebokontrollierte Studie handelt, wurde die Verwendung eines 1-seitigen Tests als adäquat für die Auswertungen betrachtet, da eine Überlegenheit von Odevixibat gegenüber Placebo erwartbar ist. Diese präspezifizierte Auswertungsart wurde auch auf die <i>post hoc</i> durchgeführten Analysen der Sicherheit übertragen. Das Vorgehen wird von Albireo als adäquat betrachtet, da auch im Fall der Sicherheit nicht zu erwarten ist, dass lediglich ein Unterschied zwischen den Vergleichsarmen besteht, sondern	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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch hier von einer Überlegenheit im Sinne eines häufigeren Auftretens von Ereignissen auszugehen ist. Hinsichtlich der Stratifizierung der Analysen ist gemäß Greenland & Robins eine Stratifizierung für das relative Risiko dann nicht erforderlich, wenn die Expositionsauern vergleichbar sind [31]. Diese Vergleichbarkeit ist für die Studie PEDFIC 1 gegeben. Vorgeschlagene Änderung: Die aktuell vorliegenden Sicherheitsdaten weisen auf eine gute Verträglichkeit von Odevixibat hin und liefern bereits zum jetzigen Zeitpunkt eine abschließend beurteilbare, hohe Sicherheit des Präparates hin. Das für die Auswertung von PEDFIC 1 verwendete statistische Modell ist als adäquat anzusehen. Aus diesem Grund sollten nach der Einschätzung von Albireo die Sicherheitsdaten eine Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung finden.	
G-BA Nutzen bewertung S. 79, Z. 38 ff.	5. Im Rahmen der Studie PEDFIC 1 durchgeführte Subgruppenanalysen <i>„In den Studienunterlagen wurden Subgruppenanalysen in Studie PEDFIC 1 für die primären Endpunkte, das Wachstumsdefizit und die Laborparameter sBA und ALT geplant und durchgeführt. Untersucht wurden unter anderem Alter, PFIC-Typ und Child-Pugh-Klassifikation. Es wurden jedoch keine Interaktionstests vorgelegt.“</i>	

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Im Rahmen des Modul 4 wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt, da die Anzahl der Patienten der Intention-to-treat (ITT)-Population in der Studie PEDFIC 1 zu gering ist, um die Mindestanforderung von 10 Patienten je resultierender Subgruppe bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen für die Durchführung der Subgruppenanalysen zu erfüllen. In der Studie PEDFIC 1 wurden zwar Subgruppenanalysen der primären Wirksamkeitsendpunkte und ausgewählter sekundärer Endpunkte, einschließlich der Veränderung des s-BA-Spiegels, der ALT sowie des Wachstums gegenüber dem Ausgangswert, durchgeführt, jedoch erfüllt keine dieser Analysen die o. g. Mindestanforderungen. Nachfolgend wird dies an zwei Beispielen (Alterskategorie und PFIC-Typ) verdeutlicht: Alterskategorie: Während sich in der jüngsten Alterskategorie 6 Monate bis 5 Jahre prinzipiell ausreichend Patienten in allen Behandlungsarmen befinden (Placebo/Odevixibat 40 µg/kg/Odevixibat 120 µg/kg: 16/17/14 Patienten), so sind es für die beiden weiteren Alterskategorien 6 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre jeweils	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deutlich unter 10 Patienten pro Behandlungsarm (6 bis 12 Jahre: 3/5/4 Patienten; 13 bis 18 Jahre: 1/1/1 Patient). • PFIC-Typ: Es befanden sich weniger als 10 Patienten mit PFIC Typ 1 in jedem Studienarm (Placebo: 5 Patienten; Odevixibat 40 µg/kg: 7 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg: 5 Patienten), nur für PFIC Typ 2 waren ausreichend Patienten für eine Subgruppenanalyse in jedem Studienarm eingeschlossen. Die Gesamtzahl an mit dem jeweiligen PFIC-Typ in die Studie eingeschlossenen Patienten entspricht aber insgesamt der erwarteten Verteilung hinsichtlich der Typen [2]. Die im klinischen Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen verdeutlichen auch aufgrund der teils sehr breiten Konfidenzintervalle, dass es sich hierbei um Analysen ohne statistische Aussagekraft handelt, die nur durchgeführt wurden, da sie präspezifiziert waren. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung seitens Albireo notwendig.	

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewert ung S. 29, Z. 19 ff.	6. Sonstige Aspekte Bestimmung des Mindestalters für Albireo PRO <i>„Für Kinder unter 8 Jahren war keine Selbstbewertung der Symptome vorgesehen, obwohl eine Hilfestellung der betreuenden Person möglich war. Denkbar ist, dass auch jüngere Kinder ab Schulalter valide Einschätzungen ihrer Symptomatik geben können.“</i> Anmerkung: Die Bestimmung des Mindestalters für eine Selbstbewertung der Symptome erfolgte im Rahmen der Validierung mit Hilfe von Patienten-Interviews. In deren Rahmen wurden verschiedene Aspekte des Verhaltens und der Fähigkeiten des Patienten beurteilt: Aufmerksamkeit während des Interviews, Lesen der Items, Beantwortung der Items, Verständnis der Items, Lösen einer Kartensortieraufgabe und Fähigkeit, die Fragen hinsichtlich der bedeutsamen Veränderung zu beantworten. Anhand dieser Kriterien wurde festgestellt, dass Patienten ab 8 Jahren die Items verstehen und beantworten konnten [32]. Die Erhebung von PROs bei Patienten ab einem Alter von 8 Jahren entspricht den allgemeinen Richtlinien zur Anwendung von PROs bei pädiatrischen Patienten [33].	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 42 f. + S. 30, Z. 1	Die Entscheidung für das Mindestalter von 8 Jahren wurde in erster Linie durch die Ergebnisse von drei 7-jährigen Patienten und einem 6-jährigen Patienten in der Validierungsstudie getrieben. Während einer der Patienten die Items lesen, verstehen und beantworten konnte, hatten die anderen drei Schwierigkeiten, angemessen auf die PRO Items zu reagieren. Selbst nachdem sie von ihrer Bezugsperson Unterstützung erhalten hatten, hatten zwei Patienten Schwierigkeiten, auf die Items zu reagieren. Als Ergebnis wurde entschieden, dass das PRO-Instrument bei Patienten ab 8 Jahren angewendet werden soll [32]. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung seitens Albireo notwendig. Diese Information dient lediglich dem Verständnis der Rationale für die Entscheidung, dass Patienten erst ab 8 Jahren eine Selbstbewertung mittels des Albireo PRO abgeben können. Übermittlung weiterer Angaben zur Entwicklung und Validierung des Albireo PRO/ObsRO <i>„Zu detaillierten Informationen zu Entwicklung und Validierung des Fragebogens wird auf der „Pruritus COA Dossier“ und das „Sleep Disturbance COA Dossier“ verwiesen, welche vom pU jedoch nicht mit dem Nutzendossier eingereicht wurden.“</i> Anmerkung:	

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33, Z. 6 f.	Die genannten Dokumente „Pruritus COA Dossier“ [32] und „Sleep Disturbance COA Dossier“ [34] werden inklusive des Appendix [35] im Rahmen dieser Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung notwendig, die Übermittlung erfolgt zur Vervollständigung der zur Verfügung stehenden Informationen. Rationale der Responder-Definition für die Messung der Symptomveränderung mittels Global Impression of Change (GIC) „Im Fall der Items zur Symptomveränderung werden Testpersonen als Responder gewertet, die keine (1), wenige/milde (2) oder moderate (3) schlaf- oder juckreizbezogene Symptome zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt angeben. [...] Weiterhin wird kritisch gesehen, dass auch Testpersonen mit einer moderaten Symptomatik als Responder gewertet werden.“	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 33, Z. 13 ff.	„Bei der Auswertung der Symptomveränderung gingen neben Testpersonen mit jeglicher Verbesserung auch solche mit der Angabe „keine Veränderung“ (4) als Responder in die Analyse ein. Da hierfür keine Rationale identifiziert werden konnte, ist die	

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Einstufung kritisch zu sehen, sofern mit der Responder-Analyse Verbesserungen abgebildet werden sollen.“</i> Anmerkung: Hinsichtlich der Validität der Skalen kommt der G-BA selbst zu dem Schluss, dass in der Literatur keine Informationen verfügbar sind. Die Erfassung des Endpunkts durch Albireo selbst bewertet er als standardisiert und valide. Im Rahmen der Messung der Symptomveränderung mittels GIC beziehen sich die Angaben von Patienten bzw. Betreuungspersonen auf die Veränderung des Pruritus bzw. des Kratzens seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Unter die als Responder eingestufte Kategorie „≤ moderat“ fallen die Bewertungen 1 = sehr viel besser, 2 = viel/mäßig besser, 3 = etwas besser, 4 = keine Änderung auf einer 7-Punkte-Skala. Bei einer progressiven Erkrankung wie der PFIC kann bereits eine Aufrechterhaltung des Status Quo oder eine moderate Verbesserung einen Behandlungserfolg für die Patienten in Abhängigkeit von ihrer Ausgangssituation darstellen, daher wurden auch Patienten ohne Änderung bzw. mit einer moderaten Änderung ihrer Symptome als Responder eingestuft. Vorgeschlagene Änderung:	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 ≥ 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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 77, Z. 18 ff.	Anerkennung der Responderanalysen für die Messung der Symptomveränderung mittels GIC im Rahmen der Nutzenbewertung. Aktueller Stand der registerbasierten Studie im Rahmen der Zulassung <i>„Der pU ist außerdem beauftragt eine registerbasierte Studie durchzuführen, um zu untersuchen, ob die Therapie mit Odevixibat eine Gallendiversion und/oder eine Lebertransplantation verzögert. Diese Ergebnisse sollen als Teil der jährlichen Neubewertung eingereicht werden.“</i> Anmerkung: Wie bereits durch den GBA angemerkt, wurde Albireo von der EMA mit der Durchführung von Studien zur Langzeitwirksamkeit (Beobachtung des Auftretens der Ereignisse Durchführung SBD, Lebertransplantation oder Tod) und Langzeitsicherheit von Odevixibat beauftragt. Beide Studien sollen auf einem PFIC-Krankheitsregister basieren. Zu diesem Zweck arbeitet Albireo derzeit mit dem PFIC Network zusammen, um eine Partnerschaft mit dem durch dieses unterstützte Register aufzubauen. Zusätzlich	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

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird die Schaffung eines europäischen PFIC-Registers mit wichtigen europäischen Meinungsbildnern (u. a. aus Deutschland) erörtert. Die folgenden Verpflichtungen sind Teil der EMA-Zulassung : • Krankheitsregister: Verwendung eines Krankheitsregisters, um den natürlichen Verlauf der Erkrankung, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung einschließlich Langzeitdaten sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei PFIC-Patienten zu dokumentieren • Registerbasierte Wirksamkeitsstudie: Untersuchung inwiefern die Behandlung mit Odevixibat SBD und/oder Lebertransplantation verzögern kann inklusive eines gematchten Vergleichs gegenüber unbehandelten PFIC-Patienten • Registerbasierte Sicherheitsstudie: Sammlung von Sicherheitsdaten zu Hepatotoxizität, Diarrhö, fettlöslichen Vitaminen und fettlöslichen Nährstoffen bei mit Odevixibat behandelten Patienten Albireo übermittelt ergänzend hierzu die Synopsen der geplanten registerbasierten Studien wie derzeit mit der EMA abgestimmt; diese sind Bestandteil des Risikomanagementplans [36].	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.

Stellungnehmer: Albireo AB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung notwendig, die Übermittlung erfolgt zur Vervollständigung der zur Verfügung stehenden Informationen.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.
2. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., Jacquemin, E., 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*, 4.
3. Alissa, F. T., Jaffe, R., Shneider, B. L., 2008. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46, 241-52.
4. Gunaydin, M., Bozkurter, A. T., 2018. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management and treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 10, 95-104.
5. Mehl, A., Bohorquez, H., Serrano, M. S., Galliano, G., Reichman, T. W., 2016. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*, 6, 278-90.
6. Lurz, E. & Bufler, P. 2021. Neonatale Cholestase. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 169, 275-89.
7. Slavetinsky, C. & Sturm, E. 2020. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMJ case reports*, 13.
8. Baker, A., Kerkar, N., Todorova, L., Kamath, B. M. & Houwen, R. H. J. 2019. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 43, 20-36.
9. Kremer, A. E., Beuers, U., Oude-Elferink, R. P. & Pusch, T. 2008. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*, 68, 2163-82.
10. Mouzaki, M., Bronsky, J., Gupte, G., Hojsak, I., Jahnel, J., Pai, N., Quiros-Tejeira, R. E., Wieman, R. & Sundaram, S. 2019. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 69, 498-511.
11. Jacquemin, E. 1999. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14, 594-9.
12. Dani, C., Pratesi, S., Raimondi, F. & Romagnoli, C. 2015. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Italian journal of pediatrics*, 41, 69.
13. Wassman, S., Pfister, E. D., Kuebler, J. F., Ure, B. M., Goldschmidt, I., Dingemann, J., Baumann, U. & Schukfeh, N. 2018. Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 67, 643-8.
14. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., Björn, F., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikan, C., Polat, E., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Brecelj, J., Dezsöfi, A., Calvo, P. L., Grabhorn, E., Sturm, E., van der Woerd, W. J., Kamath, B. M., Wang, J. S., Li, L., Durmaz, Ö., Onal, Z., Bunt, T. M. G., Hansen, B. E. & Verkade, H. J. 2020. Genotype correlates with the

- natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73, 84-93.
15. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Shneider, B. L., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D., Nebbia, G., Arnell, H., Fischler, B., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arian, C., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsőfi, A., Luigi Calvo, P., Krebs-Schmitt, D., Hartleif, S., van der Woerd, W. L., Wang, J. S., Li, L. T., Durmaz, Ö., Kerkar, N., Hørby Jørgensen, M., Fischer, R., Jimenez-Rivera, C., Alam, S., Cananzi, M., Laverdure, N., Ferreira, C. T., Ordonez, F., Wang, H., Sency, V., Kim, K. M., Chen, H. L., Carvalho, E., Fabre, A., Quintero Bernabeu, J., Alonso, E. M., Sokol, R. J., Suchy, F. J., Loomes, K. M., McKiernan, P. J., Rosenthal, P., Turmelle, Y., Rao, G. S., Horslen, S., Kamath, B. M., Rogalidou, M., Karnsakul, W. W., Hansen, B. & Verkade, H. J. 2021. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology (Baltimore, Md.)*.
 16. Haute Autorité Santé (HAS) 2021. BYLVAY (odéxibat) - Avis sur les médicament - Mis en ligne le 22 nov. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299696/fr/bylvay-odevixibat.
 17. Slavetinsky, C. S., E. 2019. Impact of an Ileal Bile Acid Transporter Inhibitor Versus Partial External Biliary Diversion in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: A Case Providing Direct Comparison of Medical and Surgical Therapies (presented at the 52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, June 5–8, 2019, Glasgow, United Kingdom).
 18. Schukfeh, N., Metzelder, M. L., Petersen, C., Reismann, M., Pfister, E. D., Ure, B. M. & Kuebler, J. F. 2012. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*, 47, 501-5.
 19. Emond, J. C. & Whittington, P. F. 1995. Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surg*, 30, 1635-41.
 20. Kurbegov, A. C., Setchell, K. D., Haas, J. E., Mierau, G. W., Narkewicz, M., Bancroft, J. D., Karrer, F. & Sokol, R. J. 2003. Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile. *Gastroenterology*, 125, 1227-34.
 21. Melter, M., Rodeck, B., Kardorff, R., Hoyer, P. F., Petersen, C., Ballauff, A. & Brodehl, J. 2000. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. *Am J Gastroenterol*, 95, 3522-8.
 22. Ng, V. L., Ryckman, F. C., Porta, G., Miura, I. K., de Carvalho, E., Servidoni, M. F., Bezerra, J. A. & Balistreri, W. F. 2000. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 30, 152-6.
 23. Rebhandl, W., Felberbauer, F. X., Turnbull, J., Paya, K., Barcik, U., Huber, W. D., Whittington, P. F. & Horcher, E. 1999. Biliary diversion by use of the appendix (cholecystoappendicostomy) in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 28, 217-9.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO,

Wirkstoff: Tasimelteon. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1645/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tasimelteon-D-242.pdf.

25. Medic, G., Wille, M. & Hemels, M. E. 2017. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nature and science of sleep*, 9, 151-61.
26. Jiang, F. 2019. Sleep and Early Brain Development. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 75(suppl 1), 44-54.
27. Tham, E. K., Schneider, N. & Broekman, B. F. 2017. Infant sleep and its relation with cognition and growth: a narrative review. *Nature and science of sleep*, 9, 135-49.
28. Yee, K., Moshkovich, O., Llewellyn, S., Benjamin, K. & Desai, N. 2018. A webbased survey of itch severity after surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis in children and adolescents. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 68(Suppl1), 1047A.
29. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assessment report.
30. Firma Clinical Research 2020. Statistical Analysis Plan - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Demonstrate Efficacy and Safety of A4250 in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Types 1 and 2 (PEDFIC 1) (Final Amendment 06).
31. Greenland, S. & Robins, J. M. 1985. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*, 41, 55-68.
32. Albireo AB 2020. Patient- and Observer-Reported Outcome - Pruritus Measures: Summary of Measurement Characteristics (Evidence Dossier).
33. Matza, L. S., Patrick, D. L., Riley, A. W., Alexander, J. J., Rajmil, L., Pleil, A. M. & Bullinger, M. 2013. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health*, 16, 461-79.
34. Albireo AB 2020. Patient- and Observer-Reported Outcome - Sleep Disturbance Measures: Summary of Measurement Characteristics (Evidence Dossier).
35. Albireo AB 2017. YW30004 eDiary Master English Screen Report – Patient/Caregiver Facing.
36. Albireo AB 2021. Information on EMA PFIC registry including current study synopses.

5.2 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	<< 21.Dezember 2021 >>
Stellungnahme zu	Odevixibat (Bylvay)
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Dezember 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Odevixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Deutschland plant ein neues Produkt zur Behandlung vom cholestatischen Pruritus auf den Markt zu bringen. Da die Symptomatik von Cholestase über verschiedene hepatische Erkrankungen ähnlich ist, ist GlaxoSmithKline von der Nutzenbewertung von Bylvay betroffen und möchte nachfolgend Stellung nehmen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Einbindung medizinisch-fachlicher Berater Für die Bewertung von Odevixibat wurde vom IQWiG eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vorgenommen. GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.	Die Einschätzung wird zur Kenntnis genommen.
Auf Seite 84 der G-BA Nutzenbewertung steht „Ein Vorteil von Odevixibat im Vergleich zu Placebo besteht ausschließlich für das Symptom „Pruritus“ aus dem Patiententagebuch auf Basis einer Fremdbewertung“. Es entsteht hierbei der Eindruck, dass es sich für den G-BA hierbei nicht um ein ausschlaggebendes Bewertungskriterium handelt. GSK möchte deshalb betonen, dass solche Symptome einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und dies	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

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
folglich stark in der Bewertung gewichtet werden sollte. Vor allem Schlaf ist ein wichtiger Faktor, der das Leben der Patienten stark beeinflusst. Dies sollte in die Bewertung mit aufgenommen werden, auch wenn es aufgrund des Orphan Status bisher nur eine geringe Ereignisrate dokumentiert wurde.	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 ≥ 50 % positiver Pruritus-Bewertung“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Odevixibat in der Dosierung 40 µg/kg/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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme: Mirum Pharmaceuticals Inc.

Datum	21. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Odevixibat (Bylvay®) bei Progressiver familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) im Alter ab 6 Monaten 2021-09-15-D-725
Stellungnahme von	Mirum Pharmaceuticals Inc. 950 Tower Lane, Suite 1050, Foster City, California 94404 USA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seit dem 16.07.2021 ist Odevixibat zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten zugelassen. Es handelt sich um ein Orphan Drug für die Behandlung der PFIC, eine chronische Erkrankung, die zu einer progressiven cholestatischen Lebererkrankung und Leberschädigung bis zum Leberversagen führt. PFIC manifestiert sich im Kindesalter, oft in den ersten drei Lebensmonaten, und hat eine Geburtsinzidenz von 1/50.000 bis 1/100.000 Lebendgeburten. (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1073; Link überprüft 20.12.2021). Die Erkrankung verursacht Cholestase und Symptome wie Pruritus und Gelbsucht. Mirum Pharmaceuticals verfolgt auch ein Studienprogramm bei PFIC (siehe clinicaltrials.gov) und möchte daher die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung des G-BA bzw. Bewertung des IQWiG, veröffentlicht am 15.12.2021, Stellung zu nehmen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals

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. 23ff und S.89-94	<u>Anmerkung:</u> In der Endpunkt-Matrix wurden die Serumgallensäuren (sBA) nicht berücksichtigt. Diese waren primärer Studienendpunkt aufgrund der hervorgehobenen Bedeutung. Auch wenn -schon aufgrund der Seltenheit cholestatischer Erkrankungen im Kindesalter- keine formale Surrogat-Validierung möglich ist, so haben die Serumspiegel der Gallensäure doch eine direkte Relevanz für die Patientinnen und Patienten.[1] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Serumgallensäuren-Endpunkte sind bei cholestatischen Erkrankungen als ausreichend valide Surrogate zu berücksichtigen.	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 µmol/l nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen als primären Endpunkt festgelegt. Es zeigt sich für

Stellungnehmer: Mirum Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
IQWiG S. 7ff.	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG stellt an mehreren Stellen der Ableitung der Zielpopulation für Odevixibat Unsicherheiten fest. Die aufgezeigten Kritikpunkte sind nachvollziehbar, beeinflussen nur in geringerem Ausmaß das derzeitige Ergebnis, das mit 38-112 Patienten eine große Spanne aufweist. Wesentliche Unsicherheiten liegen vor allem bei der Inzidenz von 1:50.000 bis 1:100.000 Fällen je Lebendgeborene sowie bei der Frage der Lebenserwartung begründet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.	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.

Literaturverzeichnis

1. van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):84-93.

5.4 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Odevixibat (Bylvay)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2021 eine von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Odevixibat (Bylvay) von Albireo Pharma AB veröffentlicht. Odevixibat ist zugelassen für die Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten angewendet, die mindestens 6 Monate andauert. In der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie berücksichtigt. In der zusammenfassenden Darstellung werden signifikante positive Effekte bei der Krankheitssymptomatik ausgewiesen. Der Zusatznutzen für das Orphan Drug Odevixibat gilt durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller sieht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Serumgallensäure) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, 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 selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	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 µmol/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.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Datum	05.01.2022
Stellungnahme zu	<i>Odevixibat (Bylvay®)</i>
Stellungnahme von	PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 1 72076 Tübingen Telefon: 0707129-4461 E-Mail: ekkehard.sturm@med.uni-tuebingen.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses für den Wirkstoff Odevixibat beinhaltet aus hepatologisch-klinischer Sicht folgende wichtige Punkte, welche eine Stellungnahme dazu notwendig erscheinen lassen: Zum einen werden die Endpunkte zu Serumgallensäuren (s-BA) und Leberfunktionsparametern als nicht patienten- bzw. bewertungsrelevant in der Bewertung eingestuft. Zum anderen werden die zur Verfügung stehenden Sicherheitsdaten aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses als nicht für eine abschließende Bewertung geeignet beurteilt. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Weiteren mehrfach das Register der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erwähnt, in dessen Rahmen Daten dazu erhoben werden sollen, ob Odevixibat eine Gallediversion und/oder eine Lebertransplantation verzögert. Das Register wird aus meiner Sicht weitere wertvolle Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Odevixibat liefern, insbesondere im Kontext eines retrospektiven Vergleichs mit einer Kohorte aus unbehandelten Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

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)
Verschiedene Textstellen; z. B. S. 25, S. 35 ff.	Auszüge aus der Nutzenbewertung hinsichtlich der Bewertung der s-BA-Konzentration und der Leberparameter: I. „Insgesamt liegen keine ausreichenden Daten vor, um sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt heranzuziehen.“ II. „Die Eignung des sBA-Spiegels als Parameter zur Therapiesteuerung erscheint ebenfalls fraglich, da insbesondere schwerer Pruritus und Leberversagen die Patientinnen und Patienten mit PFIC dazu veranlasst, sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation zu unterziehen [18,23].“ III. „Der Endpunkt „Biochemische Leberparameter“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.“ IV. „Der Endpunkt „PELD-/MELD-Werte“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund	

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.“</i> V. <i>„Der Endpunkt „Leberfibrose anhand Leberparameter“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.“</i> Stellungnahme zu der Nutzenbewertung, Punkte I. und II. Patienten mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) weisen in den allermeisten Fällen eine deutliche Erhöhung der s-BA-Konzentration auf. Ursächlich hierfür ist eine genetisch determinierte Funktionsstörung oder das Fehlen mehrerer vital wichtiger Determinanten des enterohepatischen Kreislaufs: die Proteine FIC1 (Typ 1, kodiert durch das Gen <i>ATP8B1</i>), BSEP (Typ 2, kodiert durch das Gen <i>ABCB11</i>), MDR3 (Typ 3, kodiert durch das Gen <i>ABCB4</i>) [1]. Bei weiteren sehr seltene Unterformen (Typ 4 – 6) liegen Funktionsstörungen weiterer Proteine vor. Die Funktionsstörungen der Proteine bei Typ 1 und 2 führen zu einer Überladung der Leberzelle mit Gallensäuren, die eine toxische Wirkung haben. Bei Typ 3 werden die ableitenden Gallenwege geschädigt. Bei allen Formen steigt die Konzentration im Lebergewebe und im Serum deutlich bis extrem an. Die	<u>Zu Punkt I und II</u> 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.

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pathophysiologie im Zusammenhang mit einer Transportstörung für s-BA und deren Akkumulation in verschiedenen Kompartimenten hat Konsequenzen für den betroffenen Patienten, die über den mit s-BA assoziierten Juckreiz hinausgehen: 1. Hohe Konzentrationen von s-BA im Lebergewebe führen zum Zelltod [2]. 2. Hohe s-BA Konzentrationen bei cholestatischen Erkrankungen führen zu einer Stimulation von Entzündungskaskaden [3] und Aktivierung von immunaktiven Zellen [4]. 3. Die Akkumulation von s-BA in der Leberzelle bei PFIC Typ 2 führt über die Aktivierung von Entzündungskaskaden zu einer erheblichen Steigerung des Risikos an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken (Inzidenz bis zu 34 % bei schwerer Ausprägung von PFIC Typ 2 [5; 6]. 4. Die Senkung von s-BA nach chirurgischer Ableitung (surgical bile diversion, SBD) ist ein signifikanter prognostischer Marker für das Ansprechen auf die Therapie und das Überleben mit der patienteneigenen Leber (native liver survival, NLS) [5]. Die NAPPED-Daten zeigen, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit FIC1-Mangel (PFIC Typ 1) bis	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 µmol/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.

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum Erreichen des Erwachsenenalters mit ihrer nativen Leber am Leben sind; nur ein Drittel der Patienten mit schwerem BSEP-Mangel (PFIC Typ 2) erreichten das Erwachsenenalter mit der nativen Leber. Eine s-BA-Konzentration unter 102 µmol/l oder eine Abnahme um mindestens 75 %, jeweils kurz nach einer SBD, prognostizierte zuverlässig ein NLS von ≥ 15 Jahren nach SBD. So konnte die Studie zeigen, dass Patienten mit einem s-BA Wert von < 194 µmol/l eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten mit 15 Jahren noch mit ihrer nativen Leber am Leben zu sein als Patienten mit einem Wert von ≥ 194 µmol/l. Eine s-BA-Konzentration von < 65 µmol/l war mit der größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben mit der patienteneigenen Leber assoziiert. Somit hat die Abnahme der s-BA nach erfolgter SBD einen direkten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber. Eine Verlängerung des NLS ist mit einem Hinauszögern oder im besten Fall einer Vermeidung einer Lebertransplantation assoziiert. 5. Die Anwendung des Markers s-BA für die Beurteilung der Effektivität anderer Therapien als einer chirurgischen	

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Galleableitung zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs wird vorgeschlagen [5]. 6. Wenn Patienten mit einer Senkung der s-BA auf eine chirurgische Gallediversion ansprechen, führt das zu einer Besserung der Leberhistologie durch Verminderung des Fibrosegrades [7; 8]. 7. Die Wirkung von Odevixibat (A4250) auf die s-BA Absenkung und den cholestatischen Juckreiz bei PFIC Typ 2 ist vergleichbar mit der Anwendung einer chirurgischen Gallediversion [9]. Insgesamt handelt es sich bei der s-BA-Konzentration um einen wichtigen prädiktiven Parameter zur Beurteilung der Prognose für das Überleben mit der patienteneigenen Leber bei PFIC oder, anders formuliert, für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation im weiteren Verlauf. Damit ist s-BA als patientenrelevanter Endpunkt und als relevanter Parameter zur Planung der Therapie bei PFIC einzuordnen. Stellungnahme zu der Nutzenbewertung, Punkt III Das Manifestationsorgan der PFIC Typ 1 – 3 Erkrankungen ist die Leber. Bei PFIC Typ 1 treten allerdings auch Funktionsstörungen in	<u>Zu Punkt III, IV und V</u> Endpunkte auf Grundlage von asymptomatischen, biochemischen Befunden (wie die Serum-Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT), die

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anderen Organen auf: im Gehör, im Dünndarm und in der Bauchspeicheldrüse. Die am häufigsten angeordneten leberspezifischen laborchemischen Untersuchungen sind die Serum-Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT), die alkalische Phosphatase (bei Kindern eingeschränkt geeignet) und Bilirubin. Eine hepatozelluläre Schädigung ist definiert als ein unverhältnismäßig hoher Anstieg der ASAT- und ALAT-Werte im Vergleich anderen Leberfunktionsparametern. Der Großteil des Bilirubins zirkuliert als unkonjugiertes Bilirubin, und ein erhöhtes konjugiertes Bilirubin deutet auf eine hepatozelluläre Erkrankung oder Cholestase hin. Mehrere Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein einer erhöhten ALAT mit einer erhöhten leberbedingten Sterblichkeit verbunden ist [10]. Bei PFIC Typ 2 ist die Ausprägung der Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Lebertransplantation mit der Höhe der Transaminasen als einzigem Leberfunktionsparameter assoziiert [5]. Die ALAT Aktivität vor SBD war signifikant höher bei Patienten mit einem kurzen NLS. Somit kann die Aktivität der Aminotransferasen als wichtiger Endpunkt für die Beurteilung des Outcomes von PFIC Erkrankungen angesehen werden. Stellungnahme zu der Nutzenbewertung, Punkt IV	Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT), die alkalische Phosphatase, Bilirubin) oder auf Grundlage von bildgebenden Verfahren sind Surrogatparameter und daher nicht per se als patientenrelevant anzusehen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Endpunkt Aussagen zulässt.

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der PELD Score [11] hat einen hohen prädiktiven Wert für das Überleben ohne Transplantation von chronisch leberkranken Kindern. In dieser und anderen Studien wurde die Wertigkeit jedoch nicht in Abhängigkeit von den Diagnosen untersucht. Es gibt keine isolierte Untersuchung bei von PFIC betroffenen Patienten zur Eignung des PELD Scores als Endpunkt. Stellungnahme zu Punkt V Die Erfassung des Fibrosegrades der Leber bei PFIC Patienten unter Therapie mit SBD ist wichtig, um eine Regression oder die Progression des Organumbaus zu dokumentieren [8]. Sie bildet einen wichtigen Endpunkt bei PFIC Therapiestudien. Aus Gründen der Patientensicherheit und der Risikoabwägung sind häufige biopsische Beurteilungen im Verlauf nicht sinnvoll. Daher werden nicht-invasive Verfahren verwendet. Erhebungsmethoden bezüglich der Beurteilung eines Vorliegens einer Leberfibrose (beispielsweise anhand des AST to Platelet Ratio Index [APRI] oder des Fibrose 4 [FIB4]-Scores oder mittels Bildgebung) ermöglichen eine klinisch relevante Einschätzung des Organumbaus. FIB4 wurde bei PFIC Patienten als ein Indikator für eine progressive Leberfibrose und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation identifiziert [12].	

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der aus klinischer Sicht bestehenden Relevanz der s-BA der Aminotransferasen sowie nicht-invasiver Scores zur Beurteilung der Leberfibrose (z. B. FIB4) sollten diese Daten aus den vorliegenden Studien für die Nutzenbewertung von Odevixibat berücksichtigt werden.	
S. 87	Auszug aus der Nutzenbewertung hinsichtlich der Bewertung der Sicherheit: <i>„Aufgrund fehlender adäquater statistischer Auswertungen, einer relativ kleinen Studienpopulation und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Weitere Sicherheitsdaten für die zugelassene Höchstdosis von Odevixibat 120 µg/kg/Tag sind aus der laufenden Studie PEDFIC2 und einer von der EMA geforderten Registerstudie zu erwarten.“</i> Anmerkung: Im Rahmen klinischer Studienberichte ist eine statistische Auswertung der Sicherheitsdaten unüblich und die Ereignisse werden basierend auf Inzidenzraten berichtet; ferner ist die Relevanz von statistischen Analysen eines Vergleichs eines aktiven Verums gegenüber Placebo wie in der Studie PEDFIC 1 fraglich. Für die Beurteilung der Sicherheit im Rahmen der Zulassung sind diese	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.

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inzidenzraten ebenfalls ausreichend. Während des Zulassungsprozesses durch die EMA wird neben der Wirksamkeit auch die Sicherheit eines Arzneimittels ausführlich beurteilt und findet entsprechend Eingang in die jeweilige Fachinformation. Betrachtet man die dort für Odevixibat aufgeführten Nebenwirkungen, so zeigt sich ein tolerables und sehr gut beherrschbares Sicherheitsprofil [13]: Die häufigste Nebenwirkung war Diarrhö, welche bei 7 % der Patienten auftrat. Diese hat ihre Ursache primär in der lokalen Wirkung von Odevixibat im distalen Ileum, da die Gallensäuren aufgrund ihrer Entfernung aus dem enterohepatischen Kreislauf über den Darm ausgeschieden werden. Auch die weiteren berichteten Nebenwirkungen beziehen sich zum überwiegenden Teil auf den Gastrointestinaltrakt (z. B. Abdominalschmerz, weicher Stuhl). Die Abwesenheit von systemischen Nebenwirkungen verdeutlicht noch einmal, dass es sich bei Odevixibat um einen lokal agierenden Wirkstoff mit minimaler systemischer Exposition handelt. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil aus klinischer Sicht sehr gut beherrschbar und nicht therapielimitierend.	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.

Stellungnehmer: PD Dr.Dr. Ekkehard Sturm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Beurteilung der Sicherheit des Präparates im Langzeitverlauf unter Therapie müssen auch nach Zulassung Daten zur Sicherheit in der Anwendung, gemäß den Empfehlungen der EMA, erfasst werden. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der positiven Sicherheitsdaten für Odevixibat aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2. Erfassung der Sicherheitsdaten nach Zulassung. Ein geeignetes Register dazu ist in Planung.	Insgesamt verbleiben Unsicherheiten bezüglich der Bewertung der Nebenwirkungen.

Literaturverzeichnis

1. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., Jacquemin, E., 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*, 4.
2. Schmucker, D. L., Ohta, M., Kanai, S., Sato, Y. & Kitani, K. 1990. Hepatic injury induced by bile salts: correlation between biochemical and morphological events. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 12, 1216-21.
3. Chen, R., Hou, W., Zhang, Q., Kang, R., Fan, X. G. & Tang, D. 2013. Emerging role of high-mobility group box 1 (HMGB1) in liver diseases. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 19, 357-66.
4. Evangelakos, I., Heeren, J., Verkade, E. & Kuipers, F. 2021. Role of bile acids in inflammatory liver diseases. *Seminars in immunopathology*, 43, 577-90.
5. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., Björn, F., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikan, C., Polat, E., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Brecelj, J., Dezsőfi, A., Calvo, P. L., Grabhorn, E., Sturm, E., van der Woerd, W. J., Kamath, B. M., Wang, J. S., Li, L., Durmaz, Ö., Onal, Z., Bunt, T. M. G., Hansen, B. E. & Verkade, H. J. 2020. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73, 84-93.
6. Iannelli, F., Galbiati, A., Capozzo, I., Nguyen, Q., Magnuson, B., Michelini, F., D'Alessandro, G., Cabrini, M., Roncador, M., Francia, S., Crosetto, N., Ljungman, M., Carninci, P. & d'Adda di Fagagna, F. 2017. A damaged genome's transcriptional landscape through multilayered expression profiling around in situ-mapped DNA double-strand breaks. *Nature Communications*, 8, 15656.
7. Emond, J. C. & Whittington, P. F. 1995. Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surg*, 30, 1635-41.
8. Kurbegov, A. C., Setchell, K. D., Haas, J. E., Mierau, G. W., Narkewicz, M., Bancroft, J. D., Karrer, F. & Sokol, R. J. 2003. Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile. *Gastroenterology*, 125, 1227-34.
9. Slavetinsky, C. & Sturm, E. 2020. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMJ case reports*, 13.
10. Kwo, P. Y., Cohen, S. M. & Lim, J. K. 2017. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*, 112, 18-35.
11. McDiarmid, S. V., Anand, R. & Lindblad, A. S. 2002. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation*, 74, 173-81.
12. Shiau, H., Guffey, D., Loomes, K. M., Seidman, C., Ragozzino, E., Molleston, J. P., Schady, D. & Leung, D. H. 2020. Biopsy Validated Study of Biomarkers for Liver Fibrosis and Transplant Prediction in Inherited Cholestasis. *Hepatology Communications*, 4, 1516-26.

13. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.

5.6 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann + Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Datum	05.01.2022
Stellungnahme zu	<i>Odevixibat (Bylvay®)</i>
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ulrich Baumann Dr. med. Eva-Doreen Pfister Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen, Schwerpunktprofessur Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Kinderklinik der Med. Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover Telefon: 0511 532-3233 E-Mail: Baumann.U@mh-hannover.de, Pfister.Eva-Doreen@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Medizinische Hochschule Hannover mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Lebertransplantation ist seit vielen Jahren unter den führenden europäischen Kompetenzzentren für cholestatische Kinderkrankheiten etabliert [1; 2]. Zur am 15.12.2021 vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung für den Wirkstoff Odevixibat nehmen wir wie folgt Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

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)
S. 25, Z. 41 ff.	Serumgallensäure-Spiegel Zitat Nutzenbewertung: „Insgesamt liegen keine ausreichenden Daten vor, um sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt heranzuziehen. [...] Die Eignung des sBA-Spiegels als Parameter zur Therapiesteuerung erscheint ebenfalls fraglich, da insbesondere schwerer Pruritus und Leberversagen die Patientinnen und Patienten mit PFIC dazu veranlasst, sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation zu unterziehen [18,23].“ Anmerkung: Gallensäuren sind für die gesunde Leberfunktion ein zentral bedeutsames Agens und bei Cholestase, also Gallestau, toxisch wirksam bei der Entstehung von Leberfibrose und –Zirrhose [3]. Serumgallensäuren lassen sich objektiv messen und damit über die Zeit verfolgen. Niedrige Serumgallensäuren sind Ausdruck von gesunder Leberfunktion. Die Serumspiegel von Gallensäuren spielen sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch der klinischen Therapiesteuerung eine wichtige Rolle. Zum einen ist damit eine Differentialdiagnostik von weiteren pädiatrischen cholestatischen	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

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen möglich, zum anderen haben die Serumgallensäurespiegel bei bezüglich des Leitsymptoms Pruritus asymptomatischen Patienten einen hohen prognostischen Wert. Auch die Entscheidung für die Erfordernis invasiver Maßnahmen wie einer Gallediversion oder Lebertransplantation hängt nicht zuletzt vom Ausmaß der Entgleisung der Serumgallensäuren ab. Dieser Laborwert bildet unmittelbar die Wirksamkeit jeglicher therapeutischer Intervention für PFIC-Patienten ab und hat daher auch für die Erfassung und Beurteilung der Wirksamkeit des neuen Medikamentes Odevixibat unverzichtbare Relevanz. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Serumgallensäurespiegel für die Bewertung des Zusatznutzens von Odevixibat.	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 µmol/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.
S. 35, Z. 32 f. S. 37, Z. 26 f.	Leberfunktionswerte und Verwendung bildgebender Verfahren für die Diagnostik ggf. vorherrschender fibrotischer Zustände der Leber Zitate Nutzenbewertung: - „Der Endpunkt „Biochemische Leberparameter“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.“	Endpunkte auf Grundlage von asymptomatischen, biochemischen Befunden (wie die Serum-Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT), die alkalische Phosphatase, Bilirubin) oder auf Grundlage von bildgebenden Verfahren sind Surrogatparameter und daher nicht per se als patientenrelevant anzusehen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- „Der Endpunkt „Leberfibrose anhand Leberparameter“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund fehlender Validität als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte.“ Anmerkung: PFIC verläuft immer progressiv und schädigt die Leber immer weiter bis hin zum Leberversagen und damit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation [4; 5]. Daher ist es essenziell, den Krankheitsverlauf anhand geeigneter Parameter zu monitorieren. Dabei erlaubt die Erhebung von Parametern zur Überwachung der Leberfunktion wie z. B. des Gesamtbilirubins sowie die Untersuchung der Leber im Hinblick auf das Auftreten von Fibrose wie z. B. mittels Fibroscan® Aussagen zum Gesundheitszustand und zur klinischen Prognose von PFIC-Patienten. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der verschiedenen Erhebungen zu Leberfunktionswerten/-parametern für die Nutzenbewertung von Odevixibat.	der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Endpunkt Aussagen zulässt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 31 ff.	Schlafparameter Zitat Nutzenbewertung: „Pruritus kann zu Ein- und Durchschlafstörungen führen [11]. Allerdings ist die Patientenrelevanz von Müdigkeit allein bzw. dem Schlafverhalten der Testpersonen (Aufwachen oder Einnahme von Schlafmedikationen) unklar. Mit den Items des eDiarys werden die Auswirkungen von Schlafmangel und Müdigkeit auf alltägliche Aktivitäten oder das Verhalten von Testpersonen nicht erfasst. Insofern kann die aus einer Tagesmüdigkeit resultierende Belastung der Patientinnen und Patienten nicht bewertet werden.“ Anmerkung: Aus klinischer Sicht kommt dem Schlaf bei PFIC-Patienten eine besondere Bedeutung zu. Schlafmangel ist mit einem negativen Einfluss auf die kognitive und physische Entwicklung assoziiert. Die Bewertung der Tagesmüdigkeit und die Beobachtungen der Eltern hinsichtlich des Schlafverhaltens ihres Kindes erlauben die Beurteilung, inwiefern das Kind einen hinreichend erholsamen Schlaf hatte, um eine normale Entwicklung zu ermöglichen. Zur Erfassung von Schlafparametern liegen derzeit keine von einschlägigen Fachgesellschaften publizierten, validierten Standards vor. Eine systematische Erfassung ist bis zum Erstellen eines validierten Goldstandards akzeptabel, um diese wichtige	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Ulrich Baumann, Dr. med. Eva-Doreen Pfister

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Größe zu dokumentieren. Durch häufiges nächtliches Aufwachen ist ein gesunder Schlafrhythmus für die Kinder und ihre Eltern nicht möglich. Somit entstehen kurzfristig die bereits erwähnte Tagesmüdigkeit und langfristig entsprechende Erschöpfungszustände. Müssen die Eltern außerdem zu Medikation greifen, um ihrem Kind ein Durchschlafen zu ermöglichen, so besteht hier eindeutig ein Leidensdruck aufgrund des unzureichenden Schlafes, der sowohl die Lebensqualität als auch den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die gesunde Entwicklung der Patienten nachhaltig beeinträchtigt. Die positiven Auswirkungen von Odevixibat auf den Schlaf der Patienten zeigten sich nicht nur in den jetzt zur Bewertung vorliegenden Studien PEDFIC 1 + 2, sondern bereits auch in der Phase 2 Studie [1]. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der in den PEDFIC 1 + 2 Studien erhobenen Schlafparameter in der Nutzenbewertung von Odevixibat.	

Literaturverzeichnis

1. Baumann, U., Sturm, E., Lacaille, F., Gonzalès, E., Arnell, H., Fischler, B., Jørgensen, M. H., Thompson, R. J., Mattsson, J. P., Ekelund, M., Lindström, E., Gillberg, P. G., Torfgård, K. & Soni, P. N. 2021. Effects of odeixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 45, 101751.
2. Pfister, E. D., McLin, V. A., Hierro, L., Tizzard, S. A. & Baumann, U. 2015. "Current state and prospects in managing liver transplanted children". *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 39, 292-5.
3. Phillips, M. J., Poucell, S. & Oda, M. 1986. Mechanisms of cholestasis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 54, 593-608.
4. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., Jacquemin, E., 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*, 4.
5. Gunaydin, M., Bozkurter, A. T., 2018. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management and treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 10, 95-104.

5.7 Stellungnahme: Dr. med. Eberhard Lurz

Datum	05.01.2022
Stellungnahme zu	<i>Odevixibat (Bylvay®)</i>
Stellungnahme von	Dr. med. Eberhard Lurz Leiter der Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie & Ernährung, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Ludwig- Maximilians-Universität, LMU-München Lindwurmstr. 4 80337 München Telefon: 089/4400-57898 E-Mail: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Eberhard Lurz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses für den Wirkstoff Odevixibat möchte ich zur Messung der Serumgallensäuren Stellung nehmen. Im klinischen Alltag nehmen objektive Laborparameter einen essentiellen Stellenwert bei der Diagnostik und Therapie von Patienten ein. Aus klinischer Sicht erscheint die Einschätzung, dass die Gallensäuren, die klassischen Leber Laborparameter (AST, ALT, gGT), die Objektivierung einer zunehmenden Lebersteifigkeit und PELD/MELD Werte als nicht patientenrelevant angesehen werden, befremdlich, da diese maßgeblich die Therapieplanung von Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen und progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) bestimmen. Klinische Beschwerden sind oft ein spätes Zeichen eines somatischen Problems und Ziel einer optimalen klinischen Betreuung ist der frühzeitige und präventive Einsatz von Therapieoptionen, um Leiden und Komorbiditäten zu vermeiden.	Endpunkte auf Grundlage von asymptomatischen, biochemischen Befunden (wie die Serum-Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT, GOT), die alkalische Phosphatase, Bilirubin) oder auf Grundlage von bildgebenden Verfahren sind Surrogatparameter und daher nicht per se als patientenrelevant anzusehen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Endpunkt Aussagen zulässt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	Angaben der Nutzenbewertung für die Serumgallensäuren: <i>„Insgesamt liegen keine ausreichenden Daten vor, um sBA als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt heranzuziehen.“</i> <i>„Die Eignung des sBA-Spiegels als Parameter zur Therapiesteuerung erscheint ebenfalls fraglich, da insbesondere schwerer Pruritus und Leberversagen die Patientinnen und Patienten mit PFIC dazu veranlasst, sich einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation zu unterziehen [18,23].“</i> Anmerkung: Aufgrund des bei Patienten mit PFIC auftretenden Rückstaus von Gallenflüssigkeit in der Leber kommt es bei den Patienten zu einer laborchemisch auffälligen Erhöhung der Serumgallensäuren. Bereits bei der Abklärung von Kindern mit Verdacht auf eine PFIC stellen die Gallensäuren einen wichtigen Laborparameter dar, denn bei Kindern mit PFIC können die klassischen Leber Laborparameter inklusive des Bilirubins und dem Serumcholesterin nur leicht erhöht	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

Stellungnehmer: Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und teilweise sogar normal sein. Da die Gallensäurekonzentrationen im Serum nicht routinemäßig gemessen werden, kann es zunächst schwierig sein, zu erkennen, dass diese Kinder eine signifikante Cholestase aufweisen [1]. In der medizinischen Betreuung der Patienten wird seit langem beobachtet, dass bei einer Senkung der Serumgallensäuren mittels chirurgischer Interventionen z. B. nach partieller Gallediversion, auch eine direkte Linderung der Symptome bei cholestatischen Lebererkrankungen [1] oder auch einer PFIC [2] eintritt. In Tiermodellen und bei Patienten mit Cholestase, z. B. primärer biliärer Cirrhose (PBC), wurde gezeigt, dass Gallensäuren einen toxischen Effekt auf die Leberzellen haben und eine Senkung der Gallensäuren mit Verbesserung der mit dieser Toxizität assoziierten Laborparameter einhergeht [3; 4]. Eine chirurgische Gallediversion reduziert erfolgreich den Gallensäurepool durch die Einflussnahme auf den enterohepatischen Kreislauf und dessen Unterbrechung. Das Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion (NAPPED)-Konsortium hat eine globale Studie initiiert, um Daten von Patienten mit PFIC Typ 1 und Typ 2 zum natürlichen Krankheitsverlauf und zu den Auswirkungen einer Gallediversion zu sammeln. Wie zu erwarten, konnten die Auswertungen der bisher	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 µmol/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.

Stellungnehmer: Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verfügbaren Daten des NAPPED-Konsortiums zeigen, dass eine niedrigere Konzentration an Serumgallensäuren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben mit ihrer nativen Leber (Native Liver Survival, NLS) assoziiert ist. Dies ist sowohl für die Konzentration zum Zeitpunkt der Diagnose als auch nach erfolgter Gallediversion zutreffend [5; 6]. Die Erkenntnisse dieser Studie zu den Serumgallensäuren sind für die Behandlung des PFIC-Patienten und insbesondere für die Überwachung der Leber für den behandelnden Arzt entscheidend. Die Studie weist höchst effizient auf die prognostische Eigenschaft der Serumgallensäuren für den Gesundheitszustand der Leber hin. Bei einem Erhalt der nativen Leber der Patienten kann als Folge eine Lebertransplantation mindestens hinausgezögert, wenn nicht im besten Fall sogar vermieden werden. Eine Lebertransplantation ist eine komplizierte Operation mit einer Sterblichkeitsrate von 10 – 20 %; sie ist mit erheblichen Risiken verbunden, einschließlich Infektionen, Transplantatabstoßung, Malignomentwicklung und der Notwendigkeit einer lebenslangen immunsuppressiven Medikation. Bei Patienten mit einer PFIC ist eine Lebertransplantation aufgrund möglicher extrahepatischer Manifestationen nur teilweise kurativ. Daher ist es sowohl im Sinne	

Stellungnehmer: Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des behandelnden Arztes als auch des Patienten und dessen Familie, eine Lebertransplantation zu vermeiden [7]. Die Serumgallensäuren sind somit ein wichtiger objektiver Laborparameter bei der Betreuung von Kindern mit PFIC. Sie stellen nicht nur einen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf dar, sondern sind ein relevanter Parameter zur Diagnostik und der Therapie einer PFIC. Erhöhte Serumgallensäure-Spiegel helfen bei der Differentialdiagnostik zur Abgrenzung von weiteren pädiatrischen cholestatischen Erkrankungen, insbesondere auch bei noch asymptomatischen Kindern, die ggf. über ein Screening nach Diagnosestellung bei einem Geschwisterkind identifiziert wurden. Ebenfalls berücksichtigt wird der Serumgallensäure-Spiegel im Rahmen der Therapieentscheidung, wenn es um mögliche medikamentöse Maßnahmen oder – mit weitaus einschneidenderen Folgen für die Patienten – die Planung chirurgischer Interventionen geht. Dementsprechend haben die Serumgallensäuren eine direkte klinische Relevanz für die Patienten, da mit Hilfe dieses Parameters zum einen Aussagen zum Krankheitsverlauf möglich sind und zum anderen auch wichtige patientenrelevante Entscheidungen auf dessen Basis getroffen werden. Im besten Fall hilft die Überwachung der Serumgallensäuren dabei, neben der klinischen Beurteilung der Patienten und ggf. einer subjektiven Verbesserung der PFIC-Symptome, die relevantere toxische Belastung der Leber	

Stellungnehmer: Dr. med. Eberhard Lurz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und damit ggf. assoziiertem Fortschritt einer Fibrose zur Zirrhose, objektiv zu beurteilen. Eine medikamentöse Senkung der Serumgallensäurespiegel ist klinisch höchst relevant und für die Nutzenbewertung von Odevixibat daher jedenfalls aussagekräftig und zu berücksichtigen. Nicht zuletzt könnte dieser Parameter für die Wahl der individuell optimalen Dosierung von Odevixibat im klinischen Alltag von ausschlaggebender Bedeutung sein. Vorgeschlagene Änderung: Eine Veränderung der Serumgallensäuren ist klinisch bedeutsam und ein essenzieller objektiver Marker für die Wirksamkeit einer PFIC-Therapie. In der Nutzenbewertung von Odevixibat sollte die Messung der Serumgallensäuren als klinisch bedeutsamer und patientenrelevanter Parameter berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Whittington, P. F. & Whittington, G. L. 1988. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 95, 130-6.
2. Kurbegov, A. C., Setchell, K. D., Haas, J. E., Mierau, G. W., Narkewicz, M., Bancroft, J. D., Karrer, F. & Sokol, R. J. 2003. Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile. *Gastroenterology*, 125, 1227-34.
3. Uppal, H., Saini, S. P. S., Moschetta, A., Mu, Y., Zhou, J., Gong, H., Zhai, Y., Ren, S., Michalopoulos, G. K., Mangelsdorf, D. J. & Xie, W. 2007. Activation of LXRs prevents bile acid toxicity and cholestasis in female mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45, 422-32.
4. Kjærgaard, K., Frisch, K., Sørensen, M., Munk, O. L., Hofmann, A. F., Horsager, J., Schacht, A. C., Erickson, M., Shapiro, D. & Keiding, S. 2021. Obeticholic acid improves hepatic bile acid excretion in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*, 74, 58-65.
5. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Shneider, B. L., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D., Nebbia, G., Arnell, H., Fischler, B., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikan, C., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsöfi, A., Luigi Calvo, P., Krebs-Schmitt, D., Hartleif, S., van der Woerd, W. L., Wang, J. S., Li, L. T., Durmaz, Ö., Kerkar, N., Hørby Jørgensen, M., Fischer, R., Jimenez-Rivera, C., Alam, S., Cananzi, M., Laverdure, N., Ferreira, C. T., Ordonez, F., Wang, H., Sency, V., Kim, K. M., Chen, H. L., Carvalho, E., Fabre, A., Quintero Bernabeu, J., Alonso, E. M., Sokol, R. J., Suchy, F. J., Loomes, K. M., McKiernan, P. J., Rosenthal, P., Turmelle, Y., Rao, G. S., Horslen, S., Kamath, B. M., Rogalidou, M., Karnsakul, W. W., Hansen, B. & Verkade, H. J. 2021. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology (Baltimore, Md.)*.
6. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., Björn, F., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikan, C., Polat, E., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsöfi, A., Calvo, P. L., Grabhorn, E., Sturm, E., van der Woerd, W. J., Kamath, B. M., Wang, J. S., Li, L., Durmaz, Ö., Onal, Z., Bunt, T. M. G., Hansen, B. E. & Verkade, H. J. 2020. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73, 84-93.
7. Mehl, A., Bohorquez, H., Serrano, M. S., Galliano, G., Reichman, T. W., 2016. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*, 6, 278-90.

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Odevixibat

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Januar 2022
von 14.29 Uhr bis 15.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Albireo AB**:

Herr Dr. Jiresch

Herr Dr. Maucksch

Herr Dr. Rauschkolb

Frau Loske

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Tübingen**:

Herr PD Dr. Dr. Sturm

Angemeldete Teilnehmende für die **Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen (MHH)**:

Frau Dr. Pfister

Angemeldeter Teilnehmender für das **Haunersche Kinderspital, LMU München**:

Herr Dr. Lurz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Weller

Frau Köhn Waldheim

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Mirum Pharmaceuticals Inc.**

Herr Kolb

Herr Biebl

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind zwar noch eine Minute vor der Zeit, aber alle sind anwesend. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum montäglichen Anhörungstag. Es geht konkret um Odevixibat als Orphan, angewandt für die Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA, namentlich der Fachberatung Medizin, vom 15. Dezember des vergangenen Jahres. Stellung genommen haben Albireo AB, der pharmazeutische Unternehmer, Professor Dr. Baumann und Frau Dr. Pfister von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Privatdozent Dr. Dr. Sturm von der Uniklinik Tübingen, Herr Dr. Lurz vom Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München, als weitere pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und Mirum Pharmaceuticals sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir wieder Wortprotokoll führen, zunächst die lästige Pflicht erfüllen und die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Albireo, sind zugeschaltet Herr Dr. Jiresch, Herr Dr. Maucksch, Herr Dr. Rauschkolb und Frau Loske, vom Universitätsklinikum Tübingen Herr Privatdozent Dr. Dr. Sturm, für die Medizinische Hochschule Hannover Frau Dr. Pfister, vom Haunerschen Kinderspital Herr Dr. Lurz, von GlaxoSmithKline Frau Weller und Frau Köhn Waldheim, von Mirum Herr Kolb und Herr Biebl sowie vom vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, zum Wirkstoff, zum Anwendungsgebiet und zu der Dossierbewertung einführend Stellung zu nehmen. Dann würden wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Jiresch, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Jiresch (Albireo): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen zunächst kurz die Delegation von Albireo vorstellen. Herr Dr. Christof Maucksch ist Medizinischer Direktor für Albireo Deutschland, Herr Dr. Peter Rauschkolb ist MSLM (Medical Science Liaison Manager), Frau Sonja Loske von der Beratungsagentur SmartStep ist die Hauptautorin des Nutzendossiers. Mein Name ist Michael Jiresch. Ich bin für die Geschäftsführung von Albireo für Deutschland verantwortlich. Wir sitzen alle vier zusammen in einem Konferenzraum, um Ihre Fragen möglichst effizient zu beantworten.

Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase, kurz PFIC genannt, ist eine sehr seltene, aber schwerwiegende Erbkrankheit des Leberstoffwechsels, die meistens im frühen Kindesalter oder sogar schon bei Neugeborenen auftritt. Der Rückstau von Galle in der Leber schädigt das Organ fortschreitend. Die meisten Patienten und Patientinnen brauchen innerhalb der ersten zehn Lebensjahre eine Lebertransplantation, um überhaupt zu überleben. Typische Symptome sind anhaltende Gelbsucht, Gedeih- und Wachstumsstörungen und vor allem ein unstillbarer, als quälend beschriebener Juckreiz. Die Kinder kratzen sich blutig, können nicht schlafen, wollen nicht essen, wachsen nicht mehr richtig. Die Eltern sind oft völlig verzweifelt und entkräftet. Albireo hat speziell für diese Patienten das kleine Molekül Odevixibat entwickelt und nach einem beschleunigten EMA-Zulassungsverfahren auf den Markt gebracht. Es ist eine höchst gezielte, spezifische und zugleich einfache, sichere und sehr patientenfreundliche Therapie, die einmal täglich peroral eingenommen wird. Odevixibat ist das erste und einzige zugelassene Medikament für PFIC. Es wirkt fast ausschließlich lokal im Darm durch spezifische Hemmung der

Gallensäurewiederaufnahme. Die überschüssigen Gallensäuren, die diese Krankheit verursachen, werden einfach mit dem Stuhl ausgeschieden. In der Folge gehen die Symptome zurück, und die erleichterten Eltern können sehen, wie ihr Kind wieder besser schlafen, essen, wachsen, sich konzentrieren und sich entwickeln kann.

Die vorgelegte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie hat ihren primären Endpunkt signifikant erreicht und zu einer beschleunigten Zulassung durch die EMA in Europa geführt. Von zukünftigen Langzeitdaten erwarten Experten, dass sich ein deutlich verlängertes Überleben mit dem eigenen Organ, das sogenannte Native-Leber-Überleben, zeigen wird, wenn nicht sogar eine gänzliche Vermeidung der Lebertransplantation möglich wird.

Zur vorläufigen Nutzenbewertung von Odevixibat hat Albireo Anpassungsvorschläge eingebracht, die wir heute gerne mit Ihnen diskutieren wollen. Allen voran sieht Albireo die Reduktion der pathologisch erhöhten Serumgallensäure als einen patientenrelevanten und klinisch relevanten Parameter an. Die Absenkung durch Odevixibat wurde als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie statistisch signifikant belegt. Genau diese Gallensäuren sind das krankmachende Agens. Deshalb hat deren Laborwert absolut zentrale klinische Bedeutung. Das können uns ärztliche Experten auf diesem Gebiet sicherlich bestätigen.

Zweitens möchten wir die Validität und Relevanz der mit einem speziellen Score dokumentierten Verbesserungen von Schlafparametern bekräftigen. Denn ohne erholsamen Schlaf ist keine gute Lebensqualität und keine Erholung von einer schweren Krankheit möglich. Schlafdauer und Schlafqualität wurden vom G-BA schon in früheren Nutzenbewertungen als patientenrelevant anerkannt.

Drittens möchten wir auf die Relevanz der vorgelegten Daten zur Verbesserung der Lebensqualität der Eltern der Patienten und Patientinnen hinweisen. Diese spiegelt die Lebensqualität der PFIC-Patientinnen und -Patienten selbst wider, die im Kleinkind- oder frühen Kindesalter nicht selbst befragt werden können.

Viertens möchten wir auf die gültige konsistente Datenlage zur sehr guten Verträglichkeit und Sicherheit von Odevixibat hinweisen, die sich in beiden vorliegenden Studien über bis zu 96 Wochen gezeigt hat.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil aufgrund der minimalen systemischen Aufnahme von Odevixibat auf wenige, primär gastrointestinale Nebenwirkungen beschränkt, die nur einen einzigen Therapieabbruch wegen Diarrhö verursacht haben, die meistens transient, sehr gut beherrschbar sind. Das Sicherheitsprofil von Odevixibat kann daher aus Sicht von Albireo bereits jetzt abschließend als sehr gut bewertet werden. – Für Ihre Fragen stehen wir Ihnen jetzt gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Jiresch, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker, die sich ohnehin gemeldet haben. Jenseits der Frage, ob und in welchem Umfang Lebertransplantationen durch den Wirkstoff gänzlich entbehrlich werden oder sein könnten, würde mich interessieren: Wie ist der Einsatz von Odevixibat in der klinischen Praxis? Wird der Wirkstoff zusätzlich zu Therapieoptionen wie zum Beispiel einer Gallendiversion eingesetzt, oder ersetzt er sie vollständig? Reicht die medikamentöse Therapie? Diesen Punkt hat Herr Jiresch sehr prominent adressiert: Welchen Stellenwert hat der Serumgallensäurespiegel für den Krankheitsverlauf bzw. für die Therapiesteuerung? Das ist immer eine spannende Frage, die hier diskutiert wird. – Dazu hat sich Herr Privatdozent Dr. Sturm gemeldet. Bitte schön, Herr Sturm.

Herr Dr. Dr. Sturm (Uniklinik Tübingen): Vielen Dank für die Gelegenheit, heute hier Stellung zu nehmen. Ich möchte aus Sicht eines pädiatrischen Hepatologen einige Sachen hinzufügen, wie sie Herr Hecken gerade ausgeführt hat, und auf Ihre beiden Punkte eingehen. Diese Erkrankung stellt aus unserer Sicht eine extrem große Herausforderung im Management dar.

Eines der Probleme ist, dass Therapiealternativen fehlen. Insbesondere was die medikamentöse Behandlung angeht, waren wir lange Zeit auf chirurgische Maßnahmen oder transplantationsmedizinische Maßnahmen angewiesen, die entsprechend eingreifend sind und mit Risiken einhergehen. Welche Therapiemöglichkeiten gab es vor 30 Jahren? Das war nur die Transplantation. Vor 20 Jahren kam die Gallendiversion dazu. Die hat uns für einen Teil der Patienten lange begleitet. Aktuell haben wir die Möglichkeit, diesen Patienten medikamentös zu helfen.

Was sind unsere Behandlungsziele? Es geht einmal um die Symptomkontrolle. Hier geht es um den Juckreiz, den Herr Jiresch schon dargestellt hat, die Gedeihstörung, die Schlafstörung, die sehr schwer ausgeprägt sein kann. Wir wollen auch erreichen, dass sich das Lebergewebe regeneriert und dass wir zu einem Punkt kommen, wo wir die Progression der Erkrankung vermeiden können und damit die Notwendigkeit einer Transplantation.

Im Verlauf beurteilen wir die Richtung, die diese Erkrankung nimmt, durch einen wichtigen Marker, nämlich die Serumgallensäuren. Die leiten uns im Management ganz deutlich. Wenn wir in der Lage sind, deren Spiegel zu senken, die Cholestase zu verbessern, dann sehen wir bei diesen Patienten häufig, dass sich die Prognose insgesamt verbessert, dass es zu einem besseren Überleben mit der eigenen Leber kommt. Die Daten aus dem **NAPPED**-Register (Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion) haben gezeigt, dass es dann zu einem besseren Wachstum dieser Patienten kommt, zu einer besseren Symptomkontrolle und wahrscheinlich auch ein geringeres Risiko für die Tumorentwicklung besteht. Das ist ein ganz wesentliches Risiko bei den Patienten, die schwer betroffen sind.

Wie setzt man das neue Medikament ein? Aus der Studie haben wir sehr wichtige Daten erhalten, die uns zeigen, dass eine Subgruppe von Patienten, die nur mit diesem IBAT-(ileal bile acid transporter)-Inhibitor behandelt werden, auch in Therapie mit PEBD (partielle externe Gallendiversion), der Galleableitung, erfolgreich behandelt werden können. Ich glaube, wir müssen in Zukunft noch mehr lernen, wie wir dieses Medikament in den Subgruppen weiter einsetzen. Wir sind gerade dabei, ein Register zu erstellen, um weiterhin Daten zu sammeln. Ich denke, das ist ganz wichtig. Wir haben gesehen, dass in dieser Studie in den Gruppen ganz deutliche Vorteile erkennbar waren, vor allem für Patienten und Patientinnen, die nicht eine schwere trunkierende Variante der Genmutation hatten. Diese Patienten konnten unheimlich profitieren. Der wichtige Punkt ist, dass wir damit zeigen können, dass wir durch die IBAT-Inhibitoren für diese Patienten mit der medikamentösen Therapie, die wir anbieten können, einen erheblichen Vorteil haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sturm. – Das Krankheitsregister, die registerbasierte Wirksamkeitsstudie und registerbasierte Sicherheitsstudie sind auch in den Anforderungen der EMA enthalten. – Frau Dr. Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Vielen Dank. – Ich kann mich meinem Vorredner nur anschließen. Vielleicht noch einmal zur PFIC (progressiven familiären Cholestase). Das ist eine Gruppe von sehr seltenen Erkrankungen. Wir haben in den letzten Jahren viele Fortschritte in der genetischen Diagnostik und in der Klassifikation dieser Typen machen können. Es gibt unterschiedlich häufige Untertypen davon. Wir haben nicht nur diese Typen besser klassifiziert, sondern auch die Art der Mutationen, die uns etwas über den prognostischen Verlauf der Patienten sagt. Wie gerade der Kollege Sturm gesagt hat, ist es so, dass nicht nur Leberfunktionsstörungen und Leberzirrhose-Entwicklung sowie Dinge der Lebensqualität wie Juckreiz, sondern auch so etwas wie Tumorentstehung Sachen sind, die für diese Kinder lebensprognoserelevant sind. Auch die Frage, wie häufig ein Lebertumor entsteht, ist etwas, was uns sehr bewegt. Aufgrund des besseren pathophysiologischen Verständnisses, das wir in den letzten Jahren erworben haben, und auch der verstärkten genetischen Diagnostik kommen wir an den Punkt, dass wir den Kindern kausale Therapien anbieten. Wir haben

bisher komplett symptomatisch gearbeitet. Die juckreizstillenden Medikamente sind rein symptomatisch. Es gab für diese Kinder keinerlei kausalen Therapieansatz. Ein Teil der Medikamente hat erhebliche Nebenwirkungen, zum Beispiel sedierende Effekte. Zum Beispiel hat man abends den Babys Phenobarbital gegeben, damit sie nachts schlafen können. Es hat viele Nebenwirkungen neurologischer und anderer Art. Es ist ein exzellenter Fortschritt, dass wir eine Möglichkeit haben, durch Senkung des Gallensäurespiegels kausal an der Krankheitspathogenese einzugreifen. – Das vielleicht vorweg.

Das Register ist schon erwähnt worden. Es wird uns helfen. Wir erwarten ähnlich wie beim **NAPPED-Register**, wo wir den Zusammenhang zwischen Genotyp und Höhe des Serumgallensäurespiegels gesehen haben, auch hier, dass wir langfristig damit Therapiefortschritte stabilisieren können.

Vielleicht noch ein, zwei Sätze, damit Sie eine Vorstellung haben, was wir betreuen. Es ist nicht nur der Säugling, der sich blutig kratzt und die Eltern nachts auf Trab hält, es ist auch die Jugendliche, die nicht mehr beschulbar ist, die erheblich tagesmüde ist, Aminorrhö hat, die eine unglaubliche Diarrhö hat, all die Folgen ihrer BSEP-Defizienz (biliäre salt export pump), also der PFIC-Typ 2. Wenn Sie mit Odevixibat beginnen und sehen, dass die Stuhlfrequenz sinkt, dass die Patientin an Gewicht zunimmt, dass sie wieder beschulbar ist und dass die Regelblutung wieder eintritt, ist das sehr eindrücklich. Das ist etwas, was wir als pädiatrische Hepatologen, die wir schon relativ lange auf diesem Gebiet arbeiten, selten so gesehen haben. Das ist aus klinischer Sicht sehr positiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Pfister. – Herr Dr. Lurz.

Herr Dr. Lurz (LMU): Vielen Dank, dass ich mich heute zu Wort melden darf. – Wie Frau Pfister und Herr Sturm schon angemerkt haben, ist es tatsächlich so, dass die Kinder mit einer Cholestase und auch im Rahmen einer PFIC einen schweren Juckreiz haben und dadurch massiv eingeschränkt sind. Nicht nur die blutigen Kratzspuren stellen eine Einschränkung dar, sondern die Effekte auf den Alltag, das Erleben und auch die Entwicklung der Kinder. Insofern ist das eine tolle Weiterentwicklung. Gerade in der Progression dieser Erkrankung spielt dieser Ansatz eine Rolle. Wir sehen auch bei anderen Cholestase-Erkrankungen, dass die Gallensäuren einen relevanten Einfluss auf die Entstehung einer primären biliären Zirrhose bei Erwachsenen haben. Dass dieser Aspekt der Krankheit angegangen werden kann, ist sehr günstig.

Ergänzend zu der Lebertransplantation. Natürlich ist es heute gut möglich, Kindern eine Leber zu transplantieren, mit hervorragenden Outcomes. Aber Kinder mit PFIC 1 oder 2 sind mit der Transplantation häufig nicht geheilt. Sie haben weiterhin Probleme, sie haben Durchfall. Gerade bei Typ 2 kann es danach zu einer Art Autoimmunreaktion kommen. Die Kinder haben dadurch erneut einen Verlust dieses Organs.

Insofern sollte man wirklich alle möglichen Medikamente nutzen. Wir alle haben die Erfahrung gemacht, dass Kinder, die von einem Kollegen zugewiesen werden, die schon alle Medikamente, die genannt wurden, durchrotiert haben, wenn man die Möglichkeit hatte, Gallensäurewiederaufnahmehemmer zu behandeln, zur Ruhe gekommen sind. Das ist eine tolle Entwicklung. Es ist wichtig, dass man neben den klinischen Symptomen biochemische Marker hat. Dafür sind die Gallensäuren essenziell wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lurz. – Herr Sturm hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön, Herr Sturm.

Herr Dr. Dr. Sturm (Uniklinik Tübingen): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte auf Ihren Punkt eingehen, der möglichen Äquivalenz zwischen der chirurgischen Ableitung und dem, was wir von den IBAT-Inhibitoren erwarten können. Wir haben bisher in einem Fall zeigen können, dass die Effektivität der beiden Therapien vergleichbar ist. Das ist etwas, was wir in weiteren Fällen bestätigen müssen. Zur Einschätzung der Vorteile dieser Präparategruppe ist

es ganz wichtig, dass wir eine Äquivalenz zwischen der chirurgisch angewandten Therapie und der medikamentösen Therapie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sturm, für diese Ergänzung. – Herr Eyding, MDS-GKV.

Herr Eyding: Guten Tag zusammen! – Schönen Dank, Herr Hecken. Wir sind seit dem 1. Januar MD-Bund. Wir sind eine andere Organisation geworden, aber wir gehören immer noch zum gleichen Verein. Insofern ist das schon richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Allerdings hört sich MD-Bund besser an. Herr Eyding, MD-Bund.

Herr Eyding: Danke, Herr Hecken. – Ich habe zwei Fragen zur Dosis, eine zu den UEs und eine zu unterschiedlichen Effekten in Subgruppen. Ich fange mit der Dosis an. Habe ich das richtig verstanden, dass in der dreiarmligen Studie die beiden Dosierungen konstant gegeben worden sind, das heißt, diejenigen, die für 40 µg pro Kilogramm Körpergewicht vorgesehen waren, haben wirklich 40 µg/kg bekommen und konnten nicht, wie es in der Zulassung steht, auf 120 µg/kg eskaliert werden, und die 120-µg-Gruppe hat entsprechend von Anfang an 120 µg pro Kilogramm Körpergewicht bekommen?

Gibt es eine Erklärung dafür, dass es so aussieht, dass die 120er-Gruppe insgesamt ein bisschen schlechter abgeschnitten hat als die 40er-Gruppe? Das ist kontraintuitiv. Ich hätte eher gedacht, dass, was die Gallensäureeffekte angeht, der Effekt mit steigender Dosis zunimmt. Haben Sie eine Erklärung dafür, oder ist das nur ein Zufallseffekt, der bei dieser kleinen Gruppe eine Rolle spielt?

Die Fragen zu den UEs sind allgemeiner Art. Offensichtlich haben diese Patienten krankheitsbedingt viele unerwünschte Ereignisse. Wenn wir die Nebenwirkungen bewerten wollen, legen wir großen Wert darauf, dass die UE-Auswertung möglichst ohne die UEs geschieht, die von der Krankheit stammen. Wie hat die UE-Auswertung in der Studie stattgefunden? Sind das alle UEs, oder haben Sie die krankheitsspezifischen UEs herausgenommen, wie zum Beispiel Juckreiz?

Die Frage zu den unterschiedlichen Effekten. Haben Sie, weil das als Auswertung vorgesehen war, in den Subgruppen der PFIC-1-Gruppe andere Effekte als in der PFIC-2-Gruppe gesehen? Sie haben das nicht berichtet, weil es zu wenige Patienten waren. In der Zulassung ist es als Subgruppe geplant gewesen. Sie können vielleicht qualitativ dazu etwas sagen. – Sämtliche Fragen richten sich an den pU. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gemeldet hat sich Frau Dr. Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Ich wollte ganz kurz zur Äquivalenz Gallendiversion und Medikament zurückkommen. Was bedacht werden muss, ist die Lebensqualität mit einem Gallestoma. Für einen Jugendlichen, der permanent einen Beutel am Bauch hat, dem die Galle herausläuft, ist das ein erheblicher Lebensqualitätsfaktor. Wir haben dazu eine große Studie gemacht. Ich kenne Patienten, die sich nur deswegen die Leber haben transplantieren lassen, weil das nicht erträglich war. Stellen Sie sich so jemanden vor, dem aus einer Öffnung die Galle herausläuft, und der möchte einen Partner suchen. Auch das gehört zur Frage der Äquivalenz, nicht nur die biochemische Wirksamkeit, sondern auch Sekundärfaktoren. Das wollte ich zu den Ausführungen von Herrn Sturm kurz ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Herr Maucksch und Frau Loske haben sich für den pharmazeutischen Unternehmer gemeldet, bitte schön.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Zur ersten Frage von Herrn Eyding. Ja, es war so, dass die 40 oder 120 µg/kg pro Tag konstant gegeben worden sind. Allerdings gab es zunächst die

Möglichkeit für die Patienten, die nicht ausreichend klinisch angesprochen haben, direkt in die Extensionsstudie überzugehen. Im Verlauf der Studie wurde eine Protokolländerung vorgenommen, dass das nicht mehr erlaubt wird. Elf Patienten sind in diesem Sinne von der sogenannten PEDFIC-1-Studie in die Extensionsstudie PEDFIC 2 übergegangen.

Zur zweiten Frage. Es ist, wie Sie gesagt haben, so, dass die zwei Dosierungen jeweils in einem Arm untersucht worden sind, 40 µg/kg pro Tag und 120 µg/kg pro Tag. Diese beiden haben sich bezüglich der primären Endpunkte nicht signifikant unterschieden. Jedoch haben sie sich jeweils zu Placebo signifikant unterschieden. Sie haben den Trend angesprochen, der hier ersichtlich ist. Es ist statistisch gesehen nicht signifikant unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, direkt eine Nachfrage zu dieser Teilantwort? – Bitte schön, Herr Eyding, MD-Bund.

Herr Eyding: Danke schön. – Eine ganz kurze Nachfrage zu der Extensionsstudie. Sind die nicht angesprochenen Patienten aus dem 40er-Arm eskaliert worden, wenn das notwendig war? Haben die dann eine freie Dosis bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Maucksch.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Es bestand für alle Patienten die Möglichkeit, in die Extensionsstudie überzugehen, unabhängig davon, ob sie Placebo, 40 µg oder auch 120 µg bekamen. Es war die Entscheidung des Prüfarztes für jeden Patienten, zu transitionieren.

Herr Eyding: Die Dosiswahl in der Extensionsstudie war frei, oder war das die gleiche Dosis?

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Die war nicht frei. Die war 120 µg/kg pro Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil, Frau Loske.

Frau Loske (Albireo): Ich wollte mich zu dem Punkt Erfassung der unerwünschten Ereignisse äußern. Im Rahmen der Studie war nicht präspezifiziert, dass krankheitsbedingte UEs ausgeschlossen werden sollten. Nach Betrachtung der vorliegenden Ereignisse, die insgesamt für die Art der Therapie relativ umfangreich sind, da wir nur eine äußerst niedrige systemische Exposition haben und insoweit Nebenwirkungen systemischer Art nicht zu erwarten sind, ist keine separate Auswertung unter Abzug von Ereignissen erfolgt, die auf die Krankheit zurückzuführen sein könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war es, Herr Eyding?

Herr Eyding: Es gab noch eine Frage zu den möglichen unterschiedlichen Effekten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Maucksch nickt schon.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Das war Ihre vierte Frage. Beide Subtypen, Typ 1 und Typ 2, haben im gleichen Maße bezüglich Pruritusbewertungen und auch Serumgallesäureansprechen von der Odevixibat-Therapie profitiert.

Herr Eyding: Danke schön. Kann man das irgendwo nachlesen, oder gibt es das nur mündlich? Gibt es eine Publikation dazu?

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Ja, das können wir gerne nachreichen. Es ist als Poster bei einem Kongress präsentiert worden. Das können wir sehr gerne nachreichen.

Herr Dr. Jiresch (Albireo): Bis wann können wir Sachen nachreichen? Ende der Woche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag. – Frau Ahrens, KBV, bitte schön.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine Frage zur Dosierung; sie geht eher an die Kliniker. Mich würde interessieren, wie Sie die Dosierung jetzt im klinischen Alltag handhaben. Wie würden Sie die Behandlung anfangen, und was führt zur Eskalation der Dosierung? Weil es sich um eine langfristige Behandlung handelt, würde mich

interessieren, ob Sie Vermutungen haben, dass es eventuell zu Gewöhnungseffekten kommt und die Effektivität eventuell abnimmt.

Eine Folgefrage richtet sich an das pharmazeutische Unternehmen. Warum haben Sie sich in der Extensionsstudie für die höhere Dosierung entschieden? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte von den Klinikern antworten? – Bitte schön, Herr Privatdozent Dr. Sturm.

Herr Dr. Dr. Sturm (Uniklinik Tübingen): Vielen Dank für die Frage. – Wir machen das so, wie im Label angegeben, dass wir mit der niedrigen Dosis anfangen würden, die Effektivität prüfen und dann entscheiden, ob wir im Verlauf die Dosis erhöhen müssen. Wir gehen davon aus, dass ein Großteil der Patienten mit der niedrigen Dosis sehr günstige Effekte erreichen wird.

Die zweite Frage betraf die Gewöhnungseffekte. Wir haben bisher in den Studien diese Effekte nicht gesehen. Ganz ausgeschlossen ist es nicht. Ich weise darauf hin, wie wichtig es ist, nach Zulassung diese Daten der Patienten in einem Register zu erfassen, mit dem wir gerade in Planung sind. Sie haben recht, das ist ein wichtiger Aspekt, den wir auch bei der weiteren Therapie berücksichtigen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Wir haben bisher bei unseren Patienten keine Gewöhnungseffekte gesehen. Ansonsten kann ich mich nur Herrn Sturm anschließen. Wir beginnen mit 40 µg und schauen, wie der Patient profitiert, und steigern gegebenenfalls. Bisher haben wir bei unseren Patienten keine Gewöhnungseffekte gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pfister. – Herr Lurz.

Herr Dr. Lurz (LMU): In München machen wir das genauso, wie es die Vorredner gemeldet haben. Wir fangen mit 40 µg an. Wenn die Kinder das gut vertragen und kein ausreichender Effekt zu sehen wäre, würde man es steigern. Wenn Durchfälle oder Unverträglichkeit zu beobachten wären, wäre man zurückhaltend. Aber man hätte aufgrund der vorliegenden Daten weniger Bedenken, es mit einer höheren Dosis zu versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Maucksch.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Ich wollte kurz die zweite Frage beantworten. Das Protokoll der Extensionsstudie war präspezifiziert, bevor es zur Auswertung der PEDFIC-1-Studie kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Ahrens, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Ja, vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kunz, GKV.

Frau Dr. Kunz: Auch wenn wir schon oft über die Dosierung gesprochen haben, muss ich nachfragen. Können Sie sagen, wie groß der Anteil ist, bei dem eine Dosiserhöhung erforderlich ist? Gibt es Parameter, die dafür sprechen, etwa die Höhe der Werte vorher? Wenn ich es richtig verstanden habe, sind hier nur Pädiater. Der Wirkstoff ist auch für Erwachsene zugelassen, für Patienten, die älter sind als 18. Ist da gegebenenfalls eine Dosiserhöhung erforderlich? Gibt es mittlerweile Daten für diese Patienten? Denn die waren in den Studien nicht eingeschlossen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kunz. – Wer möchte antworten? – Herr Lurz, bitte.

Herr Dr. Lurz (LMU): Die Dosis wird im Endeffekt durch die Gallensäuren im Blut und die Klinik bestimmt. Wenn wir sehen, dass die Patienten gut ansprechen, dass die Gallensäuren fallen und sich vor allem der Juckreiz verbessert, dann spricht die Therapie an, und wir würden nicht steigern. Wenn das Kind es gut verträgt, aber kein ausreichendes Ansprechen zeigt, würde man steigern. Das wäre mein Vorgehen in der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lurz. – Frau Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Der Mangel an Erwachsenen kommt daher, dass es kaum Erwachsene mit dieser Erkrankung und eigener Leber gibt. Die Erkrankung führt dazu, wie schon ausgeführt, dass in den ersten Jahren die Leber transplantiert oder die Galle divertierte wurde. Dass man 18 Jahre alt wird, hängt nicht von einem Untertyp ab. Dass es bei dieser Erkrankung Erwachsene mit eigener Leber gibt, die für diesen Wirkstoff infrage kommen, ist eine Frage an die Zukunft. Wenn unsere erfolgreich behandelten Patienten 18 werden, werden wir sehen, wie es weitergeht. Im Moment gibt es diese Patienten quasi nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pfister. – Herr Maucksch.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Nur zur Ergänzung. Wir haben Studiendaten zu Kindern und zu Jugendlichen bis 18. Uns liegen keine Studiendaten zu Erwachsenen vor, auch aus den Gründen, die Frau Dr. Pfister eben erläutert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lurz.

Herr Dr. Lurz (LMU): Für Erwachsene mit PFIC ist das sicherlich richtig, was bisher gesagt wurde. Aber es gibt auch die primär biliäre Zirrhose bei Erwachsenen. Da gibt es erste Daten, die dafür sprechen, dass auch in dieser Situation eine Reduktion des Gallensäurespiegels günstig sein könnte. Ich denke, dass die Kollegen für Erwachsene das Medikament in diesem Ansatz noch nicht so kennen gelernt haben wie wir, weil viele Studien bislang bei angeborenen Lebererkrankungen durchgeführt wurden, etwa Alagille-Syndrom, eben auch PFIC bei Odevixibat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Planen Sie perspektivisch, Studien aufzusetzen, die Erwachsene adressieren, jenseits der Effekte, die wir bei Kindern sehen? Wir haben gerade von Herrn Lurz gehört, dass das in anderen Indikationen bei Erwachsenen vielleicht ein Mittel der Wahl ist. – Herr Maucksch, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Im Moment sind keine klinischen Studien mit Erwachsenen geplant. Allerdings, wie Herr Dr. Sturm und Frau Dr. Pfister ausgeführt haben, wird es das Register geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, Sie haben eine Rückfrage.

Frau Dr. Kunz: Eine Frage von mir ist nicht beantwortet worden, nämlich die zum Anteil der Patienten, die eine Dosis in Höhe von 120 µg/kg erhalten, ob das abgeschätzt werden kann. Zum anderen habe ich eine Rückfrage. Herr Dr. Lurz hat gesagt, dass eine Lebertransplantation nicht immer kurativ ist, da eine Autoimmunerkrankung auftreten kann. Insofern gibt es sicherlich Erwachsene, denen durch eine Lebertransplantation im Kindesalter nicht geholfen werden konnte. Insofern muss es die schon jetzt geben. Wie werden diese Patienten therapiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sturm.

Herr Dr. Sturm (Uniklinik Tübingen): Sie hatten nach dem Anteil der Patienten gefragt, die mit einer höheren Dosis behandelt werden müssen. Ich glaube, das können wir im Moment so noch nicht sagen. Wir müssen Erfahrungen sammeln, diese genau dokumentieren, dann können wir eine Aussage darüber treffen. Wir haben begrenzte Erfahrungen auch aus anderen Studien, in denen gezeigt wurde, dass einige Patienten von

einer Dosiserhöhung durchaus profitieren und effektiver behandelt werden können. Aber in Zahlen können wir Ihre Frage noch nicht beantworten.

Ich möchte die Antwort von Frau Pfister etwas differenzieren. Ich denke schon, dass sich die PFIC im Erwachsenenalter manifestieren kann. Es sind ungewöhnliche und seltene Fälle. Dennoch gibt es ein Potenzial, die auch mit IBAT-Inhibitoren behandelt werden können. Auch da müssen wir erst noch Erfahrungen sammeln und sie genauer auswerten. Im Moment können wir dazu keine Aussage treffen. Ich denke, solche Patienten gibt es, aber wir müssen sehen, wie sie ansprechen. Wir können im Moment noch nichts berichten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sturm. – Herr Lurz.

Herr Dr. Lurz (LMU): Zur Frage bezüglich der Dosierung. Ich habe bisher die Erfahrung gemacht, dass wir mit 40 µg ganz gut zurechtkommen. Das ist, wie Herr Sturm gerade ausgeführt hat, noch nicht evidenzbasiert. Dafür braucht es größere Zahlen.

Zur Lebertransplantation und die sich nach der Lebertransplantation entwickelnde ähnliche Autoimmunerkrankung. Es ist eine Erkrankung, die sich bei PFIC-2 aufgrund des fehlenden Proteins, des BSEP, entwickelt, das auf einmal verfügbar ist und der Körper Antikörper dagegen bilden kann. Tatsächlich werden solche Patienten auch retransplantiert. Ich habe die erwachsenen Patienten nicht mehr im Blick. Ich weiß nicht, ob die Kollegen mehr dazu sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Zur Frage der Probleme nach Transplantation. Dahinter stehen bestimmte pathophysiologische Sachen. Es kann ein immunologisches Problem sein – das hat Herr Lurz gerade angesprochen – oder andere Dinge wie zum Beispiel extrahepatische Manifestationen. Zum Beispiel ist es beim PFIC Typ 1 so, dass es Defekte gibt, die das Darmepithel und solche Dinge mit betreffen. Das heißt, es sind verschiedene pathophysiologische Dinge, die hinter Problemen nach Transplantation stecken. Was man aber auf jeden Fall sagen kann – es sind sehr wenige Patienten, die das betrifft –: Es gibt eine Untergruppe, die bisher schon nach Transplantation mit Diversionsverfahren behandelt wurde, um versuchsweise so etwas wie eine Verfettung der Transplantatleber und Diarrhö zu behandeln. Das ist eine Untergruppe, für die es interessant ist, dieses Medikament zu geben. Wir haben bei uns zwei Patienten mit PFIC Typ 1, Zustand nach Lebertransplantation, die aktuell einen IBAT-Inhibitor bekommen und davon erheblich profitiert haben. Das ist aber sicher eine sehr kleine Untergruppe von Patienten. – Das vielleicht ergänzend zu der Frage der Kollegin, was nach Transplantation möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pfister. – Herr Maucksch.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Zum Anteil der Patienten, die eine Dosis von 120 µg/kg pro Tag benötigen, kann man aus den Studiendaten direkt nichts ableiten. Allerdings kann ich gerne zum Hintergrund ergänzen, dass es Patienten gab, die zunächst nicht auf die Dosis von 40 µg ansprachen, allerdings im Verlauf der Studie auf 120 µg ein Ansprechen gezeigt hatten. Exemplarisch gab es zum Beispiel Patienten, die von 40 µg auf 120 µg umgestellt wurden und unter 40 µg Responder waren, ein Ansprechen zeigten. Alle haben angesprochen, wenn sie auf 120 µg umgestellt wurden. Von den Patienten, die auf 40 µg nicht angesprochen haben und dann auf 120 µg umgestellt wurden, haben 44 Prozent nach Umstellung ein Ansprechen gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Kunz, ist die Frage mit hinreichender Unsicherheit beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten einige Fragen an die Experten zu Endpunkten, die erhoben, aber nicht ausgewertet wurden. Das ist einmal Pruritus im Rahmen des Albireo-Patiententagebuches, durch die Betreuungsperson erhoben. Wie sehen das die Experten, ebenso das Durchschlafen, die Müdigkeit, die nicht alleine patientenrelevant ist? Die Patienten in der Studie waren sehr jung, ich glaube, 80 oder 85 Prozent waren unter acht Jahren. Wie war das PedsQL-Modul der Eltern? Wie weit können die Eltern die Lebensqualität einschätzen? Das würden wir gerne wissen, das war nicht dargestellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Sturm.

Herr Dr. Dr. Sturm (Uniklinik Tübingen): Vielen Dank für die Frage nach Endpunkten. Sie haben ganz relevante Punkte genannt. Ich denke, das sind Punkte, die für die Beurteilung des Medikaments ganz essenziell sind. Da die meisten Patienten sehr jung waren, müssen wir uns auf die Eltern verlassen. Ich denke, dass wir uns mit der Methodik, die angewandt wurde, so präzise wie möglich in der Beurteilung des Effekts des Medikaments und in der Reduktion der Endpunkte bewegt haben. Ganz wesentlich ist aber auch die Beurteilung des Schlafverhaltens, weil das die Lebensqualität der Patienten in hohem Maße beeinflusst und auch verbessert, wenn ein Ansprechen da ist. Das lässt sich meiner Meinung nach durch die Eltern gut beurteilen, weil es die Eltern genauso betrifft. Die Eltern schlafen nämlich auch nicht. Sie wissen sehr genau, wann die Kinder nicht schlafen. Denn sie müssen aufstehen und versuchen, die Kinder zu beruhigen. Das heißt, die ganze Familie leidet unter Schlafdefizit. Ich denke, dass eine Dokumentation dieses Effektes dadurch sehr gut möglich ist. Wir versuchen gerade, uns wissenschaftlich mit quantitativen Methoden näher heranzutasten. Ich glaube, dass die Darstellung mit den Tools, die wir in der Studie hatten, sehr valide ist und den Einfluss gut darstellt. – Waren das ihre Fragen zu den Endpunkten?

Frau Teupen: Danke, Herr Sturm, genau!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske vom pU hat sich noch gemeldet.

Frau Loske (Albireo): Ich kann mich dem, was Herr Sturm gerade gesagt hat, anschließen. Wir haben uns dazu entschlossen, nicht nur die Daten für die Patienten selber im Dossier darzustellen, sondern auch die Daten aus Sicht der Eltern, um unserer sehr jungen Patientenpopulation gerecht zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Loske. – Haben Sie noch etwas zu ergänzen, Frau Pfister oder Herr Lurz, oder ist alles gesagt, nur noch nicht von jedem? – Herr Lurz.

Herr Dr. Lurz (LMU): Ich denke, es ist richtig, was Herr Sturm gesagt hat: dass es genau die relevanten klinischen Verlaufsparameter sind. Natürlich variiert es pro Familie und Patient. Dementsprechend sind es für den klinischen Verlauf sicherlich die richtigen Parameter. Sie sind schwer zu objektivieren. Ich denke, das wurde so gut gemacht wie möglich. Auf der anderen Seite möchte ich darauf hinweisen, dass es die Biomarker gibt. Man kann das Gedeihen dazunehmen oder die Gallensäuren im Blut messen. Von daher gibt es schon Möglichkeiten, das zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lurz. – Frau Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Was quantifizierbar ist, sind blutige Kratzer und Effloreszenzen. Sie sehen ein Kind; das ist eine Blickdiagnose. Wenn ein Kind, das Sie auf die Untersuchungsfläche legen und dem sie den Body öffnen, sofort anfängt, sich zu kratzen und blutige Spuren hat oder nicht, kann man das objektivierbar sehen. Wenn die Kinder im Gesicht blutige Effloreszenzen haben oder nicht, sieht man das. Es handelt sich nicht nur um die Lebensqualität, die die Eltern berichten, sondern auch um einen quantifizierbaren Marker,

den wir Behandler durch Blickdiagnose sehen, wenn die Familie zur Tür hereinkommt. Es gibt schon einiges zusätzlich, was man quantifizieren kann und auch getan hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer, Fachberatung Medizin.

Herr Fischer: Danke schön. – Wir haben zwei Fragen, eine Frage an die klinischen Experten zur Serumgallensäure und eine Frage an den pU zu den unerwünschten Ereignissen. Zunächst zur Serumgallensäure. Sie haben bereits die Relevanz für die Therapiesteuerung angedeutet. Richtet sich die Initiierung einer neuen Therapie, zum Beispiel eine chirurgische Gallendiversion oder eine Lebertransplantation, nach der Höhe der Serumgallensäure im Blut? Spielen noch weitere Leberparameter oder auch die Symptomatik der Patientinnen und Patienten für die Therapiesteuerung eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fischer. – Wer möchte beginnen? – Herr Lurz, bitte.

Herr Dr. Lurz (LMU): Die Gallensäuren per se sind nicht so gut, um die Indikation einer Lebertransplantation zu stellen. Es ist ein wichtiger Verlaufsparemeter, den man nutzen kann, um die Therapie zu evaluieren. Auch bei einer Gallendivisions-OP kann man diesen Verlauf nutzen. Zur Transplantation kommen andere Faktoren wie Lebersynthese, Leberversagen oder der unstillbare Juckreiz hinzu, teilweise auch, wie Frau Pfister schon gesagt hat, nach Anlage einer Gallendivisions-OP. Insofern gibt es verschiedene Indikationen, die Gallensäuren per se sind nicht die Indikation dazu, aber sie sind wahrscheinlich das pathophysiologische Korrelat für die Progression der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lurz. – Frau Pfister.

Frau Dr. Pfister (MHH): Ich wollte nur ergänzen. Eine Lebertransplantation muss die Ultima Ratio bleiben, aus verschiedenen Aspekten. Es herrscht ein absoluter Organmangel, es ist eine große invasive Operation, sie hat lebenslange Folgen, Immunsuppression und Ähnliches. Das heißt, eine Transplantation sollte nicht nur aufgrund von Juckreiz durchgeführt werden, sondern natürlich auch von einer Zirrhose, einem Leberzellkarzinom oder einer Syntheseeinschränkung. Die Transplantation sollte – das ist unser Traum – bei dieser Erkrankung gar nicht mehr eingesetzt oder so lange wie möglich vermieden werden. Deswegen sind die Gallensäuren und der Juckreiz kein guter Marker. Wir wollen Patienten deswegen nicht mehr transplantieren, wie wir das früher haben machen müssen. Transplantationsvermeidung ist der große Wunsch von uns allen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pfister. – Herr Fischer, zweiter Fragenteil.

Herr Fischer: Danke schön. – Der zweite Fragenteil richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer zu der Auswertung der unerwünschten Ereignisse in der Studie PEDFIC1. Sie haben für die Auswertung der UEs einseitige p-Werte verwendet und begründen das analog zu den Auswertungen der Wirksamkeit mit der Placebokontrolle. Die Daten aus dem Modul 4 zeigen, dass offensichtlich auf einen Vorteil von Odevixibat im Sinne von weniger unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm getestet wird. Nach der Auswertung kann der p-Wert nur statistisch signifikant werden, wenn im Placeboarm mehr unerwünschte Ereignisse als im Interventionsarm auftreten. An einem Beispiel festgemacht: Im 40-µg-Behandlungsarm tritt bei neun Personen ein UE, das PT Diarrhö, auf im Vergleich zu einer Person im Placeboarm, und das 95-Prozent-Konfidenzintervall für das relative Risiko liegt

über dem Wert von 1. Der p-Wert ist aber mit 0,98 weit von einer statistischen Signifikanz entfernt. Können Sie vor diesem Hintergrund das Vorgehen und die Rationale für die Auswertung der UEs kurz erklären? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Loske.

Frau Loske (Albireo): Herr Fischer, könnten Sie vielleicht die Zahlen wiederholen? Das war gerade sehr leise. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer.

Herr Fischer: Das Problem ist hier, dass im Endeffekt nach der Auswertung, die Sie gefahren haben, mit den einseitigen p-Werten der p-Wert statistisch nur signifikant werden kann, wenn im Placeboarm mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als im Interventionsarm, was bei einem Placebovergleich per se nicht zu erwarten ist. Bei dem PT Diarrhö traten im 40-µg-Arm bei neun Personen ein UE auf im Vergleich zu nur einer Person im Placeboarm. Das relative Risiko lag bei knapp über 1. Der p-Wert ist bei 0,98. Das ist darauf zurückzuführen, dass man nur einseitig getestet hat. Warum erfolgte die einseitige Testung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Loske.

Frau Loske (Albireo): Die Testrichtung ist so gewählt worden, dass geschaut wurde: Placebo als Basis, und ist dann Odevixibat besser oder schlechter? Das gilt auch bei UEs, die im Behandlungsarm niedriger sein sollten. Es besteht die Annahme, dass der Behandlungsarm vom relativen Risiko her besser abschneidet, aber dadurch, dass es ein zu vermeidendes Ereignis ist, hätten wir lieber das RR unter 1. Von den Zahlen her macht es für mich Sinn, dass wir ein relatives Risiko über 1 unter der Odevixibat-Behandlung haben.

Herr Fischer: Eine kurze Rückfrage dazu, wenn ich darf. – Dann könnten Sie Negativeffekte mit dieser Teststrategie im Endeffekt gar nicht detektieren, wenn ich das richtig verstehe.

Frau Loske (Albireo): Das galt zumindest nicht in Bezug „erreiche ich statistische Signifikanz diesbezüglich oder nicht?“ Das stimmt an dieser Stelle schon, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fischer, ist das okay? – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu den unerwünschten Ereignissen. Gemäß Zulassungsaufgabe sollte sechs Monate nach Zulassung ein erster Sicherheitsbericht übermittelt werden. Gibt es neue Daten zur Sicherheit, neue Erkenntnisse, liegt schon etwas vor? Die sechs Monate sind vorbei, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wer meldet sich dazu vom pU? Irgendeiner müsste etwas sagen, einfach Ja oder Nein. Liegt etwas vor, oder liegt nichts vor? – Herr Jiresch.

Herr Dr. Jiresch (Albireo): Der erste PSUR – den meinen Sie wohl –, der Periodic Safety Update Report, wird gerade erstellt. Wir haben jetzt international die Daten dazu eingegeben zur Sammlung für die Behörde. Der Bericht liegt aber noch nicht vor, wird aber kurzfristig verfügbar werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie sind im Prinzip innerhalb der Frist. – Frau Ahrens von der KBV.

Frau Dr. Ahrens: Ich habe zwei Folgefragen, die thematisch nicht sehr gut zusammenpassen. Ich habe eine Rückfrage an die klinischen Experten zu den Lebertransplantationen. Vielleicht könnten Sie kurz ausführen, in welchem Alter der Hauptanteil der Patienten transplantiert wird und inwieweit Sie hoffen oder denken, dass das Odevixibat die Transplantationen wirklich verhindern kann, ob es einen Zusammenhang mit dem Pathomechanismus gibt.

Ich hätte eine zweite Frage an das pharmazeutische Unternehmen: Warum haben Sie sich dazu entschlossen, eigene Instrumente für den Pruritus und die Müdigkeit zu entwickeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit den Klinikern an. – Frau Pfister, können Sie uns dazu eine Einschätzung geben?

Frau Dr. Pfister (MHH): In der NAPPED-Publikation gibt es die guten Statistiken, wann Transplantation indiziert ist. Es ist so, dass die Hälfte der Patienten bis zum 10. Lebensjahr transplantiert wurde. Es fängt ab dem 4. bis 5. Monat an, dass die Patienten klinisch schlecht werden, und ab dem 6. Monat müssen sie transplantiert werden. Bis ins Kleinkindalter nimmt die Transplantationshäufigkeit sukzessive zu. Wenn wir mit den Gallendiversionsoptionen vergleichen – auch da gibt es gute Publikationen –, dann kann man sehen, wie lange wir schon Gallendiversionen überblicken. Wir hoffen natürlich, die dann zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Loske vom pU.

Frau Loske (Albireo): Ich möchte kurz etwas zur Entwicklung der Instrumente sagen. Das ist der Tatsache geschuldet, dass es für diese Erkrankung zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Instrumente gab, die entsprechend validiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Lassen wir das so im Raume stehen. – Herr Sturm.

Herr Dr. Dr. Sturm (Uniklinik Tübingen): Kurz ergänzend zu Frau Pfister, der ich zustimme. Es hängt im Wesentlichen davon ab, in welchem Alter transplantiert wird: Welchen Impact hat die Mutation, die bei dem Patienten vorliegt? Wir haben schwere Mutationen, die im frühen Alter dazu führen, und wir haben etwas leichtere Mutationen. Wir gehen davon aus, dass wir bei dieser Gruppe von Patienten mit den IBAT-Inhibitoren die Progression der Erkrankung aufhalten und die Transplantation zumindest hinausschieben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Kunz.

Frau Dr. Kunz: Gibt es Daten zu anderen Subgruppen, Subtypen? Es wurden die Gruppen 1 und 2 untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Dr. Lurz (LMU): Ich kann persönlich Daten dazu geben. Wir haben einen Patienten mit einer PFIC Typ 6, eine Myo-5b-Mutation und einem schweren Juckreiz, der uns von einer Kollegin zugewiesen wurde aufgrund Verdacht auf Exazerbation und Ermöglichen von Lebertransplantation im Verlauf. Er wurde von seiner Therapie mit Rifampicin und Naltrexon, also klassischen Medikamenten, die man im Off-Label-Use nutzt, umgestellt. Er hat auf die Therapie klinisch sehr gut angesprochen, etwas verzögert auch mit den Gallensäuren. Initial hatte er einen Wert über 200 und aktuell ist er nach ungefähr sieben Monaten Therapie bei 20.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lurz. – Herr Maucksch vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Wir haben erste Daten aus der Extensionsstudie. Hier wurden fünf Patienten mit dem Typ 3 behandelt und ein Patient mit Typ 6. Typ 6 ist derjenige, den Herr Lurz gerade erwähnt hat. Bis zu einem Zeitraum von 54 Wochen haben diese Patienten sowohl bezüglich Pruritus als auch bezüglich Serumgallensäure angesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Kunz,.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank für die Information. Wir hatten noch eine andere Frage. Besteht die Möglichkeit vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers, andere Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen nachzureichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es so verstanden, dass es keine Extrapolationen gegeben hat, sondern dass man es nur gesammelt betrachtet hat. Aber der pU müsste das beantworten. Wer macht das?

Herr Dr. Maucksch (Albireo): Im Moment haben wir keine zusätzlichen Auswertungen geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So hatte ich es eben auch verstanden. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Von der Fachberatung ist angemahnt worden, dass der einseitige Test für den Fall nicht informativ ist, dass man mehr unerwünschte Ereignisse im Testarm hat, wovon man in vielen Fällen ausgehen kann, zumindest bei den krankheitsspezifischen UEs. Die werden uns bei der UE-Auswertung nicht so interessieren wie die tatsächlichen Nebenwirkungen. Da ist es ein uninformativer p-Wert. Man kann das Konfidenzintervall heranziehen, um etwas auszusagen. Es gab noch einen zweiten Punkt, nämlich die nicht stratifizierte Auswertung. Wie gedenken Sie darauf zu reagieren? Es hört sich so an, als ob Sie darauf nicht weiter reagieren wollen. Ich wollte es aber explizit nachfragen. Das ist vielleicht auch die Frage nach der Nachreichung von Auswertungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU. – Im Moment wird es von Ihnen keine weiteren Auswertungen oder Daten geben; so habe ich es eben verstanden. Was auf der Zeitschiene passiert, bleibt abzuwarten und wird für die Bewertung keine praktische Relevanz haben, es sei denn, dass Sie uns im Laufe der Woche noch etwas vor die Haustür legen oder uns postalisch übermitteln. – Frau Loske, wollen Sie mir das bestätigen?

Frau Loske (Albireo): Weitere Auswertungen sind an dieser Stelle nicht geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – ich sehe keine weitere Wortmeldung. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, das letzte Stündchen aus seiner Sicht zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Jiresch.

Herr Dr. Jiresch (Albireo): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken für Ihr Interesse und die eingehende Diskussion. Ich fasse die wichtigsten Punkte aus Herstellersicht kurz zusammen. Odevixibat ist das erste und einzige zugelassene Medikament zur Behandlung von PFIC in Europa. Die täglich einmalige perorale Einnahme ist einfach und äußerst patientenfreundlich durchzuführen. Die Reduktion der pathologisch erhöhten Serumgallensäuren sollte als patientenrelevant gewertet werden. Denn diese sind es, die die Leber direkt schädigen. Serumgallensäure hat zentrale klinische Bedeutung für Diagnosen und Therapieentscheidungen bei PFIC. Verbesserungen von Schlafparametern sind ein wichtiges Element der Lebensqualität und wurden schon in früheren Verfahren als relevant eingestuft. Die messbare Verbesserung der Lebensqualität der Eltern ist ein Spiegelbild der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und sollte daher Eingang in die Nutzenbewertung finden. Die Datenlage zur ausgezeichneten Verträglichkeit und Sicherheit von Odevixibat sind durchgehend konsistent. Aus Sicht von Albireo ergeben sich daher mehrere Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Wir danken für die Gelegenheit, heute zu Ihren Fragen Stellung zu nehmen, und werden uns bemühen, noch offene Fragen weiter zu recherchieren und gegebenenfalls bis Ende der Woche noch zusätzlich mögliche Daten nachzureichen. – Vielen Dank und alles Gute für Sie!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Jiresch! Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank an die Mitarbeiter des pU, die uns hier Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Betrachtungen hinsichtlich der Nutzenbewertung einfließen lassen.

Damit beende ich diese Anhörung. Einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 15:34 Uhr