

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Obeticholsäure

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Böhnke

Herr Dr. Fischer

Herr Prof. Dr. Neubauer

Herr Dr. Schwenke

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

Herr Dr. Friedel

Frau Lietz

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

Herr Prof. Dr. Lohse

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

Um die Zeit nicht zu beschneiden, werde ich mich auf die drei wichtigsten Punkte zu Obeticholsäure als Orphan Drug in der Behandlung der PBC fokussieren, damit wir dann, Herr Professor Hecken, natürlich auch Ihre Fragen noch aufnehmen können. Diese Schwerpunkte sind erstens das Krankheitsbild, zweitens der Nutznachweis, den Sie auch schon angesprochen haben, und drittens die Datenlage.

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

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

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

Der Nutzen, der Zusatznutzen für neue Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen ist entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA insbesondere an den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen nachzuweisen. Diese Anforderungen gelten natürlich auch für Orphan Drugs wie unsere Obeticholsäure. Deshalb führt Intercept zur Generierung von Daten zu langfristigen patientenrelevanten Endpunkten auch schon seit 2014 eine zusätzliche RCT namens COBALT durch. Aufgrund des vorhin bereits dargestellten Erkrankungsverlaufs der PBC ist dazu jedoch eine sehr, sehr lange Studienlaufzeit notwendig. Erst im Jahr 2023 werden Ergebnisse vorliegen. Es wäre allerdings verantwortungslos, Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend auf die Standardtherapie ansprechen oder die sie nicht vertragen, und die bereits aktuell folglich einen hohen Behandlungsbedarf haben, ein verfügbares, zugelassenes, nachgewiesenes wirksames und den Krankheitsverlauf der PBC positiv beeinflussendes Arzneimittel über viele weitere Jahre vorzuenthalten.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Böhnke. Ich hätte als Start zwei, drei Fragen an Herrn Professor Lohse, die teilweise redundant sind, weil Sie sie angesprochen haben; aber ich hätte gern noch ein paar Takte von einem Praktiker dazu gehört. Vielleicht könnten Sie uns auch noch die AP- und Bilirubin-Problematik als kombinierter Surrogat-Endpunkt verdeutlichen und auf die angesprochene Aktualisierung der europäischen Leitlinie eingehen. Dann hatten Sie ja auch in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass der Endpunkt Mortalität aufgrund des langen Krankheitsverlaufes eben realistischerweise nicht dargestellt werden könne, deshalb müssten Laborparameter als primäre Endpunkte anerkannt werden. Was wissen Sie über die COBALT-Studie, die angesprochen worden ist, und wohl diesen Endpunkt 2023 adressiert? Dann hatten Sie, Herr Professor Lohse, noch ausgeführt, dass wir es hier so etwa mit einem Drittel der Patienten zu tun haben, Therapiealternativen als potenzielle Vergleichspräparate in aktiven Vergleichsstudien seien Immunsuppression und die Fibrate, die allerdings für die PBC noch nicht zugelassen seien; da bräuchten wir auch vielleicht noch so zwei, drei Takte zur Erklärung. Außerdem würde mich Ihre Einschätzung zum derzeitigen Stand der Evidenz interessieren: Sie sagen ja in Ihrer Stellungnahme, dass es eben Einschränkungen gibt, noch keine großen Studien, dass in Teilen Therapiealternativen da sind. Wir haben jetzt vom pU gehört: „beträchtlicher Zusatznutzen“; darüber wird man sicher streiten müssen. Aber wie beurteilen Sie jetzt die, sage ich einmal, klinische Bedeutung des hier in Rede stehenden Wirkstoffs? Das sind einfach nur einmal so zwei, drei Dinge, in denen ich gern noch einmal den Praktiker nach dem pharmazeutischen Unternehmer hören würde. – Herr Lohse, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Vielleicht zunächst noch zu meiner Funktion: Es gibt jetzt auch, neu gegründet von der EU, die European Network Reference für seltene Erkrankungen, ein Netzwerk für

seltene Lebererkrankungen, das leite ich zusammen mit David Jones und dort auch das Thema autoimmune Lebererkrankungen. Um gerade dieses Thema anzugehen, das heute sehr aktuell zu diskutieren ist: Wie kriegen wir bei einer seltenen und dann noch sehr langsam verlaufenden Erkrankung überhaupt gesicherte Erkenntnisse? Das wird den Entscheidungsprozess heute so schwer machen; ich beneide Sie nicht um Ihre Position.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Kulig: Teilweise wurde es schon beantwortet, aber trotzdem noch einmal die Frage. Es hat ja auch die FDA festgestellt oder kritisiert, dass es Frühstadien sind, also es ist natürlich für die Bewertung jetzt schwer, das auch auf vielleicht das gesamte Krankheitsbild zu übertragen, weil wir dazu keine Evidenz haben. Das war ja auch so meine Frage: Was gibt es da für Hinweise? Zweite Frage noch. Was ist denn die Wertigkeit der Fatigue bei diesem Krankheitsbild? Hintergrund der Frage ist, dass wir eine große Imbalance sehen, also in der Placebogruppe in der Doppelblindphase sind wesentlich mehr Patienten an Fatigue erkrankt, was natürlich dann auch die Aussagekraft bei so einer Imbalance schwierig machen könnte, wenn schon in der Placebogruppe Kränkere sind und dann natürlich der Effekt gegebenenfalls zum Vorteil des Overturns womöglich unsauber sein könnte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Fischer (Intercept): Betreffend Ihre Frage, Herr Vorsitzender, zur COBALT-Studie. Ja, die COBALT-Studie läuft, wir rekrutieren, also sowohl im amerikanischen wie im Gebiet der EMEA natürlich Patienten. Ihr Kritikpunkt ist angebracht; wir versuchen mit den Behörden das auch zu besprechen. Aber die COBALT-Studie hat bereits zwei Drittel der Patienten rekrutiert, wir hoffen, das letzte Drittel also jetzt auch noch rekrutieren zu können innerhalb des nächsten Jahres, um dann 2022/2023

klare Endpunkte zu berichten. Es fällt aber nicht leicht, Patienten, die so advanced sind, zu therapieren, vor allem mit dem Risiko, weil es eine placebokontrollierte Studie ist, das ihnen auch klar zu kommunizieren zu versuchen. Dieser Punkt, finden wir, ist valide. Wir versuchen, das mit den Behörden zu besprechen, um es open label mit einem Vergleich aus UK, BBC oder GLOBE zu bekommen; beide haben aber derzeit abgelehnt unsere Gespräche. Wir sind nach wie vor bei Placebokontrolle und bemühen uns darum zu rekrutieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das IQWiG ist einem unserer Ansätze nicht gefolgt, und zwar haben wir die Daten des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung, ZI, verwendet, um eine Adjustierung über die Zeit vorzunehmen von den Kassendaten. Da wurde gesagt, da das eben zwei verschiedene Datenquellen sind, soll man die nicht kombinieren, weil im einen das im 2Q-Kriterium drin ist, und im anderen nicht. Also für unsere harte Epidemiologie haben wir M2Q gefordert. Diese Kombination, wenn man sie nicht macht, das sind diese abweichenden Daten, die wir in der Stellungnahme Ihnen auch zur Verfügung gestellt haben.

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

Frau Dr. Schwalm: Sie haben genau Recht gehabt. Sie sind in Ihrer Stellungnahme auf wesentliche Kritikpunkte von uns eingegangen zu den Patientenzahlen. Das Hauptproblem an den Prävalenzraten

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

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

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

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

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

Herr Schaaber: Entschuldigung, ich habe doch noch eine Nachfrage zum Pruritus. Ich habe gerade noch einmal nachgeschaut: In der Studie, die zur Bewertung herangezogen worden ist, haben acht Patienten in der Verumgruppe die Behandlung abgebrochen wegen Pruritus, in der Placebogruppe aber keiner. Das passt jetzt, finde ich, nicht so ganz damit zusammen, dass es mit der Lebensqualität besser geworden wäre.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Bartz: Ich habe zwei Fragen an Sie und zwar geht es zum einen noch einmal um die Aufbereitung in Ihrem Modul 4 die Differenzierung nach Kombinations- und Monotherapie. Wie Sie richtig gesagt haben, haben wir für die Monotherapie wenige Patientendaten. Da möchte ich einfach noch kurz Ihre Einschätzung dazu wissen, wie Sie diese Aussagesicherheit beurteilen. Eine zweite Frage schließt sich an: Da geht es noch einmal konkret um die LTSE-Phase; da haben Sie uns ja Daten nachgeliefert. Meine erste Frage zu der LTSE-Phase ist: Wie kam es zu dem Datenschnitt? Das war uns aus den Unterlagen nicht ersichtlich, da anscheinend kein a priori definierter Interimsbericht geplant war. Die zweite Frage bezieht sich auf die Herabdosierung der Patienten, die bereits in der Doppelblindphase von 5 auf 10 Milligramm hochtitriert wurden und mit Eintritt in die LTSE-Phase wieder auf 5 Milligramm herabtitriert wurden. Können Sie dazu vielleicht noch einmal Stellung nehmen? – Danke.

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

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

eingeschlossen wurden. Davon knapp 5 Prozent sind eben Monotherapie, weil sie zu Baseline kein UDCA bekommen haben. Auf der anderen Seite wollten wir aber die Evidenz wirklich sauber darstellen. Das heißt, wir wollten wirklich sauber darstellen die Kombinationstherapie-Patienten, was ja der größte Teil der Patienten ist.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Lohse (DGVS): Ich kann dazu wenig zu sagen. Hinsichtlich dieser Dosierung erinnere ich mich, dass ich verfolgt habe, wie dieses Medikament entwickelt wurde: Wir fingen mit höheren Medikamentendosierungen an und sind langsam heruntergekommen. Möglicherweise sind 5 Milligramm auch langfristig ausreichend; wir wissen das nicht so genau, wir haben bisher erst ganz weni-

ge Patienten untersucht. Insofern erscheint mir es dann rational, dass man, wie Herr Fischer gerade erläutert hat, jetzt einmal eine gemeinsame Datenbasis haben will, die gleichermaßen dann geführt werden. Aber darin ist ein großer Ermessensspielraum, wenn man ein neues Medikament mit neuem Wirkmechanismus hat.

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

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

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

Herr Böhnke (Intercept): Vielleicht zu Ihrer Frage noch ganz kurz anmerkend. Die 10 Milligramm sind der Fachinformation ja auch als Soll-Auftitration beschrieben, weil wir gesehen haben: In dem 10-Milligramm-Arm sind teilweise noch bessere Effektivitätsdaten zu erreichen; hatte ich vorhin schon dargestellt. Im Zuge von Patientensicherheit und dem, was wir wissen, haben wir uns dafür entschieden, die 5-auf-10 nur zuzulassen, damit der Arzt individuell am Patienten entscheiden kann, ob er die potenziell eben noch weitere Effektivität heben kann, vor dem Hintergrund der Abwägung: Wie ist der individuelle Patient und wie ist an der Stelle das Ausmaß der Verträglichkeit? Insofern ist das eine Soll-Vorschrift für diejenigen, um es zu ermöglichen, die es vertragen können und für die es gut läuft nach einem halben Jahr.

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

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

Wir hatten insbesondere – das möchte ich noch einmal sagen – auch die Frage nach COBALT Alles, was die Generierung langfristig patientenrelevanter Endpunkte bedeutet, läuft in COBALT das läuft bereits seit 2014; das möchte ich noch einmal darstellen. Deswegen ist das nicht Thema, sondern der Punkt ist ja auch, dass in der seltenen Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt die Patienten einen definitiv hohen Behandlungsbedarf haben, weil es eben auch nicht nur die langfristigen Aspekte gibt, die unter dem Aspekt Bilirubin eingangs besprochen wurden, sondern eben – das ist ein noch schöneres Beispiel, da bin ich Herrn Prof. Lohse sehr dankbar mit dem Geschwindigkeitsmesser AP und der alkalischen Phosphatase – Das muss der Einstieg sein in der Zwischenzeit, weil es nicht tolerierbar ist, dass diese Patienten keine Behandlungsoption haben. Insofern, denke ich, haben wir auch hoffentlich die Frage nach den Therapiealternativen im zugelassenen Bereich beantwortet: Die sehen wir nicht, die gibt es nicht. Deswegen schließt Ocaliva ja auch eine Versorgungslücke. Bezüglich dem Pruritus haben wir auch gezeigt, was der G-BA selbst auch geschrieben hat: dass Pruritus häufig eben ein Symptom der Erkrankung ist. Das schreibt auch die europäische Leitlinie. Dieses Symptom ist unab-

hängig vom Verlauf und der Schwere der Erkrankung zum einen, aber auch und wenn die Lebensqualitätsdaten eben keinen signifikanten Unterschied zeigen, dann eben auch nicht schlechter als die derzeitige Standardtherapie, denn das war der Vergleich. Insofern sind wir in der 5-auf-10-Milligramm-Rate mit dem Aspekt, dass nur < 1 Prozent oder nur einer wegen dem Pruritus abgebrochen hat, in einem Maße, wo das, glaube ich, tolerierbar ist. Da muss man auch eben noch abschließend ganz klar sagen, dass natürlich die Therapeutika für die PBC keine spezifischen Therapeutika sind für den Juckreiz. Dafür gibt es ganz andere Medikamente und eigene Arzneimittel; das ist auch noch so ein Punkt. Deswegen, haben wir auch, glaube ich, wenn jetzt keine Fragen von Ihnen offen sind, alles soweit besprochen. Ich darf mich nochmals bedanken für den Austausch mit Ihnen.

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

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

Ende der Anhörung: 11.02 Uhr