

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Odevixibat (D-725)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
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



**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 einfürend 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 se-

hen, 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 Gallediversion), 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 lebensprognose-relevant 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 Möglich-

keit 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 Präparatengruppe 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 prü-

fen 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. 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 Verlaufsparemeter 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 Gallendiversion-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 Gallendiversion-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- $\mu$ g-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- $\mu$ g-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