

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Obeticholsäure (OCA; OCALIVA<sup>®</sup>)*

**Intercept Pharma Deutschland GmbH**

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 09.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Übersicht der Wirkmechanismen von Obeticholsäure.....	9
Abbildung 2: Ergebnisse für den primären Endpunkt (AP <1,67x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ULN und AP-Reduktion von ≥15%) aus RCT und Langzeit-Sicherheitsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Kombinationstherapie.....	15

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AP (auch: ALP)	alkalische Phosphatase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASBT	Apikaler Natrium-abhängiger Gallensäure-Transporter (apical sodium-dependent bile acid transporter)
BSEP	Gallensalze-Export-Pumpe (bile salt export pump)
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CYP7A1	Cholesterin 7- $\alpha$ Hydroxylase (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase)
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual X-ray absorptiometry)
ELF	Verbesserter Leber-Fibrosetest (Enhanced Liver Fibrosis)
FGF-19	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19 (Fibroblast Growth Factor 19)
FGFR4	Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor 4 (Fibroblast Growth Factor Rezeptor 4)
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor (farnesoid X receptor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLOBE	Global PBC Study Group
HS	Halbsatz
KI	Konfidenzintervall
LTSE	Langzeit-Sicherheitsstudie
MDR3	Multidrug-Resistenz Gen 3 (multidrug resistance gene 3)
MRP2	Multidrug-Resistenz-assoziiertes Protein 2 (multidrug resistance-associated protein 2)
NCT	ClinicalTrials.gov registry number
NTCP	Na <sup>+</sup> /Taurocholat-Kotransporter (Na <sup>+</sup> /taurocholate cotransporter)
OCA	Obeticholsäure
OST $\alpha/\beta$	Transporter für organische gelöste Stoffe alpha/beta (organic solute transporter alpha/beta)
PBC	primäre biliäre Cholangitis (bzw. Zirrhose)
PBC-40	Standardisierter Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei PBC mit 40 Items
RR	Relatives Risiko
RRR	Reversiertes relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SHP	Kurzes Heterodimerisierendes Partnerprotein (short heterodimer partner)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TE	Transiente Elastographie
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UE	unerwünschte Ereignisse
UK-PBC	Register in Großbritannien von Patienten mit PBC
ULN	oberer Normwert (upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala

**Anmerkung:**

Zur einfacheren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z.B. „Ansprecher“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Intercept Pharma Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Rosenheimerstr. 52 81669 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Axel Böhnke
<b>Position:</b>	Director Market Access & Reimbursement DACH
<b>Adresse:</b>	Rosenheimerstr. 52 81669 München
<b>Telefon:</b>	Tel: +49-89-41 111 24-11 Mobil: +49-151-14 61 89 51
<b>Fax:</b>	+49-89-41 11 124-24
<b>E-Mail:</b>	axel.boehnke@interceptpharma.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Intercept Pharma Europe Ltd.
<b>Anschrift:</b>	2 Pancras Square London, NC1 4AG Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Obeticholsäure (OCA; INN: Obeticholic acid)
<b>Handelsname:</b>	OCALIVA®
<b>ATC-Code:</b>	A05AA04

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Obeticholsäure ist ein selektiver Agonist des nukleären Farnesoid-X-Rezeptors (FXR), der v.a. in Leber und Dünndarm exprimiert wird. Gallensäuren sind natürliche Liganden des FXR. Gegenüber der physiologisch vorkommenden Gallensäure Chenodesoxycholsäure hat Obeticholsäure eine 100-fach stärkere Wirksamkeit am FXR.

Der FXR spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation von Gallensäuresynthese und -abbau sowie bei inflammatorischen, fibrotischen und metabolischen Prozessen. Obeticholsäure aktiviert den FXR hin zur Suppression der de novo Gallensäure-Synthese, und damit zur Verringerung der intrazellulären Gallensäuren-Konzentration in den Hepatozyten. Mit vermehrter Expression von Exportpumpen folgt eine erhöhte Sekretion und Exkretion von Gallensäuren. Diese Limitierung des Gesamt-Gallensäurepools bewirkt, bei parallel angeregter Cholerese, eine geringere Gallensäure-Exposition der Hepatozyten.

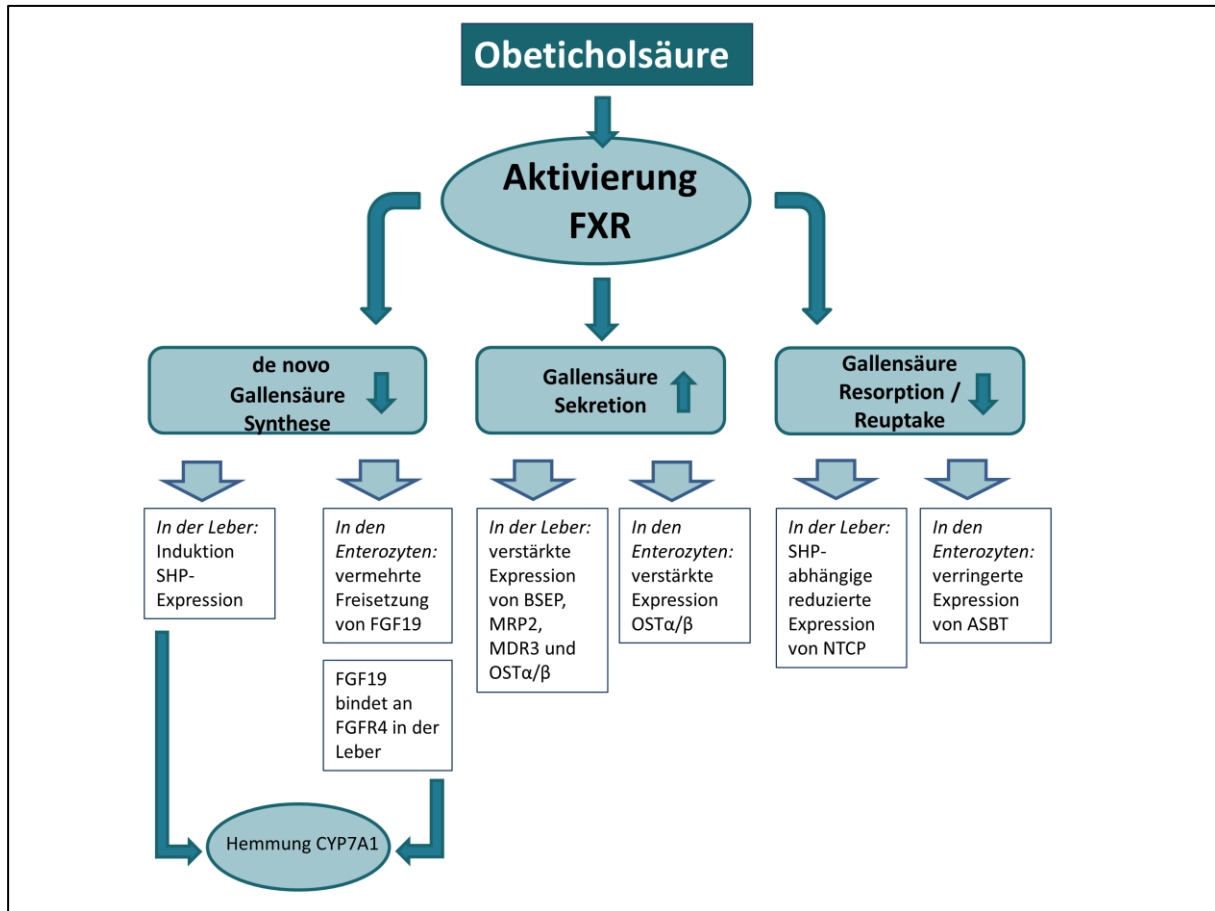


Abbildung 1: Übersicht der Wirkmechanismen von Obeticholsäure

Bei PBC ist bisher nur Ursodesoxycholsäure (UDCA) zugelassen. UDCA wirkt – anders als Obeticholsäure – nicht am FXR. Effekte von UDCA bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruhen wohl auf relativem Austausch lipophiler, detergentenartig wirkender, toxischer Gallensäuren gegen hydrophile, zytoprotektive, untoxische UDCA. Man geht von einer positiven Wirkung auf die sekretorische Kapazität der Leberzellen, sowie auf immunregulatorische Prozesse aus.

Patienten, die auf eine UDCA-Therapie unzureichend ansprechen oder UDCA nicht vertragen, zeigen eine signifikant schlechtere Prognose. Für sie besteht bisher keine andere zugelassene medikamentöse Therapie in Deutschland und damit ein eindeutiger Behandlungsbedarf.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
OCALIVA® wird angewendet für die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.	12.12.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit primärer biliärer Cholangitis (PBC) <ul style="list-style-type: none"><li>- in Kombination mit UDCA, bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA</li><li>- als Monotherapie, wenn UDCA nicht toleriert wird</li></ul>	Aufgrund des Status als Orphan Drug keine Angabe einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Obeticholsäure ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend den Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 141/2000, für das ein Umsatz von weniger als EUR 50 Millionen pro Jahr zu erwarten ist. Die Anerkennung als Orphan Drug ist am 27.07.2010 unter der Registernummer EU/3/10/753 erfolgt und wurde am 14.11.2016 bestätigt (EMA/OD/073/09; EU/3/10/753). Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, so dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht bestimmt wird und Nachweise zum medizinischen Nutzen sowie zum Zusatznutzen nicht vorgelegt werden müssen. Dementsprechend wurde im Gespräch zur Beratungsanforderung 2015-B-157 am 04.12.2015 beim Gemeinsamen Bundesausschuss die Frage der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nicht diskutiert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es erfolgt somit keine Darstellung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Dossier. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie („POISE“, 747-301, NCT 01473524) mit Evidenzgrad Ib.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassungsstudie POISE („747-301“, NCT 01473524), die auf Stufe Ib in der Evidenzhierarchie nach der G-BA-Verfahrensordnung einzuordnen ist. Die POISE-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die Obeticholsäure zur Behandlung von Patienten mit PBC gegen eine Kontrollgruppe vergleicht. Dabei deckt die POISE-Studie zwei Therapieschemata ab: zum einen die Kombination von Obeticholsäure mit UDCA, zum anderen Obeticholsäure als Monotherapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Im Endpunkt **Gesamtmortalität** trat in der **Kombinationstherapie** ein Todesfall auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RR=3,14; 95%-KI [0,13; 75,63]). Bei dem Endpunkt **Morbidität** wurden patientenrelevante Folgeerkrankungen und Komplikationen, insbesondere die Notwendigkeit von Lebertransplantationen sowie die Entwicklung von Leber-Fibrose und Zirrhose, untersucht. Hierfür wurden **verschiedene Operationalisierungen durch die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin** sowie mittels nichtinvasiver Bildgebung untersucht.

Für den primären Morbiditätsendpunkt als Ansprechrate der Patienten mit AP <1,67x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ULN und AP-Reduktion von 15% zeigte sich ein durchgängig statistisch signifikanter Vorteil für Obeticholsäure+UDCA gegenüber UDCA+Placebo (Monat 12, RR = 4,45; 95%-KI [2,12; 9,34]). Diesen Effekt belegten alle Einzelkomponenten des primären Endpunktes sowie weitere prädefinierte Ansprech-Kriterien mit statistisch signifikantem Vorteil für Obeticholsäure.

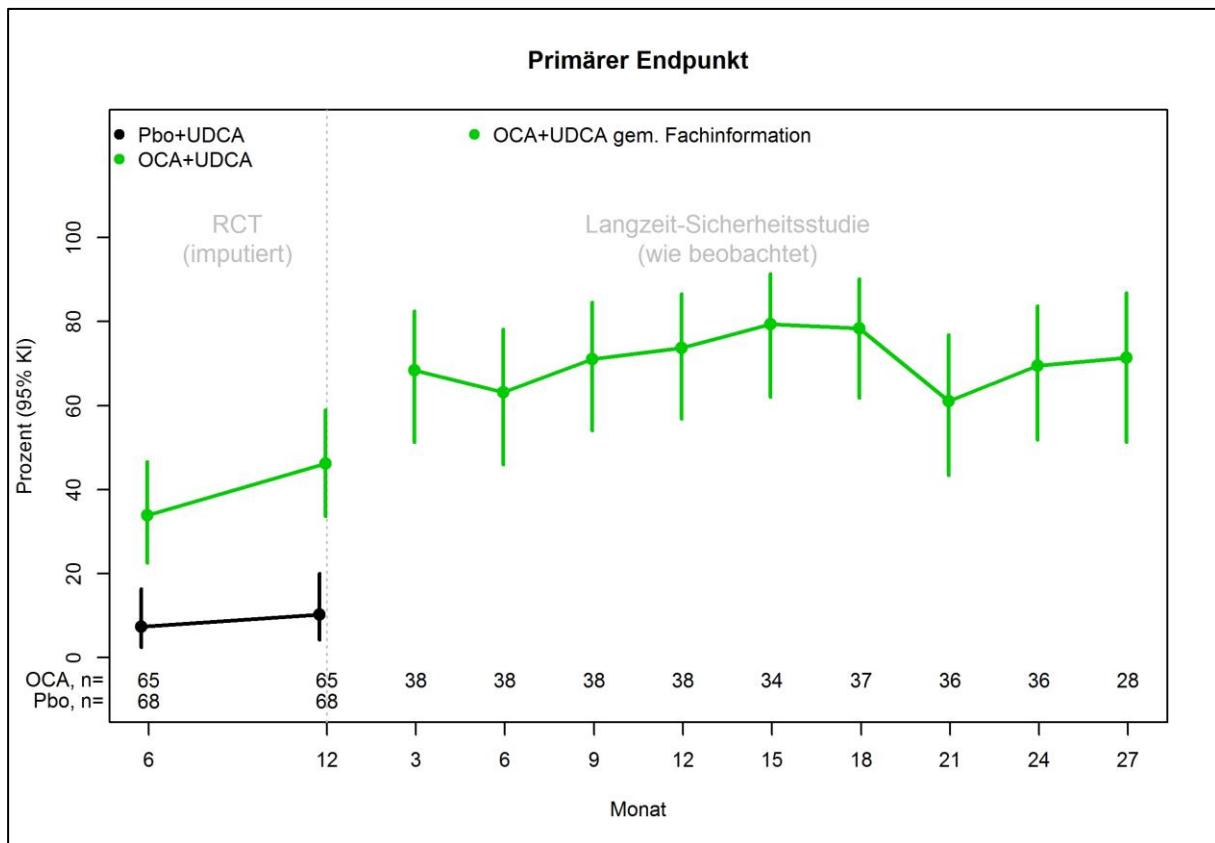


Abbildung 2: Ergebnisse für den primären Endpunkt (AP <1,67x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ULN und AP-Reduktion von ≥15%) aus RCT und Langzeit-Sicherheitsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Kombinationstherapie

Die Fibrose wurde in der POISE-Studie anhand des **ELF-Score** und **der transienten Elastographie (Fibroscan®)** operationalisiert. Im ELF-Score bestanden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Fibroscan® zeigte sich ein numerischer Vorteil zu Gunsten von Obeticholsäure; allerdings fand sich kein relevanter oder signifikanter Unterschied (SMD = -0,09; 95%-KI [-0,58; 0,41]). Der Endpunkt Osteoporose wurde anhand des DEXA-Scan ermittelt und zeigte keine relevanten Unterschiede.

**Symptome** der PBC wurden anhand des validierten **krankheitsspezifischen Fragebogens PBC-40** untersucht. In keiner der vier Domänen des PBC-40 zu den Symptomen „generelle Symptome“ (1-7), „Jucken“ (8-10), „Fatigue“ (11-21) und „kognitive Funktion“ (22-27) zeigte sich ein signifikanter klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zur Untersuchung des Symptoms Pruritus wurden zudem die einschlägig validierten **Instrumente des Pruritus-Fragebogens 5-D und der Pruritus-VAS** verwendet. In den SMD zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurde anhand der beiden Domänen des PBC-40, soziale (29, 31-40) und emotionale (28, 30) Domäne, untersucht. Hierbei zeigten sich keine signifikanten klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den **Verträglichkeitsendpunkten** bestand kein Unterschied in den UE, den SUE, den schweren UE ohne Pruritus und den UE, die zum Therapieabbruch führten. Um eine Doppelzählung des Pruritus zu vermeiden, wurde der Endpunkt „schwere UE ohne Pruritus“ für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet und der Endpunkt „schwere UE insgesamt“ nur ergänzend dargestellt. Pruritus ist ein krankheitsbedingtes Grundsymptom der PBC und wurde sowohl im 5-D, Pruritus-VAS als auch im PBC-40 untersucht. Behandlungsbedingte Veränderungen sind durch die in der Fachinformation beschriebene Dosismodifikation therapierbar. Bei Dosissteigerung von Obeticholsäure entsprechend der Fachinformation tritt Pruritus nur in geringem Ausmaß auf. In der POISE-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Bei den anderen Einzel-UE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  zeigte Obeticholsäure+UDCA ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie UDCA+Placebo.

Für die Patienten mit **Monotherapie** lagen insgesamt nur Daten von 5 Patienten aus der Behandlungsgruppe und 5 Patienten aus der Placebo-Gruppe vor. Auf eine detaillierte Darstellung von Effektschätzern wird daher verzichtet.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	A1: Patienten mit Kombinationstherapie	Ja
	A2: Patienten mit Monotherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Obeticholsäure ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend den Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (EMEA/OD/073/09; EU/3/10/753). Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie („POISE“, 747-301, NCT 01473524) mit Evidenzgrad Ib.

**Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens:****Patienten mit Kombinationstherapie**

Für den Endpunkt Mortalität ließ sich kein Zusatznutzen für Obeticholsäure nachweisen. In der Endpunktdimension Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der Endpunktkomplexe AP und Bilirubin, Fibrose, Osteoporose und PBC-40 hergeleitet. Für den Endpunktkomplex AP und Bilirubin wurde der primäre Endpunkt der POISE-Studie als Hauptoperationalisierung herangezogen. Hier ist ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Kontrollgruppe belegt, zumal der primäre Endpunkt in der Zulassungsstudie durchgängig signifikant belegt ist.

Gerade vor dem Hintergrund des Krankheitsbildes der PBC, mit der Notwendigkeit einer frühzeitigen Behandlung, um einen voranschreitenden Funktionsverlust der Gallengänge zu vermeiden, sind AP und Bilirubin valide biochemische Kenngrößen. Insbesondere AP ist dabei die früheste Möglichkeit, bereits im asymptomatischen Stadium therapeutisch einzuwirken. Entsprechend sind die gängigen Ansprechkriterien sowie Studienempfehlungen auf AP und Bilirubin fokussiert. Große, einschlägige Krankheitsregister wie GLOBE-PBC belegen das.

Die Einzelkomponenten und die übrigen Operationalisierungen des Endpunktes AP und Bilirubin unterstützen den beträchtlichen Zusatznutzen.

Bzgl. der übrigen Morbiditätsendpunkte zeigten sich keine Vor- oder Nachteile für Obeticholsäure gegenüber der Kontrollgruppe UDCA+Placebo. Dies ist unter anderem der sehr langsam fortschreitenden Erkrankung und dem Zeitpunkt der Behandlung geschuldet, da die klinischen Ereignisse Leberversagen oder Leber-bedingte Mortalität sowie andere Krankheitssymptome erst im Verlauf der Erkrankung entstehen können. Die frühzeitige Behandlung der PBC hat das Ziel, diese schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Eine Erhebung solcher Ereignisse in einer klinischen Studie erfordert eine Beobachtungszeit von mehreren Jahren / Jahrzehnten und kann zum Zeitpunkt der Zulassung von Obeticholsäure daher noch nicht vorliegen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bei den Verträglichkeitsendpunkten bestand kein Unterschied in den UE, den SUE, den schweren UE ohne Pruritus und den UE, die zum Therapieabbruch führten. Pruritus ist ein krankheitsbedingtes Grundsymptom der PBC. In den verschiedenen Operationalisierungen der POISE-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der Verträglichkeitsendpunkte mindern somit nicht den beträchtlichen Zusatznutzen von Obeticholsäure.

In der einarmigen Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE) bestätigte sich der in der randomisierten Therapiephase nachgewiesene Zusatznutzen von Obeticholsäure. Bei den Endpunkten Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich Ergebnisse, die auf dem Niveau des Monats 12 der RCT-Phase der POISE-Studie oder darüber lagen. Insbesondere bei AP und Bilirubin bestätigt sich damit eine langfristige Wirksamkeit, die über den gesamten Beobachtungszeitraum (POISE, 12 Monate, und LTSE, 27 Monate mit ausreichender Evidenz) bis zu 39 Monaten nachgewiesen ist. Hinsichtlich Sicherheits-Endpunkten liegen keine Auffälligkeiten vor. Insbesondere die Rate an Patienten, die die Langzeit-Sicherheitsstudie wegen UE abbrachen, lag dabei mit 5% sehr niedrig.

**In der Gesamtschau ergibt sich für Obeticholsäure bei Patienten mit Kombinationstherapie durch die Erreichung des primären Endpunkts in der POISE-Studie eine patientenrelevante, spürbare Linderung der Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen.**

**Patienten mit Monotherapie**

Für die Patienten mit Monotherapie lagen im zugelassenen Anwendungsgebiet insgesamt nur Daten von 5 Patienten aus der Obeticholsäure-Behandlungsgruppe und 5 Patienten aus der Placebo-Behandlungsgruppe vor.

Auf Grund der geringen, nicht ausreichend belastbaren Evidenzlage wurde auf die Herleitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in dieser Teilpopulation durch die Zulassung als belegt.

**In der Gesamtschau ergibt sich damit für Obeticholsäure bei Patienten mit Monotherapie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Zielpopulation

Obeticholsäure ist gemäß Fachinformation zugelassen für „die Behandlung der primären biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primäre biliäre Zirrhose bekannt) in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können“. Damit besteht die Zielpopulation von Obeticholsäure bei Patienten mit einer PBC:

- a) In Kombination mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen; oder
- b) als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können.

Es bestehen keine Einschränkungen der Zielpopulation von Obeticholsäure hinsichtlich eines klinischen Stadiums oder anderer Parameter. Die Größe der Zielpopulation wird basierend auf drei Ansätzen abgeleitet: Wissenschaftliche Literatur, Internationalen Registerdaten sowie Versorgungsdaten für Deutschland.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die bisher einzig zugelassene medikamentöse Therapie UDCA spricht bei einem Teil der Patienten mit PBC nicht ausreichend an. Bei einem kleinen Teil der Patienten (max. 3%) besteht eine Intoleranz von UDCA. Für beide Patientengruppen, die gegenüber UDCA-Ansprechern eine signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich des transplantationsfreien

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebens (und hepatozellulären Karzinoms) aufweisen, steht bisher keine zugelassene medikamentöse Therapieoption zur Verfügung, sodass ein bislang ungedeckter Behandlungsbedarf bestand, der durch OCALIVA® gedeckt wird.

Der therapeutische Zusatznutzen aus der Behandlung mit Obeticholsäure zeigt sich in dem Gesamtkörper der verfügbaren Evidenz. Bei der PBC vergehen nämlich bis zur Entwicklung der patientenrelevanten Endpunkte Lebertransplantation oder Mortalität in der Regel viele Jahre. Randomisierte kontrollierte Studien mit diesen Endpunkten sind somit in der Arzneimittelentwicklung praktisch nicht durchführbar, weshalb die Zulassung über Surrogatparameter erfolgt. Umso mehr kommt daher Registern eine besondere Bedeutung bei der PBC zu, um die Krankheitsentwicklung und deren Beeinflussung durch Therapien beurteilen zu können. In den beiden existierenden großen Registern UK-PBC und GLOBE konnte gezeigt werden, dass die biochemischen Kenngrößen AP und Bilirubin valide Surrogate bei PBC sind (siehe Modul 4). Obeticholsäure erreicht eine deutliche Verbesserung dieser Kenngrößen in der gesamten Zielpopulation, namentlich bei denjenigen Patienten, die nicht ausreichend auf UDCA ansprechen bzw. UDCA nicht tolerieren können. Damit ist zu erwarten, dass durch Obeticholsäure auch das transplantationsfreie Langzeitüberleben dieser Patienten mit PBC verbessert wird.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	A1: Patienten mit Kombinationstherapie	5.952 Patienten (1.959 bis 9.945)
	A2: Patienten mit Monotherapie	532 Patienten (181 bis 883)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	A1: Patienten mit Kombinationstherapie	Patienten mit PBC in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen	beträchtlich	5.952 Patienten (1.959 bis 9.945)
	A2: Patienten mit Monotherapie	Patienten mit PBC als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können	nicht quantifizierbar	532 Patienten (181 bis 883)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	A1: Patienten mit Kombinationstherapie	49.215,36 €  (OCA 5 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	292.929.823 €  (Population: 5.952 Patienten)
		49.215,36 €  (OCA 10 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	96.412.890 € bis 489.446.755 €  (Population: 1.959 bis 9.945 Patienten)
	A2: Patienten mit Monotherapie	49.215,36 €  (OCA 5 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	26.182.572 €  (Population: 532 Patienten)
		49.215,36 €  (OCA 10 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	8.907.980 € bis 43.457.163 €  (Population: 181 bis 883 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Obeticholsäure (OCA): Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten a 7,5 mg			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
105.320.870 € bis 532.903.918 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	A1: Patienten mit Kombinations-therapie	Patienten mit PBC in Kombination mit UDCA bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen	49.215,36 €  (OCA 5 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)  49.215,36 €  (OCA 10 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	292.929.823 € (Population: 5.952 Patienten)  96.412.890 € bis 489.446.755 € (Population: 1.959 bis 9.945 Patienten)
	A2: Patienten mit Monotherapie	Patienten mit PBC als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen	49.215,36 €  (OCA 5 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)  49.215,36 €  (OCA 10 mg bei 365 Tbl x 4.043,99 €/ 30 Tbl)	26.182.572 € (Population: 532 Patienten)  8.907.980 € bis 43.457.163 € (Population: 181 bis 883 Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Obeticholsäure (OCA): Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten a 7,5 mg				



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
105.320.870 € bis 532.903.918 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	A1: Patienten mit Kombinationstherapie	-	-	-	-
	A2: Patienten mit Monotherapie	-	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Mit der Zulassung von Obeticholsäure (OCALIVA®) als Orphan Drug gibt es keine zweckmäßige Vergleichstherapie, für die Jahrestherapiekosten zu ermitteln wären.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse genannt. Es ergeben sich keine Hinweise, dass besondere Qualifikationsanforderungen für die behandelnden Ärzte, die durchzuführende Diagnostik, die Infrastruktur oder die Behandlungsdauer erforderlich sind.

Obeticholsäure unterliegt der Verschreibungspflicht, es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Die Tablette ist oral, mit oder ohne Mahlzeiten, einzunehmen.

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen. Eine Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist bei Obeticholsäure erhaltenden Patienten nicht erforderlich. Für das Management und Dosisanpassung bei starkem Juckreiz enthält die Fachinformation entsprechende Hinweise.

Für ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre), Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten mit Leberfunktionsstörung sowie Kinder und Jugendliche benennt die Fachinformation Dosierungs- und Anwendungshinweise.

Gegenanzeigen gegen Obeticholsäure sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, sowie totaler Gallengangverschluss.

Die Zulassung für das Inverkehrbringen beinhaltet bestimmte Maßnahmen: regelmäßige Sicherheitsberichte, den Risk-Management-Plan für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sowie die spezifische Anforderung zur Umsetzung weiterer Maßnahmen nach der Zulassung:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Interventionelle Studie 747-302: doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Bestätigungsstudie zur Untersuchung des klinischen Nutzens, der mit der OCALIVA<sup>®</sup>-Behandlung bei Patienten mit PBC assoziiert ist, die auf die UDCA-Behandlung entweder nicht ansprechen oder sie nicht tolerieren können (auf der Basis klinischer Endpunkte); Abschlussbericht 2023.
- Interventionelle Studie 747-401: doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von OCALIVA<sup>®</sup> bei Patienten mit PBC und mäßig schwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung; Abschlussbericht 2020.

Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind durchgängig keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig, die über Hinweise in der Fach- und Patienten-Gebrauchsinformation sowie die Routine-Pharmakovigilanz hinausgehen.