Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Obeticholsäure

Datum der Veröffentlichung: 18. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss

Inhaltverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 5
Hintergrund 7
1. Einführung 8
2. Nutzenbewertung 9
2.1 Fragestellung 9
2.2 Zulassungsbegründende Studien 9
2.3 Liste der verwendeten Quellen 10
2.4 Studiencharakteristika 10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden 23
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte 23
2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene 24
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz 26
2.5.4 Statistische Methoden 36
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen 39
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation 39
2.6.2 Mortalität 49
2.6.3 Morbidität 49
2.6.4 Lebensqualität 56
2.6.5 Sicherheit 60
2.6.6 Subgruppenanalysen für Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo) 68
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen 76
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Obeticholsäure 76
3.2 Design und Methodik der POISE-Studie 77
3.3 Wirksamkeit 80
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit 80
3.4 Lebensqualität 81
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität 81
3.5 Sicherheit 81
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit 83
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 84
5. Zusammenfassung der Bewertung 85
Referenzen 87
Anhang 90

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 10
Tabelle 2: Charakterisierung der LTSE-Phase der POISE-Studie 16
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der 12-monatigen DB-Phase und LTSE-Phase der POISE-Studie 20
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte 23
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial der POISE-Studie der 12-monatigen DB-Phase auf Studienebene 25
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der POISE-Studie 25
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität 26
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität 27
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität 32
Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit 34
Tabelle 11: Allgemeine Angaben der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 40
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie zu Baseline 41
Tabelle 13: PBC-Charakteristik der Studienpopulation in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie zu Baseline 42
Tabelle 14: Begleitmedikationen (≥ 10 %) in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 44
Tabelle 15: Allgemeine Angaben der LTSE-Phase der POISE-Studie 45
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der LTSE-Phase der POISE-Studie zu Baseline 46
Tabelle 17: Begleitmedikationen (≥ 10 %) in der LTSE-Phase der POISE-Studie 48
Tabelle 18: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und zur Pruritus-VAS nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 50
Tabelle 19: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und zur Pruritus-VAS in der LTSE-Phase der POISE-Studie nach OCA-Baseline (Safety-Population) 52
Tabelle 20: Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase 54
Tabelle 21: Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt in der LTSE-Phase der POISE-Studie nach 12 Monaten 56
Tabelle 22: Ergebnisse zum PBC-40-Fragebogen nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 57
Tabelle 23: Ergebnisse zur Lebensqualität erhoben mit dem PBC-40-Fragebogen nach 12 Monaten in der LTSE-Phase POISE-Studie 59
Tabelle 24: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse in der der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 61

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 62
Tabelle 26: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mit Inzidenz ≥ 10 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 63
Tabelle 27: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 2 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 63
Tabelle 28: Zeit bis zum ersten Eintreten von Pruritus in der POISE-Studie, Monate 0 bis 12 64
Tabelle 29: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse in der LTSE-Phase der POISE-Studie 65
Tabelle 30: Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in der LTSE-Phase der POISE-Studie 65
Tabelle 31: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mit Inzidenz ≥2 % in der LTSE-Phase der POISE-Studie 66
Tabelle 32: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 2 % in der LTSE-Phase der POISE-Studie 67
Tabelle 33: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der LTSE-Phase der POISE-Studie 67
Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulation in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie zu Baseline differenziert nach Kombinations- und Monotherapie 68
Tabelle 35: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und der Pruritus-VAS in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie in der Kombinationstherapie 70
Tabelle 36: Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie in der Kombinationstherapie 71
Tabelle 37: Ergebnisse zum PBC-40-Fragebogen nach 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 72
Tabelle 38: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse in der 12-monatigen DB-Phase für die Kombinationstherapie der POISE-Studie 74
Tabelle 39: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 75
Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der 12-monatigen DB-Phase der Studie POISE 747-301 85
Tabelle 41: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und der Pruritus- VAS nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 90
Tabelle 42: Ergebnisse zum PBC-40-Fragebogen nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie 93

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkalische Phosphatase/n
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Test
DB	Doppelblind
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EE	Efficacy Evaluable
ELF	fortgeschrittene Leberfibrose (Enhanced Liver Fibrosis)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS	Methode der kleinsten Quadrate (least squares)
LTSE	Langzeit-Sicherheitsstudie (long-term safety extension)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed model for repeated measures)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
OCA	Obeticholsäure
PBC	primär biliäre Cholangitis
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardized Mean Difference)
SOC	Systemorganklasse/n

SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UDCA	Ursodesoxycholsäure (ursodeoxycholic acid)
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	obere Normgrenze (upper limit of normal)
VAS	visuelle Analogskala (visual analogue scale)
VerfO	Verfahrensordnung
WADD	gewichtete durchschnittliche Tagesdosis (Weighted Average Daily Dose)

Hintergrund

Obeticholsäure ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obeticholsäure zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Obeticholsäure in seiner Sitzung am 11. April 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 10. Januar 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 18. April 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Primär biliäre Cholangitis (Primär biliäre Zirrhose)

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronische, langsam progrediente, autoimmunvermittelte cholestatische Lebererkrankung [19]. Diese beginnt (primär) an den kleinen Gallengängen (biliär), die durch eine Entzündung zerstört werden. Hierdurch kommt es zu einem Rückstau der in den Leberzellen gebildeten Galle und zur Ablagerung toxischer Gallensäuren und anderer schädigender Verbindungen. Im längeren Verlauf kann die Entzündung auf das gesamte Lebergewebe übergreifen, zur Vernarbung führen und in ihrem Endstadium in die Leberzirrhose übergehen [7]. Die Erkrankung betrifft vor allem Kaukasier und hier zu 95 % Frauen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 52 Jahre [23]. Die Jahresinzidenz liegt geschätzt in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht zwischen 0,7 und 49 Fällen pro 1 Million Einwohner [19]. Die Punktprävalenz liegt zwischen 6,7–402 Fällen pro 1 Mio. Menschen. Es zeigt sich eine deutliche Häufung von Fällen im nördlichen Europa und in den USA, v. a. in Estland, Nordengland und Schweden [23].

Die PBC verläuft häufig über viele Jahre mit uncharakteristischen Beschwerden und wird im späteren Krankheitsverlauf durch die Komplikationen und Begleiterkrankungen geprägt. Als Folge des Leberumbaus können sich im Spätstadium die für eine Leberzirrhose typischen Komplikationen eines Pfortaderhochdrucks (portale Hypertension) einstellen. Dazu gehören Wasserbauch (Aszites), Krampfadern der Speiseröhre (Ösophagusvarizen) oder Krampfadern im Magen (Fundusvarizen) sowie Störungen der Hirnfunktion (hepatische Enzephalopathie). Lebensbedrohliche Komplikationen des Pfortaderhochdrucks sind akute Blutungen aus Ösophagusvarizen [7]. Geschätzt wird, dass bis zu 85 % der kaukasischen Patienten bei der Diagnosestellung asymptomatisch sind. Symptome können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten, sie bestehen in allgemeiner Müdigkeit oder sind Ausdruck der Cholestase (und der resultierenden Fettmalabsorption, die Vitaminmangelzustände und Osteoporose verursacht). Juckreiz, Müdigkeit oder beides sind initiale Symptome bei > 50 % der Patienten und können weiteren Symptomen Monate und Jahre vorausgehen [23]. Andere häufige Befunde sind eine vergrößerte, harte, nicht druckschmerzhafte Leber (bei 25 %), Splenomegalie (15 %), Hyperpigmentation (25 %), Xanthelasmen (10 %) und Juckreiz (10 %). Letztlich treten alle Befunde, Symptome und Komplikationen der Zirrhose auf. Darüber hinaus können sich eine periphere Neuropathie und weitere autoimmunologische Krankheiten, die mit der PBC assoziiert sind, entwickeln [2].

Obeticholsäure

Das einzige bisher zugelassene Medikament zur Behandlung der PBC ist Ursodesoxycholsäure (UDCA). Obeticholsäure ist ein selektiver und potenter Agonist für den Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), ein Kernrezeptor, der in hohen Konzentrationen in Leber und Darm exprimiert wird. Man nimmt an, dass der FXR ein wichtiger Regulator für Gallensäure-, Entzündungs-, Fibrose- und Stoffwechsel-Wege ist. Die FXR-Aktivierung senkt die intrazelluläre Konzentration der Gallensäuren in den Hepatozyten durch Unterdrückung der De-novo-Synthese aus Cholesterin sowie durch Erhöhung des Transports von Gallensäuren aus den Hepatozyten. Diese Mechanismen begrenzen die Gesamtgröße des zirkulierenden Gallensäure-Pools und fördern gleichzeitig die Cholerese, wodurch die Leberexposition gegenüber Gallensäuren reduziert wird [6]. UDCA hat, im Gegensatz zu Obeticholsäure, keine Wirkung am FXR; hierin liegt der entscheidende Unterschied. Der primäre pharmakologische Effekt von Obeticholsäure auf die Cholestase beruht hauptsächlich auf der Aktivierung des FXR.

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Obeticholsäure (Ocaliva®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- OCALIVA wird angewendet für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primär 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.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotale Studie

- POISE 747-301: “A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled Trial and Long Term Safety Extension of Obeticholic Acid in Patients with Primary Biliary Cirrhosis”. Bei der Studie POISE 747-301 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie mit einer 12-monatigen Behandlungsphase mit anschließender Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE-Phase), die die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von OCA im Vergleich zu Placebo untersucht.

Darüber hinaus hat der pU weitere Studien eingereicht, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Gründe hierfür werden nachfolgend kurz berichtet.

- Studien 747-201, 747-202 und 747-205 sind Phase-II-Studien, deren Dosierung vom Dosisschema laut Fachinformation (Obeticholsäure ohne Titrationsphase mit 5 mg für 6 Monate) abweicht.
- Die Studien 747-401 und 747-302 wurden von der European Medicines Agency (EMA) [5] unter „besonderen Bedingungen“ (conditional approval) zugelassen. Obeticholsäure wurde von der EMA mit einer „conditional marketing authorization“ zugelassen. Die Zulassung unter „besonderen Bedingungen” ist mit der Auflage weiterer Studienergebnisse verknüpft: Eine Studie (747-302) zum Umfang der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer konfirmatorischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei PBC-Patienten, die UDCA nicht tolerieren oder nicht auf die Behandlung ansprechen sowie eine Studie (747-401) zum Ausmaß der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei PBC-Patienten mit moderaten bis schweren Leberfunktionsstörungen. Ergebnisse für die Studie 747-302 sind im Jahr 2023 und für die Studie 747-401 im Jahr 2020 zu erwarten [5].

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obeticholsäure wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

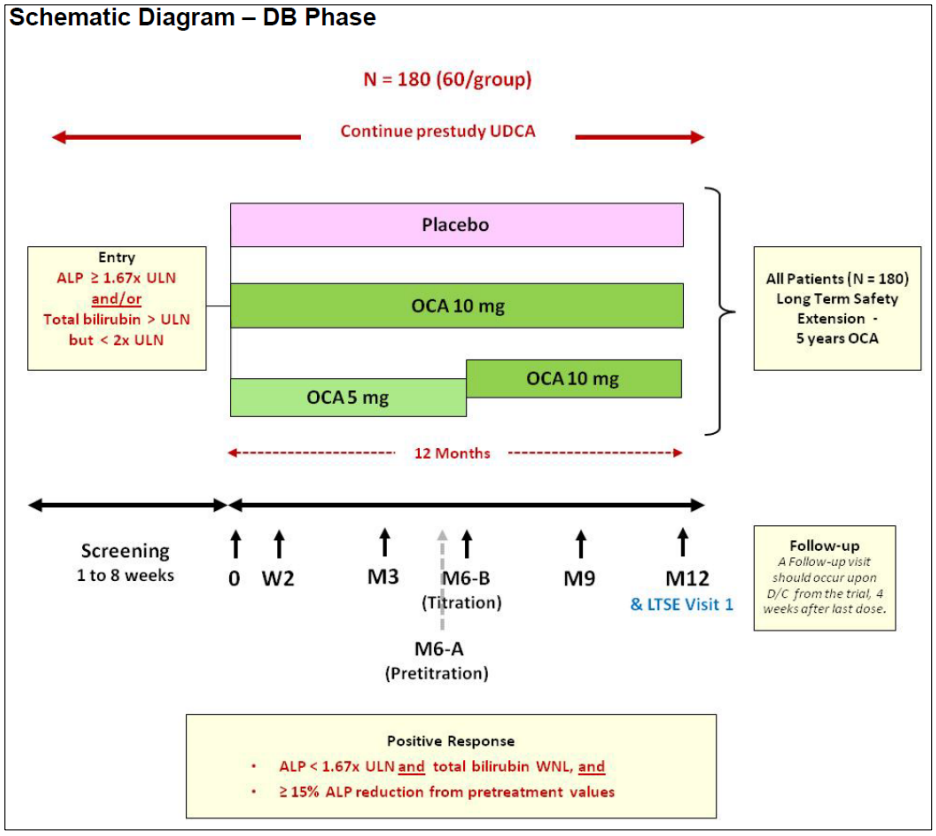
- Herstellerdossier zu Obeticholsäure
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie POISE 747-301 [11,12,13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Langzeit-Sicherheitsstudie POISE 747-301 [14,15,16]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obeticholsäure (OCA) basieren auf der Zulassungsstudie POISE 747-301 (im Folgenden „POISE-Studie“). Die Darstellung erfolgt hier sowohl für die 12-monatige doppelblinde Studienphase (12-monatige DB-Phase) als auch für die daran anschließende Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE-Phase). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1–3 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Die POISE-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit einer Screening-Phase ≤ 8 Wochen und einer 12-monatigen Behandlungsphase mit anschließender Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE-Phase)* bis zu 5 Jahre. * Hinweis: Die Daten der LTSE-Phase wurden vom pU nachgefordert. Eine Darstellung der Studiencharakteristik und Studienergebnisse wird in der Nutzenbewertung berichtet. Die primären Ziele der Studie waren die Bewertung der Effektivität bezogen auf die Alkalische Phosphatase (ALP) im (Blut-)Serum und das Gesamt-Bilirubin als zusammengesetzter Endpunkt sowie die Sicherheit. Für den Vergleich von OCA zur Behandlung von Patienten mit PBC gegenüber einer Kontrollgruppe wurden erwachsene Patienten mit PBC berücksichtigt, die entweder: • noch mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) behandelt werden konnten (mindestens 12 Monate mit einer stabilen Dosis für ≥ 3 Monate) oder • für eine Therapie mit UDCA nicht oder nicht mehr zur Verfügung standen (für ≥ 3 Monate vor Tag 0). Die Randomisierung erfolgte verblindet in einem Verhältnis 1:1:1, und zwar: a) OCA 10 mg** b) OCA-Titration (von 5 mg auf 10 mg) c) Kontrollgruppe (Placebo als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA; nachfolgend als Placebogruppe bezeichnet) ** Hinweis: Die Interventionsgruppe wurde in der Studie nicht zulassungskonform behandelt. Entsprechend der Fachinformation ist OCA mit einer Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich zugelassen. Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen. Darüber hinaus sollten während der 12-monatigen DB-Phase alle Patienten ihre Dosis von UDCA fortsetzen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert unter Anwendung biochemischer Ansprechkriterien und der Verträglichkeit/Toleranz gegenüber der UDCA-Vorbehandlung:

Charakteris-tikum	Beschreibung
	1. ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit 2. ALP ≤ 3 x ULN und/oder AST ≤ 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit 3. ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA 4. ALP ≤ 3 x ULN und/oder AST ≤ 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA In der OCA-Titrationsgruppe begannen alle Patienten mit 5 mg OCA. Diese konnten nach 6 Monaten auf 10 mg hochtitriert werden. Um die Verblindung zu erhalten wurden alle Patienten (d. h. alle Behandlungsgruppen) zu Monat 6 basierend auf ALP- und/oder Bilirubin-Ansprechen und Verträglichkeit der Studienmedikation für die Titration bewertet. Diese Dosissteigerung wurde in der OCA-Titrationsgruppe durch ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (IWRS) kontrolliert. Eine Anfrage nach „Hoch-Titration“ konnten die Prüfärzte über das IWRS für Patienten stellen, die eines der folgenden Kriterien bei der Monat-6-Bewertung erfüllten: • ALP ≥ 1,67 x ULN und/oder • Gesamt-Bilirubin > ULN oder • < 15 % ALP-Reduktion bei Monat 6 im Vergleich zu den mittleren Vorbehandlungs-werten in der doppelblinden Phase und • sofern unerwünschte Ereignisse (UE), wie z. B. schwerer Pruritus, die Gabe einer höheren Dosis nicht beschränken. <u>Behandlungsverlauf während der 12-monatigen DB-Phase</u>  Quelle: [11] Die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte war mit Beendigung der 12-monatigen Behandlungsphase geplant. Zusätzliche Interimsanalysen waren nicht geplant.

<table>
<tr><th>Charakteris-tikum</th><th>Beschreibung</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Visit or Procedure</th><th>Visit Window and/or Interval</th></tr>
<tr><td>Screening</td><td>Interval is ≤ 1 to 8 weeks prior to Day 0, allowing for a Screening 2 visit if necessary (i.e., to repeat biochemistry tests) and ensuring ample time to receive lab results. The overall Screening interval is up to 56 days.</td></tr>
<tr><td>Day 0</td><td>This is the day of randomization. On-treatment visit scheduling should be calculated from this point going forward. (The first dose of study medication should be taken the next day, on Day 1).</td></tr>
<tr><td>Week 2 (DB and LTSE)</td><td>±1 week (7 days)</td></tr>
<tr><td>DB Months 3, 6, 9, 12</td><td>± 2 weeks (14 days)</td></tr>
<tr><td>Safety Contacts (i.e., DB monthly and post-titration, and LTSE W2 and post-titration)</td><td>± 1 week (7 days) for DB phase, and
± 2 weeks (14 days) for LTSE phase</td></tr>
<tr><td>LTSE 3-monthly and 6-monthly visits (M3, M6, M9, M12, etc.)</td><td>± 2 weeks (14 days)</td></tr>
<tr><td>EOT</td><td>As soon as possible upon trial discontinuation and as near as possible to last dose taken</td></tr>
<tr><td>Follow-up Visits</td><td>± 1 week (7 days)</td></tr>
<tr><td>Follow up biopsy after 3 years of treatment with OCA</td><td>A window of ± 3 months for the biopsy is acceptable.</td></tr>
<tr><td>DEXA Scan</td><td>A window of ± 2 weeks for the scan is acceptable. Patients that have had a recent DEXA scan within 6 months prior to Day 0 and for which a report of the results is available for use in this trial, do not need to repeat the baseline DEXA scan.</td></tr>
</table>
Quelle: [11]
</td></tr>
<tr><td>Population</td><td>
<u>Wesentliche Einschlusskriterien</u>

Alter ≥ 18 Jahre
Definitive oder wahrscheinliche PBC-Diagnose (konsistent mit AASLD- und EASL-Leitlinien [4,21]), belegt durch Zutreffen von ≥ 2 der folgenden 3 diagnostischen Faktoren:

Vorgeschichte von erhöhten ALP-Spiegeln seit mindestens 6 Monaten
Positiver antimitochondrialer Antikörper (AMA-)Titer oder wenn AMA-negativer oder niedriger Titer (< 1:80), PBC-spezifische Antikörper (anti-GP210 und/oder anti-SP100) und/oder Antikörper gegen die wichtigsten M2-Komponenten (PDC-E2, 2-oxo-glutarsäure-dehydrogenase-Komplex)
Leberbiopsie konsistent mit PBC

Mindestens einer der folgenden qualifizierenden biochemischen Werte:

ALP ≥ 1,67 x ULN
Gesamt-Bilirubin > ULN, aber < 2 x ULN

Einnahme von UDCA seit mindestens 12 Monaten (stabile Dosis seit ≥ 3 Monaten) vor Tag 0 oder UDCA-Unverträglichkeit (keine UDCA seit ≥ 3 Monaten) vor Tag 0
Kontrazeption: Weibliche Patienten im gebährfähigen Alter müssen während der Studie und für 30 Tage nach der Visite zum Behandlungsende mindestens eine Kontrazeptionsmethode nutzen (≤ 1 % Ausfallrate):

hormonell (z. B. kontrazeptive Pille, Pflaster, intramuskuläres Implantat oder Injektion) oder
Doppelbarriere-Kombination, d. h. (a) Kondom (männlich oder weiblich) oder (b) Diaphragma, mit Spermizid oder
Intrauterinpessar (IUP) oder
Vasektomie (Partner)

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Charakteris-tikum</th><th>Beschreibung</th></tr>
<tr><td></td><td>
<u>Wesentliche Ausschlusskriterien</u>

Vorgeschichte oder Anwesenheit anderer gleichzeitig bestehender Lebererkrankungen, einschließlich:

Infektion mit dem Hepatits-C-Virus; Patienten mit aktiver Hepatitis B werden ausgeschlossen, allerdings können Patienten mit Hbs-Ag- und Hbe-Ag-negativ nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor in die Studie aufgenommen werden
primäre sklerosierende Cholangitis
alkoholische Leberkrankheit
definitive Autoimmunkrankheit der Leber oder „Overlap“-Hepatitis
nicht-alkoholische Steatohepatitis
Gilbert-Syndrom (Ausschluss durch Interpretierbarkeit von Bilirubin-Spiegeln)

Vorliegen klinischer Komplikationen bei PBC oder klinisch signifikanter Leberdekompensation, einschließlich:

Vorgeschichte einer Lebertransplantation, gegenwärtige Platzierung auf einer Lebertransplantationsliste oder gegenwärtiger MELD-Score ≥ 15
Portale Hypertonie mit Komplikationen, einschließlich: bekannte gastrische oder ösophageale Varizen, schlecht kontrollierte oder Diuretika-resistente Aszites, Vorgeschichte von Blutungen der Varizen oder zugehörigen therapeutischen oder prophylaktischen Interventionen (z. B. Beta-Blocker, Einsetzen von Varizen-Bändern oder transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts [TIPS]) oder Leberenzephalopathie

Patienten mit schwerem Pruritus oder solche, die eine systemische Behandlung für Pruritus (z. B. mit Gallensäure-Komplexbildnern oder Rifampicin) innerhalb von 2 Monaten ab Tag 0 benötigten
Gabe der folgenden Arzneimittel ist unzulässig:

6 Monate vor Tag 0 und während der gesamten Studienlaufzeit (d. h. bis zur letzten Dosis und/oder Behandlungsende): Azathioprine, Colchicine, Cyclosporine, Methotrexat, Mycophenolate Mofetil, Pentoxifylline; Fenofibrate oder andere Fibrate; Budesonide und andere systemische Corticosteroide; potenziell hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich a-Methyl-Dopa, Sodium Valproic Acid, Isoniazide oder Nitrofurantoin)
12 Monate vor Tag 0 und während der gesamten Studienlaufzeit (d. h. bis zur letzten Dosis und/oder Behandlungsende): Antikörper oder Immuntherapien, die sich gegen Interleukine oder andere Zytokine oder Chemokine richten

Weibliche Patienten: Bekannte Schwangerschaft oder positiver Urin-Schwanger-schaftstest (bestätigt durch einen positiven Serum-Schwangerschaftstest) oder in der Stillzeit
Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Herzrhythmusstörung, die sich wahrscheinlich auf das Überleben während der Studie auswirken wird, oder Verlängerung des QT- oder QTc-Intervals von > 500 Millisekunden bei Screening (vor Behandlung)
Vorgeschichte einer Alkoholerkrankung, definiert als Verbrauch von mehr als 201 ml pro Woche, oder anderer Substanzmissbrauch innerhalb eines Jahres vor Tag 0

</td></tr>
<tr><td>Intervention und Zahl der Patienten</td><td>
<table>
<tr><th>Therapie[1)]</th><th>OCA-Titration[2,3)] (N=71)</th><th>OCA 10 mg[4)] (N=73)</th><th>Kontrollarm (N=73)</th></tr>
<tr><td>Kombinations-therapie[5)]</td><td>UDCA + OCA 5 mg (N=65)</td><td>UDCA + OCA 10 mg (N= k. A.)</td><td>UDCA + Placebo (N=68)</td></tr>
<tr><td>Monotherapie[5)]</td><td>OCA 5 mg (N=5)</td><td>OCA 10 mg (N= k. A.)</td><td>Placebo (N=5)</td></tr>
</table>
[1)] Alle Patienten sollten während der 12-monatigen DB-Phase ihre Dosis von UDCA fortsetzen.
[2)] Nach Monat 6 Möglichkeit der Titration auf 10 mg einmal täglich, wenn mind. ein Kriterium erfüllt (s. o.).
</td></tr>
</table>

Charakteris-tikum	Beschreibung
	[3] Ein Patient in der OCA-Titrationsgruppe zog sein Einverständnis nach der Randomisierung und vor der ersten Dosierung des Prüfpräparates zurück. [4] Behandlungsarm nicht zulassungskonform, da entsprechend der Fachinformation bei OCA eine Titration vorgesehen wird [10]. [5] Ergebnisdarstellung nach Mono- und Kombinationstherapie für OCA-Titrationsgruppe erfolgte post hoc in Modul 4 im Herstellerdossier; Ergebnisse werden unter 2.6.6 berichtet. Geplant war entsprechend dem Protokoll (Amendment 3) eine Fallzahl von 180 Probanden (60 pro Gruppe). Aufgrund eines Screening-Zeitfensters von bis zu 8 Wochen hatten einige Probanden bereits erfolgreich die Screening-Prozedur durchlaufen, alle Einschlusskriterien erfüllt und waren für die Randomisierung vorgesehen, obwohl die geplante Fallzahl von 180 Probanden bereits erreicht war. Diese Probanden wurden nach Absprache mit dem Sponsor ebenfalls randomisiert. Somit wurden insgesamt 316 Patienten gescreent und 217 Patienten randomisiert. Die Studienmedikation wird oral einmal täglich für 12 Monate eingenommen.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer Die 12-monatige DB-Phase umfasste eine Screening-Periode von bis zu 8 Wochen, eine anschließende 12-monatige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsdauer mit anschließender LTSE-Phase bis zu 5 Jahre. 12-monatige DB-Phase • Einschluss des ersten Patienten: März 2012 • Letzte Nachbeobachtung des letzten Patienten: Dezember 2013 Ort der Durchführung Die Studie wurde in 59 klinischen Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Deutschland, England, Frankreiche, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	Primäres Zielkriterium Kombinierter Endpunkt* bewertet als Responderanalyse im Vergleich zu Baseline bei Monat 12: • Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und • ALP-Reduktion ≥ 15 % * Hinweis: Eine Darstellung der Einzelkomponenten ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN ist im Studienbericht nicht dargestellt. Sekundäre Zielkriterien • Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 % im Vergleich zu Baseline bei Monat 6 • Absolute und prozentuale Veränderung zu Baseline der ALP bei Monat 6 • Absolute und prozentuale Veränderung zu Baseline in ALP bei Monat 12 • Anteil von Patienten mit ALP-Reduktion von ≥ 10 %, ≥ 15 %, ≥ 20 % und ≥ 40 % im Vergleich zu Baseline • Anteil von Patienten mit ALP ≤ ULN • Weitere biochemische Ansprechkriterien: o ALP ≤ 3 x ULN und AST ≤ 2 x ULN und Bilirubin ≤ ULN (Paris I) o ALP ≤ 1,5 x ULN und AST ≤ 1,5 x ULN und Bilirubin ≤ ULN (Paris II) o ALP ≤ 1,67 x ULN und Bilirubin ≤ ULN (Mayo II) o ALP ≤ 1,76 x ULN (Toronto II) o Normal-Bilirubin ≤ ULN und Normal-Albumin ≥ LLN (Rotterdam-Kriterien) • Klinisches Labor: AP, GGT, ALT, AST, Gesamt- und konjugiertes Bilirubin, Albumin, PT, INR – jeweils absolute und prozentuale Veränderung zu Baseline • Krankheitsspezifische Symptome / Lebensqualität: o PBC-40 (Lebensqualitäts-Messung für PBC): Domänen-Scores (Symptome, Jucken, Fatigue, kognitive Funktion, soziale Domäne, emotionale Domäne) o 5-D-Pruritus-Fragebogen, Pruritus-VAS[1)] • Biomarker und nicht-invasive Bewertung von Leberfibrose (absolute Veränderung zu Baseline):

Charakteris-tikum	Beschreibung
	o Marker für hepatische Fibrose: weitere Marker: CRP, TNF-α, TGF-β, FGF-19, IL-6, CK-18 – jeweils absolute Veränderung zu Baseline o ELF-Score und seine Komponenten (HA, P3NP, TIMP-1) o Leber-Steifigkeits-Messungen (nur in ausgewählten Prüfzentren) • Gallensäuren o Gesamt-Gallensäuren, Gesamt endogene Gallensäuren und Summen für die individuellen Gallensäuren: UDCA, CDCA, DCA, CA und LCA o Anteil jeder der individuellen Gallensäuren an den Gesamt-Gallensäuren • Plasma-OCA (PK-Bewertung): OCA (unkonjugiert) und seine Konjugate (Glyco-OCA und Tauro-OCA) und Gesamt-OCA (die Summe von OCA [unkonjugiert], Glyco-OCA und Tauro-OCA) <u>Explorative Endpunkte</u> PBC-Autoimmunantikörper (IgA, IgG, IgM) und andere Zytokine und Interleukine (IL-12 (p40), IL-23) <u>Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)</u> Pruritus wurde in Modul 4 des Herstellerdossiers als separater Endpunkt analog den Analysen im CSR dargestellt. Um den Effekt des Symptoms Pruritus für die Bewertung der Sicherheit darzustellen, wurde im Dossier für die schweren UE eine Sensitivitäts-analyse durchgeführt, in der das Ereignis Pruritus für die Bestimmung der Anzahl von Patienten mit schweren UE unberücksichtigt blieb. <u>Sicherheit</u> • Die Sicherheit wurde durch treatment-emergent adverse events (TEAE), Vital-zeichenmessungen, Gewicht, BMI, EKG, körperliche Untersuchungen, klinische Laborergebnisse, Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA)-Scans, Mayo-Risk-Scores (MRS) und MELD-Score, Patientenfragebögen (5-dimensionaler [5-D-] Pruritus-Fragebogen und Pruritus-VAS) • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Tod (hepatische und nichthepatische Ursachen) • Lebertransplantation oder Platzierung auf Lebertransplantationsliste mittels MELD-Score ≥ 15 • Portal-Hypertonie und Komplikationen einschließlich Ösophagus-Blutung, Interven-tionen zur Behandlung von Varizenbluten (z. B. Einsetzen von Varizenbändern oder TIPS) und Diuretika-resistente Aszites • Zirrhose mit Komplikationen: Entwicklung einer hepatischen Dekompensation (hepatorenales Syndrom [Typ I oder II]], spontane bakterielle Peritonitis), hepatozelluläres Karzinom und histologische Entwicklung der Zirrhose
Subgruppen-analysen	<u>A priori geplant</u> Untersucht wurden (jeweils in Kategorien) Alter (< 65, ≥ 65 Jahre), Alter bei PBC-Diagnose (< 50, ≥ 50 Jahre), Geschlecht, ethnische Herkunft (weiß, nicht-weiß), Baseline-BMI (< 30 kg/m^2, ≥ 30 kg/m^2), Baseline-AP-Spiegel, Baseline-Bilirubin-Spiegel (> ULN, ≤ ULN), Einnahme von UDCA, Jahre seit PBC-Diagnose (≤ 7,5, > 7,5 Jahre), Region. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden Patienten in der OCA-Titration untersucht, die nach 6 Monaten: • bei 5 mg OCA blieben • von 5 mg auf 10 mg OCA titriert wurden Für die Responderanalysen wurden für die ITT-Population Subgruppen entsprechend den Stratifizierungsmerkmalen untersucht: 1. ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit 2. ALP ≤ 3 x ULN und AST ≤ 2 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit

Charakteris-tikum	Beschreibung
	3. ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA 4. ALP ≤ 3 x ULN und/oder AST ≤ 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA <u>Post hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</u> Für das Patientenkollektiv der OCA-Titrationsgruppe wurde einerseits die Kombination von OCA+UDCA gegenüber UDCA+Placebo und andererseits OCA als Monotherapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten untersucht.

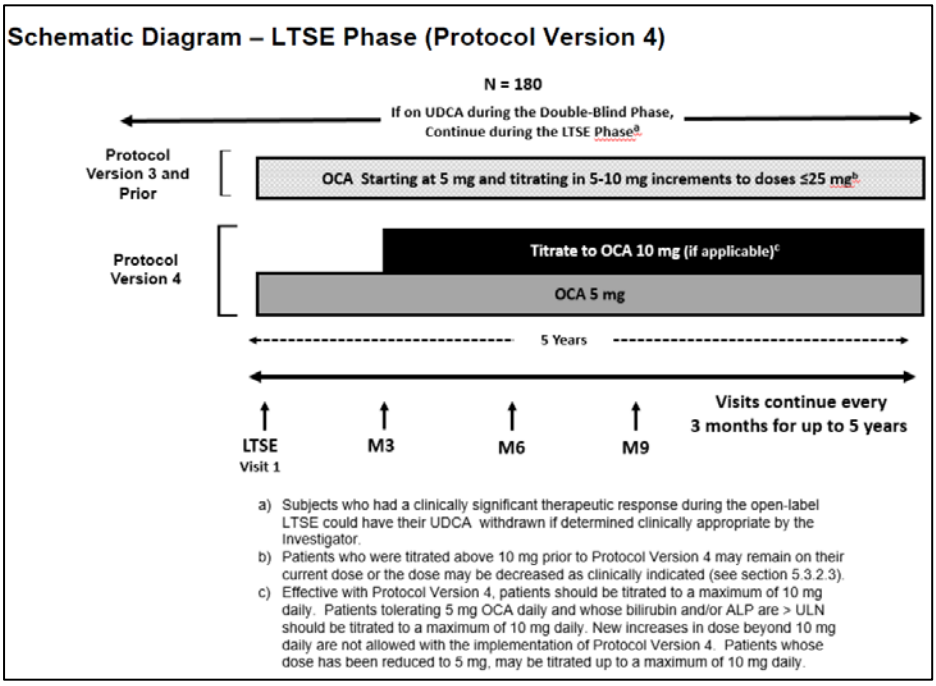
[1)] Die Erfassung der sekundären Endpunkte (krankheitsspezifische Symptome) mithilfe der Pruritus-VAS und dem 5-D-Pruritus-Fragebogen wurden aus der Wirksamkeitsanalyse entfernt und als Teil der Sicherheitsanalyse dargestellt (CSR-Änderungen von protokollspezifischen Analysen im SAP; Stand: 17.04.2015)

Abkürzungen: AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CA: Cholsäure; CDCA: Chenodesoxycholsäure; CSR: klinischer Studienbericht; DB: Doppelblind; EASL: European Association for the Study of the Liver; ELF: fortgeschrittene Leberfibrose; INR: International Normalized Ratio; k. A.: keine Angabe; LCA: Lithocholsäure; LLN: untere Normgrenze; MELD: Model of End Stage Liver Disease; OCA: Obeticholsäure; OGDC: Oxogluteratdehydrogenasekomplex; PDC: Pyruvatdehydrogenasekomplex; PK: Pharmakokinetik SAP: statistischer Analyseplan; UDCA: Ursodesoxycholsäure; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: obere Normgrenze; VAS: visuelle Analogskala.

Es handelt sich bei der 12-monatigen DB-Phase um eine dreiarmige Studie, wobei die Interventionsgruppe (OCA 10 mg) entsprechend der Fachinformation als nicht zulassungskonform zu bewerten ist. Entsprechend der Fachinformation ist OCA mit einer Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich zugelassen. Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen. Somit wird in der Nutzenbewertung auf die Darstellung der Charakteristik und der Ergebnisse dieser Interventionsgruppe verzichtet. Darüber hinaus wurde in den Studienunterlagen nicht a priori geplant zwischen Mono- und Kombinationstherapie in den jeweiligen Behandlungsgruppen differenziert. Diese wurden post hoc für Modul 4 des Herstellerdossiers durchgeführt und werden für die Nutzenbewertung unter dem Punkt Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 2.6.6) berichtet.

Tabelle 2: Charakterisierung der LTSE-Phase der POISE-Studie

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Die unverblindete und einarmige Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE-Phase) der POISE-Studie schloss sich unmittelbar an die 12-monatige DB-Phase an. Die LTSE-Phase dauert planmäßig bis zu fünf Jahre; sie war bei Einreichung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Die primären Ziele der LTSE-Phase waren die Bewertungen der Effektivität und der Sicherheit der Behandlung mit OCA sowie der Dauerhaftigkeit der Effekte aus den verblindeten Phase. Wenngleich die Daten der LTSE-Phase entsprechend der Zuordnung der Patienten zu den drei Behandlungsgruppen der 12 monatigen DB-Phase (OCA 10 mg, OCA-Titration, Placebogruppe) ausgewertet wurden (ITT-Ansatz), erhielten sie in der LTSE-Phase eine von der verblindeten Phase abweichende Behandlung (vgl. Tabelle 3). Analog zur 12-monatigen DB-Phase konnte auch hier eine Anfrage auf „Hoch-Titration“ durch die Prüfärzte über das IWRS gestellt werden, wenn eines der folgenden Kriterien bei der Monat-6-Bewertung erfüllten: • ALP ≥ 1,67 x ULN und/oder • Gesamt-Bilirubin > ULN oder • < 15 % ALP-Reduktion bei Monat 6 im Vergleich zu den mittleren Vorbehandlungswerten in der DB-Phase und

Charakteris-tikum	Beschreibung
	• Abtitrierung aufgrund klinischer Einschätzungen, insbesondere aufgrund von UE (z. B. Pruritus) in 5-mg-Schritten oder auch direkt zur neu angestrebten Dosis Gemäß Studienprotokoll Amendment 3 (Stand: 24.09.2012) erhielten alle Patienten mit Beginn der LTSE Phase 5 mg OCA, unabhängig von ihrer OCA-Dosierung während der 12-monatigen DB-Phase. Dabei war eine Auftitration bis 25 mg OCA möglich. Mit der Protokolländerung Amendment 4 (Stand: 25.08.2014) wurde die Möglichkeit der Auftitrierung auf 25 mg auf 10 mg täglich begrenzt (siehe nachfolgende Abbildung). Dies bezog sich insbesondere auf Patienten, die nach der Protokolländerung in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die vor Amendment 4 bereits mehr als 10 mg OCA erhielten, konnten entweder auf ihrer Dosierung verbleiben oder nach Entscheidung der Prüfärzte heruntertitriert werden.  Quelle: [15] <u>Hinweis:</u> Der Studienbericht liegt mit einem Datenschnitt vom 31.08.2014 vor. Die Protokolländerung (Amendment 4) begrenzte die obere Titrierungsgrenze auf 10 mg. Eine möglich Abtitrierung von 25 mg auf 10 mg wurde allerdings erst am 25.08.2014 geändert. Diese Änderung erfolgte allerdings erst 8 Monate nachdem der letzte Patient in die LTSE-Phase eingeschlossen wurde (letzter Patient beendete die 12-monatige DB-Phase im Dezember 2013). Die Erhebung der primären und sekundären Endpunkte erfolgte alle drei Monate. Die Auswertungen erfolgten deskriptiv und nicht-vergleichend.
Population	<u>Wesentliche Einschlusskriterien</u> Für den Einschluss in die LTSE-Phase kamen alle Patienten infrage, die die DB-Phase der POISE-Studie abgeschlossen hatten.
Intervention und Zahl der Patienten	**Therapie[1)]** / **WADD ≤ 10 mg OCA[2)]** / **alle Patienten der LTSE-Phase** 5 mg täglich, Auftitrierung auf 10 mg möglich[3,4)] / N=172 / N=193 [1)] Zum Datenschnitt am 31.08.2014 [2)] WADD berücksichtigt die Dosisanpassungen, Titration und Häufigkeit über den Beobachtungszeitraum (nähere Informationen siehe unten). [3)] Gemäß Studienprotokoll Amendment 4 (Stand: 25.08.2014). [4)] Gemäß Studienprotokoll Amendment 3 (Stand: 24.09.2012) war eine Auftitration auf bis zu 25 mg OCA täglich möglich. Diese Änderung erfolgte allerdings erst 8 Monate nachdem der

Charakteris-tikum	Beschreibung
	letzte Patient in die LTSE-Phase eingeschlossen wurde (letzter Patient beendete die 12-monatige DB-Phase im Dezember 2013). Aufgrund der Möglichkeit zur flexiblen Titrierung wurde die WADD für die Zeit der Teilnahme eines Patienten an der LTSE-Phase wie folgt berechnet: $$WADD = \frac{Tagesdosis\ von\ OCA * Anzahl\ der\ Tage\ mit\ OCA}{Anzahl\ der\ Tage\ mit\ OCA}$$ Für die LTSE-Phase fand keine Berechnung der erforderlichen Stichprobengröße statt. Von den 198 Patienten, die die RCT-Phase beendet hatten, wurden 193 (97,5 %) in die LTSE-Phase eingeschlossen. Bezogen auf die ITT-Population der DB-Phase (n=216) nahmen somit 89,0 % dieser Patienten an der Behandlung in der LTSE-Phase teil.
Ort und Zeitraum der Durch-führung	Studiendauer • Einschluss des ersten Patienten: März 2013 • Einschluss letzter Patient: Dezember 2013 • Die Entblinding aller Patienten der verblindeten Phase, die in die LTSE-Phase eingeschlossen werden sollten, erfolgte am 15.01.2014. Datenschnitt (Interimsanalyse): 31.08.2014 CSR: 21.04.2015 Ort der Durchführung analog zur verblindeten Phase
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	Primäres Zielkriterium Entspricht der DB-Phase. Sekundäre Zielkriterien Entsprechen der DB-Phase. Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht) Keine. Sicherheit Entspricht der DB-Phase.
Subgruppen-analysen	Für die LTSE-Phase liegen Subgruppenanalysen mit dem primären Endpunkt, den sekundären Endpunkten ALP-Ansprechrate und klinischen Laborparametern sowie ausgewählten UE vor. Subgruppenmerkmal hierfür ist die UDCA-Behandlung in der verblindeten Phase. Weitere Subgruppenauswertungen waren laut Protokoll mit denjenigen Merkmalen möglich, die in der verblindeten Phase bereits für solche Analysen verwendet worden waren. Die Ergebnisdarstellung der LTSE-Phase erfolgt nach jenen Gruppen, in die zu Beginn der verblindeten Phase randomisiert wurde, sowie nach der WADD. Post hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht) In Modul 4 des Herstellerdossiers liegt eine Auswertung für Patienten vor, die in der DB-Phase im Titrationsarm behandelt wurden. Unberücksichtigt bleiben der Behandlungsarm OCA 10 mg und der Placeboarm.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: interaktives Web-basiertes Dialog-system; OCA: Obeticholsäure; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; UDCA: Ursodesoxycholsäure; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: obere Normgrenze; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Die offene und unverblindete LTSE-Phase schloss sich unmittelbar an die 12-monatige DB-Phase an. Die Visite des Monats 12 in der DB-Phase wurde bei den in die LTSE-Phase eingeschlossenen Patienten als Tag 1 der LTSE-Phase gewertet. Gemäß dem Statistical Review der FDA (Stand: 29. Mai 2016) erfolgte die „offizielle“ Entblindung aller Patienten am 15. Januar 2014. Bei den vorgelegten LTSE-Daten des pU handelt es sich um einen Interimsbericht (Stand: 21. April 2015)

mit einem Datenschnitt vom 31. August 2014. Mit Amendment 4 (24. August 2014) des Studienprotokolls wurde die obere Titrierungsgrenze auf 10 mg begrenzt. Eine möglich Abtitrierung von 25 mg auf 10 mg wurde allerdings erst am 25. August 2014 geändert. Diese Änderung erfolgte allerdings erst 8 Monate nachdem der letzte Patient in die LTSE-Phase eingeschlossen wurde (letzter Patient beendete die 12-monatige DB-Phase im Dezember 2013). Demnach waren Patienten nach der 12-monatigen DB-Phase mindestens 8 Monate oder länger in der LTSE-Phase.

Um die Flexibilität der Behandlung/Dosierungen der Patienten mit Obeticholsäure in der LTSE-Phase darzustellen, wurde für die patientenindividuelle Zeit der Teilnahme an der LTSE-Phase die gewichtete durchschnittliche Dosierung (WADD) berechnet. Die Berechnung erfolge gemäß SAP mit folgender Formel:

$$WADD = \frac{Tagesdosis\ von\ OCA * Anzahl\ der\ Tage\ mit\ OCA}{Anzahl\ der\ Tage\ mit\ OCA}$$

Die durchschnittlichen Dosierungen sind dosierungsbezogen nach folgendem Schema gewichtet: ≤ 5 mg, > 5 mg bis ≤ 10 mg, ≤ 10 mg, > 10 mg, OCA-Gesamt (Kombination aller Dosisgruppen).

Da bis zu Amendment 4 in der LTSE-Phase eine Titrierung über 10 mg OCA täglich möglich war, werden diejenigen Patienten aus der Nutzenbewertung der LTSE-Phase ausgeschlossen, die durchschnittlich über 10 mg OCA täglich erhielten (WADD > 10 mg). Dabei handelt es sich um 21 Patienten der LTSE-Phase. Wenngleich es rein rechnerisch möglich ist, dass ein Patient nur für kurze Zeit über durchschnittlich 10 mg OCA täglich lag, wird auf diese vermutlich kleine Patientengruppe in der nachfolgenden Auswertung verzichtet. Als bewertungsrelevant eingeschlossen werden deshalb alle Patienten, deren WADD bis zu 10 mg OCA täglich beträgt.

Protokolländerungen in der POISE-Studie

Das Originalprotokoll (6. September 2011) liegt für die Nutzenbewertung in der aktuellen Version 4.0 (24. August 2014) vor, wobei sich dieses primär auf die LTSE-Phase der POISE-Studie bezieht. Die wichtigsten Änderungen waren:

<u>Amendment 2 (04. April 2012)</u>

- Ausschlusskriterium zur Pruritus-Vorgeschichte wurde durch Hinzufügen eines Zeitrahmens angepasst: Patienten mit schwerem Pruritus oder solche, die systemische Behandlung für Pruritus (z. B. mit Gallensäure-Komplexbildnern oder Rifampicin) innerhalb von 2 Monaten von Tag 0 benötigten.
- Ausschlusskriterium zur Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Herzrhythmusstörung wurde um den Zusatz ergänzt: „wahrscheinlich Auswirkungen auf das Überleben während der klinischen Prüfung“.
- Unter „weitere Gründe für Studien- oder Therapie-Abbruch“ wurde der Zeitraum für Behandlungsunterbrechungen von bisher > 14 Tage auf > 28 Tage erhöht, sodass nun ein Studienabbruch erst ab 28 Tagen empfohlen wurde.

<u>Amendment 3 (24. September 2012)</u>

- Das Ausschlusskriterium für den Ausschluss von Patienten mit Hepatitis B und Serokonversion (Hbs Ag und Hbe Ag negativ) wurde durch den Zusatz ergänzt: „können nach Rücksprache mit dem Medical Monitor in die Studie eingeschlossen werden“.
- Der fälschlicherweise in der vorangegangenen Änderung entfernte Laborwert C4 wurde der Liste der Gallensäure-Analyse wieder hinzugefügt.

Amendment 4 (24. August 2014)

- Die obere Titrierung wurde pro Patient auf 10 mg OCA täglich begrenzt. Patienten, die vor dieser Protokolländerung mehr als 10 mg OCA täglich erhalten hatten, konnten diese Dosierung weiterbehalten oder bei klinischer Indikation herabtitriert werden.

Hinweis: Die Protokolländerung Amendment 4 begrenzte die obere Titrierungsgrenze der LTSE-Phase auf 10 mg. Eine möglich Abtitrierung von 25 auf 10 mg wurde allerdings erst am 25. August 2014 geändert. Diese Änderung erfolgte allerdings erst 8 Monate nachdem der letzte Patient in die LTSE-Phase eingeschlossen wurde (letzter Patient beendete die 12-monatige DB-Phase im Dezember 2013). Demnach waren Patienten nach der 12-monatigen DB-Phase mindestens 8 Monate oder länger in der LTSE-Phase.

In Tabelle 3 sind die Interventionen der 12-monatigen DB-Phase und der LTSE-Phase dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der 12-monatigen DB-Phase und LTSE-Phase der POISE-Studie

12-monatige DB-Phase	
OCA-Titrationsgruppe	**Placebo**
Name des Wirkstoffs: OCA Dosis zu Studienbeginn: 5 mg Höhertitration: nach 6 Monaten auf 10 mg möglich[1)] Darreichungsform: oral Einnahmefrequenz: 1 x täglich Einnahmedauer: 12 Monate	Name des Wirkstoffs: Placebo Dosis zu Studienbeginn: k. A. Höhertitration nach 6 Monaten: nein Darreichungsform: oral Einnahmefrequenz: 1 x täglich Einnahmedauer: 12 Monate
Hinweis: • Es handelt sich bei der 12-monatigen DB-Phase um eine 3-armige Studie, wobei die Interventionsgruppe (OCA 10 mg) entsprechend der Fachinformation als nicht zulassungskonform zu bewerten ist und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. • Die Studie deckt zwei Therapieschemata ab: Zum einen die Kombination von OCA mit UDCA, zum anderen OCA als Monotherapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (Placebo). Bei Patienten, die noch mit UDCA behandelt werden konnten, wurde OCA+UDCA gegenüber UDCA+Placebo verglichen. Für Patienten, die für eine Therapie mit UDCA nicht oder nicht mehr zur Verfügung standen, wurde OCA als Monotherapie gegen Placebo als Platzhalter für ein beobachtendes Abwarten verglichen. • Alle Patienten sollten während der 12-monatigen DB-Phase ihre Dosis von UDCA fortsetzen.	
LTSE-Phase	
Mit Beginn der LTSE-Phase erhielten alle in die LTSE-Phase aufgenommenen Patienten 5 mg OCA täglich. • Patienten, die in der verblindeten Phase OCA und UDCA erhalten hatten, bekamen in der LTSE-Phase auch weiterhin diese Kombination. OCA wurde dabei mit 5 mg täglich gegeben. • Patienten, die in der verblindeten Phase OCA und UDCA erhalten hatten und die ein klinisch bedeutsames Ansprechen innerhalb der 12 Monate der verblindeten Phase aufwiesen, konnten in Abstimmung mit dem Untersucher UDCA vollständig absetzen. • Patienten, die in der verblindeten Phase OCA als Monotherapie erhalten hatten, erhielten die OCA-Monotherapie auch während der LTSE-Phase. Ab dem 4. Monat in der LTSE-Phase konnten Auf- und Abdosierungen bei jedem Patienten erfolgen. Gemäß CSR wurde dabei wie folgt verfahren: Gemäß Studienprotokoll Amendment 3 (24.09.2012): • Schrittweise Auftitrierung von 5 auf 10 auf 15 bis auf 25 mg täglich. Die Titrierungsgeschwindigkeit sollte bei nicht mehr als einem Titrationsschritt innerhalb von drei Monaten liegen. Die Titrierungsregeln der Aufdosierung entsprechen denen in der 12-monatige DB-Phase[1)] • Schrittweise Abtitrierungen waren nach Einschätzung des Untersuchers möglich. Hierfür gab es keine Regeln. Gemäß CSR war eine Abdosierung aufgrund von Pruritus und anderen UE wahrscheinlich	

("likely to occur"). Die Abdosierung konnte sowohl in 5-mg-Schritten als auch direkt auf die gewünschte Dosis erfolgen.

Ab Studienprotokoll Amendment 4 (Stand: 25.08.2014):

Eine Auftritrierung gemäß dem bislang geltenden Protokoll bis 25 mg täglich war nicht mehr möglich.

Hinweis: Der Studienbericht liegt mit einem Datenschnitt vom 31.08.2014 vor. Die Protokolländerung (Amendment 4), die eine möglich Abtitrierung von 25 mg auf 10 mg erlaubt, wurde allerdings erst am 25.08.2014 geändert.

Dosiskategorisierung entsprechend der WADD

Aufgrund der Möglichkeit zur flexiblen Titrierung wurde die WADD für die Zeit der Teilnahme eines Patienten an der LTSE-Phase wie folgt berechnet.

$$WADD = \frac{Tagesdosis\ von\ OCA * Anzahl\ der\ Tage\ mit\ OCA}{Anzahl\ der\ Tage\ mit\ OCA}$$

Die durchschnittlichen Dosierungen sind dosierungsbezogen nach folgendem Schema gruppiert: ≤ 5 mg, > 5 mg bis ≤ 10 mg, ≤ 10 mg, > 10 mg, OCA-Gesamt (Kombination aller Dosisgruppen).

Hinweis: Für die Ergebnisdarstellung wird die Gruppe WADD ≤ 10 mg herangezogen.

Begleitmedikation

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- 6 Monate vor Tag 0 und während der Studie:
  - Azathioprin, Colchicin, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Pentoxifyllin
  - Fenofibrat oder andere Fibrate
  - Budesonid und andere systemische Kortikosteroide
  - potenziell hepatotoxische Arzneimittel (einschließlich α-Methyldopa, Natrium-Valproinsäure, Isoniazid oder Nitrofurantoin)
- 12 Monate vor Tag 0 und während der Studie:
  - Antikörper oder Immuntherapie gegen Interleukine oder andere Zytokine oder Chemokine

Erlaubte Begleitmedikation

- Topische oder inhalative Kortikosteroide
- Pflanzliche oder botanische Präparate, die die Leber beeinflussen (z. B. Mariendistel), vorausgesetzt, dass die Dosis und das Behandlungsschema während der DB-Phase konstant gehalten werden.
- Patienten, die eine klinisch signifikante therapeutische Reaktion während der LTSE-Phase haben, können die UDCA-Behandlung beenden, falls dies von den Prüfärzten als klinisch angemessen bewertet wird. Patienten, die als OCA-Monotherapie-Patienten (d. h. nicht UDCA) eintreten, können die Behandlung mit UDCA zu keiner Zeit während der DB-Phase einleiten.
- Patienten, die Gallensäure-Komplexbildner (z. B. Cholesterin-Resorptions-Hemmer) oder Aluminiumhydroxid oder Smektiten mit Antazida einnehmen, sollten angewiesen werden, ihre Einnahme von Studienmedikamenten und UDCA so zu staffeln, dass mindestens 4 Stunden zwischen den Dosen der BAS und/oder diesen Antazida und der Studienmedikation (und UDCA) sichergestellt werden.
- Patienten, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, sollten diese weiterhin einnehmen. Änderungen in der Formulierung oder Dosierungsform während der Studie müssen in den Ursprungsdokumenten und im CRF dokumentiert werden.
- Die Einnahme von Begleitmedikamenten sollte vor Tag 0 stabil sein. Die Prüfärzte sollten sich bemühen, die Dosierungen der Begleitmedikation während der Studie auf einem gleichen Niveau zu halten, so lange dies als medizinisch angemessen gilt. Patienten mit Begleiterkrankungen, die medikamentös nicht gut zu kontrollieren sind, sollten nicht in die Studie aufgenommen werden.

[1)] Eine Anfrage nach „Hoch-Titration" konnten die Prüfärzte über das IWRS für Patienten stellen, die eines der folgenden Kriterien bei der Monat-6-Bewertung erfüllten:
- ALP ≥ 1,67 x ULN und/oder
- Gesamt-Bilirubin > ULN oder
- < 15 % ALP-Reduktion bei Monat 6 im Vergleich zu den mittleren Vorbehandlungswerten in der DB-Phase und
- Sofern unerwünschte Ereignisse, wie z. B. schwerer Pruritus, die Gabe einer höheren Dosis nicht beschränken.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; CRF: Prüfbogen (Case Report Form); CSR: klinischer Studienbericht; DB: Doppelblind; IWRS: interaktives Web-basiertes Dialogsystem; k. A.: keine Angabe; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; OCA: Obeticholsäure; UDCA: Ursodesoxycholsäure; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

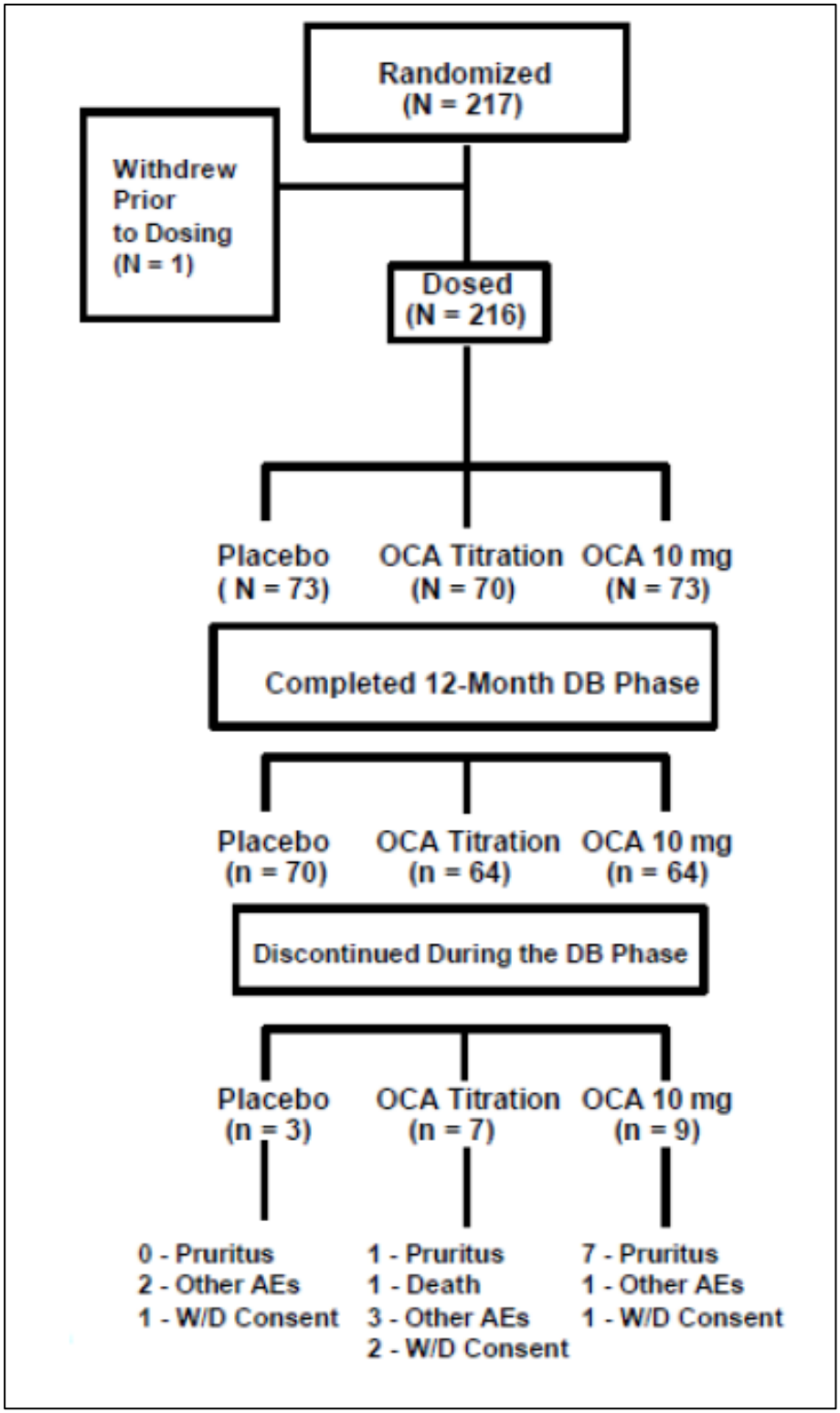


Abbildung 1: Flow-Chart der Patienten der 12-monatigen DB-Phase in der POISE-Studie

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patienten-relevant eingestuft	In der Nutzen-bewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	●	●
Kombinierter Endpunkt von Baseline bis Monat 12 aus[1, 2]: • Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und • ALP-Reduktion ≥ 15 %	Morbidität	●	○
Fibrose mittels ELF-Score		●	-
Fibrose mittels transienter Elastographie (Fibroscan)		●	-
Osteoporose mittels DEXA-Scan		●	-
Pruritus[3] • mittels 5-D-Fragebogen • mittels VAS		●	●
PBC-40-Fragebogen[4]	Lebensqualität	●	●
Unerwünschte Ereignisse (UE)[5]	Sicherheit	●	●
Schwere UE[5]			●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)[5]		●	●
UE, die zum Therapieabbruch führten[5]		●	●
UE vom besonderen Interesse[6]		●	●

● Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt
○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft

1) Es handelt sich hierbei um den primären Endpunkt der Studie. Dieser war a priori für die Interventionsgruppe OCA 10 mg im Vergleich zu Placebo als Responderanalyse geplant. Dargestellt wird der Endpunkt für die relevante Population OCA-Titration in der Nutzenbewertung.
2) Eine Darstellung der Einzelkomponenten ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN ist im Studienbericht nicht dargestellt.
3) Entgegen der Aufbereitung in Modul 4 des Herstellerdossiers wird Pruritus als UE nicht in der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.
4) Der pU stellt in Modul 4 des Herstellerdossiers den PBC-40-Fragebogen für einen Teil der Domänen (generelle Symptome, Jucken, Fatigue und kognitive Funktion) unter der Endpunktkategorie Morbidität dar, während die Domänen (soziale und emotionale Domäne) unter der Endpunktkategorie Lebensqualität berichtet werden. Diesem Vorgehen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt, da der Fragebogen in seiner Gesamtheit Aspekte der Lebensqualität adressiert. Folglich wird der PBC-40-Fragebogen hier unter der Endpunktkategorie Lebensqualität berichtet (siehe 2.5.3).
5) Die Sicherheitsendpunkte werden differenziert nach „UE mit Pruritus“ (UE gesamt) und für „UE-Pruritus“ dargestellt.
6) UE von besonderem Interesse sind: Pruritus-UE, leberbedingte UE, lipidbedingte UE und kardiovaskuläre UE.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; DEXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; ELF: fortgeschrittene Leberfibrose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: obere Normgrenze; VAS: Visuelle Analogskala.

Abweichend von der Einschätzung des pU wird der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt – definiert als dichotomer kombinierter Endpunkt aus Alkalische Phosphatase (ALP) < 1,67 x ULN bei gleichzeitiger Reduktion des ALP-Wertes um mindestens 15 % und einem Gesamt-Bilirubin ≤ ULN – als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft. Da es sich jedoch um das primäre Zielkriterium

der Studie handelt, wird dieser Endpunkt dennoch ergänzend dargestellt. Die entsprechende Operationalisierung ist Kapitel 2.5.3 zu entnehmen.

Der Einschätzung des pU, dass die Endpunkte Fibrose (dargestellt anhand des ELF-Scores und der transienten Elastographie (Fibroscan)) und Osteoporose (dargestellt mittels DEXA-Scan) patientenrelevante und bewertungsrelevante Endpunkte sind, konnte nicht gefolgt werden.

Fibrose mittels ELF-Scores und der transienten Elastographie (FibroScan®)

Der ELF-Score dient der Bewertung der Leberfibrose und setzt sich aus drei Biomarkern zusammen, anhand derer eine Bewertung möglich ist: Hyaluronsäure (HA), Aminoterminales Propeptid von Prokollagen des Typs III (PIIINP) und Gewebeinhibitor der Metalloproteinase 1 (TIMP-1). Die transiente Elastographie dient der Messung der Lebersteifigkeit und erlaubt eine Beurteilung der Festigkeit des Gewebes. Dieses Verfahren wurde gemäß Studienunterlagen nur an Studienzen-tren angewendet, die über die notwendigen Messapparate verfügen. Hierfür wurde das Studienpersonal für den Gebrauch und die Interpretation der Daten geschult.

Zusammengefasst erfolgte die Bewertung der Fibrose mittels serologischer Diagnostik und bildgebender Verfahren. Somit werden ausschließlich serologische und morphologische bildgebende Merkmale zur Messung der Leberelastizität erfasst. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten.

Osteoporose mittels DEXA-Scan

Der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA-)Scan ist eine nicht-invasive Methode und wurde zur Bestimmung der Osteoporose bei ausschließlich postmenopausalen Frauen in der Studie verwendet. In dieser Teilpopulation der POISE-Studie wurde der DEXA-Scan zur Messung der Dichte des Schenkelhalsknochens und der Lendenwirbelsäule verwendet. Die Bewertung der Endpunkte erfolgte mittels radiologischer Diagnostik. Somit werden ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale erfasst. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten.

2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der LTSE-Phase um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Nachfolgend wird ausschließlich das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie bewertet.

In der 12-monatigen randomisierten, kontrollierten DB-Phase wurden die Patienten zufällig und zentral randomisiert und im Verhältnis von 1:1:1 den Behandlungsarmen zugeordnet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (IWRS). Studienteilnehmer und Studienpersonal waren während der Studienphase verblindet. Eine Entblindung erfolgte erst nach Beendigung der 12 Monate. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die 12-monatige DB-Phase als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial der POISE-Studie der 12-monatigen DB-Phase auf Studienebene

POISE-Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Bericht-erstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studien-ebene
12-monatige DB-Phase[1)]	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

[1)] Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Vergleich zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe (N=143). In Modul 4 des Herstellerdossiers erfolgt eine Post-hoc-Subgruppenauswertung der OCA-Titrationsgruppe und der Kontrollgruppe differenziert nach Mono- und Kombinationstherapie.

Abkürzungen: DB: Doppelblind.

Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte für die 12-monatige DB-Phase wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der POISE-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben[1)]	ja	ja	nein	nein	niedrig
Morbidität					
Kombinierter Endpunkt von Baseline bis Monat 12[3)]: • Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und • ALP-Reduktion ≥ 15 %	ja	ja	nein	nein	niedrig
Pruritus[2)] • mittels 5-D-Fragebogen • mittels VAS	 ja ja	 ja ja	 nein nein	 nein nein	 niedrig niedrig
Lebensqualität					
PBC-40-Fragebogen	ja	ja	nein	nein	niedrig
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja	nein	nein	niedrig
Schwere UE	ja	ja	nein	nein	niedrig
Schwerwiegende UE (SUE)	ja	ja	nein	nein	niedrig

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja	nein	nein	niedrig
UE vom besonderen Interesse	ja	ja	nein	nein	niedrig

[1] Das Gesamtüberleben war gemäß Studienprotokoll kein geplanter Effektivitätsparameter. Gleichwohl wurden Todesfälle als Sicherheitsendpunkt (UE) erfasst.
[2] Gemäß SAP (Stand: 05.03.2014) wurden der 5-D-Fragebogen und die VAS nun auf Basis der Safety-Population analysiert. Geplant war dies vorher für die ITT-Population.
[3] Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für den kombinierten Endpunkt gilt ebenfalls für die Einzelkomponenten.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; ITT: Intention-to-Treat; ULN: obere Normgrenze; VAS: Visuelle Analogskala.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10. Die Operationalisierung der Endpunkte ist dabei in der 12-monatigen DB-Phase und der LTSE-Phase der POISE-Studie identisch, weshalb nachfolgend keine weitere Differenzierung zwischen den Studienphasen erfolgt.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	**Gesamtüberleben**
Operationalisierung	Operationalisierung Gemäß Studienprotokoll (Amendment 3) wurden Todesfälle als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) sowie Todesfälle aus hepatischer und nichthepatischer Ursache als Sicherheitsendpunkt erfasst. Im SAP und Studienbericht wird die Erfassung von Todesfällen als unerwünschtes Ereignis (UE) als Teilmenge von den UEs erfasst. Gemäß Modul 4 des Herstellerdossiers ist das Gesamtüberleben definiert als Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Studienende.
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung zum Gesamtüberleben ist den Studienunterlagen und Modul 4 des Herstellerdossiers zu entnehmen. Entgegen der Operationalisierung vom Gesamtüberleben in Modul 4 wird in den Studienunterlagen von der Erfassung von Todesfällen als UE oder SUE berichtet. Hier fehlen Angaben zur statistischen Analyse von Todesfällen, die ausschließlich in Modul 4 berichtet werden. Unklar ist weiterhin, wie mit Zensierungen umgegangen wurde. Zudem finden sich in den vorgelegten Dokumenten keine Angaben zu möglichen Subgruppen- und/oder Sensitivitätsanalysen, insbesondere im Hinblick auf den Titrationsarm.

Mortalität	
	Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	**Kombinierter Endpunkt von Baseline bis Monat 12 aus: Anteil von Patienten mit ALP <1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN sowie ALP-Reduktion ≥ 15 % (primärer Endpunkt)**
Operationalisierung	Operationalisierung Gemäß Studienunterlagen ist der primäre kombinierte Endpunkt als Responderanalyse geplant und definiert als Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN sowie einer ALP-Reduktion ≥ 15 % von Baseline zu Monat 12. Laut SAP und Sudienbericht war die Responderanalyse für den kombinierten Endpunkt a priori für die OCA-10-mg-Gruppe geplant und sollte im Fall eines nachweisbaren statistischen Unterschiedes für die OCA-Titrationsgruppe ebenfalls getestet werden. Fehlende Werte zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten werden als Nicht-Responder betrachtet. Für den primären Endpunkt werden gemäß SAP die bereits in Tabelle 1 genannten Subgruppen analysiert. *Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes:* Die Einzelkomponente „ALP-Reduktion von ≥15 %“ des primären kombinierten Endpunktes wurde a priori als sekundäres Zielkriterium definiert. Die genaue Bezeichnung in den Studienunterlagen war: Anteil von Patienten mit ALP-Reduktion von ≥ 10 %, ≥ 15 %, ≥ 20 % und ≥ 40 % im Vergleich zu Baseline. Die Erhebung erfolgt zu Woche 2, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12. Zu den Einzelkomponenten ALP ≤ 1,67 x ULN und Bilirubin ≤ ULN liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor. Diese liegen ausschließlich als biochemische Ansprechkriterien (Mayo II) in Kombination vor.
Bewertung	Operationalisierung Beim primären Endpunkt der Studie handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus verschiedenen Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzt. Insgesamt ist die Operationalisierung nicht abschließend nachvollziehbar beschrieben. In der Literatur werden eine Vielzahl an biochemischen Ansprechkriterien definiert:

Morbidität

Name der Studie	Endpunkt Kriterium	Zeitpunkt für den Endpunkt	Validierungs-Endpunkt	Patientenzahl N Etablierungs-Kohorte (Nicht-Ansprechen n;n%)
Barcelona*	>40% Reduktion oder Normalisierung der AP	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation über im Mittel 6,8 Jahre	N=192 (75; 39%)
Mayo I	AP < 2x ULN (und/oder: Mayo Risiko Score < 4,5)	6 Monate	Kurzzeit-Response nach 2 Jahren; (Langzeit für Mayo Risiko Score: Tod und Lebertransplantation)	N=180 (4/36, 11%)
Mayo II *	AP ≤ 1,67x ULN und Bilirubin ≤ 1mg/dL	1 Jahr	Verschiedene hepatische Komplikationen wie Varizen, Aszites und Enzephalopathie nach 36 Monaten	N=73 (nicht berichtet)
Paris I *	AP ≤ 3x ULN und AST≤ 2x ULN und Bilirubin gesamt≤ 1mg/dL	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation über im Mittel 6,1 Jahre	N=292 (113; 38%)
Paris II *	AP ≤ 1,5x ULN und AST ≤ 1,5x und Bilirubin gesamt ≤ 1mg/dL	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation oder Komplikationen der Zirrhose (Aszites, Varizenblutung, Enzephalopathie, HCC) oder histologisch gesicherte Zirrhoseentwicklung über im Mittel 7,1 Jahre	N=292 (86/165; 52%)
Rotterdam *	Normales Bilirubin (≤ULN) und normales Albumin wenn ein oder beide Parameter abnormal waren; Normalisierung von Bilirubin oder Albumin wenn beide Parameter abnormal waren	1 Jahr	Tod oder Lebertransplantation über im Mittel 9,7 Jahre	N=375 (75/311; 24%)
Toronto I bzw. II *	I: AP ≤ 1,67 ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dL II: AP ≤ 1,76 ULN	2 Jahre	Histologische Progression über im Mittel 9,4 Jahre I: ≥1 Stufe Progression II: ≥2 Stufen Progression	N=69 (25/64; 39%)

Quelle: [9]

Der a priori definierte kombinierte Endpunkt aus den o. g. drei Komponenten lässt sich anhand der vom pU aufgelisteten Referenzen nicht ableiten. Ausschließlich die Ansprechkriterien nach Mayo II entsprechen zum Teil der Endpunktdefinition. Allerdings wurde durch den pU das Kriterium „ALP-Reduktion von ≥ 15 %“ hinzugefügt. Der pU begründet dies in seinen Studienunterlagen wie folgt: „In addition to the ALP and bilirubin criteria, a minimum ALP reduction is also being included to ensure that only patients with a minimal clinical effect are judged to have a successful response. Thus a patient with a pretreatment ALP value of 2.5x ULN will need to have an ALP < 1,67 x ULN (33 % reduction) to be considered a treatment success; while a patient with a pretreatment ALP value of 1.75x ULN will need to attain an ALP value of < 1.49x ULN to be considered a treatment success”.

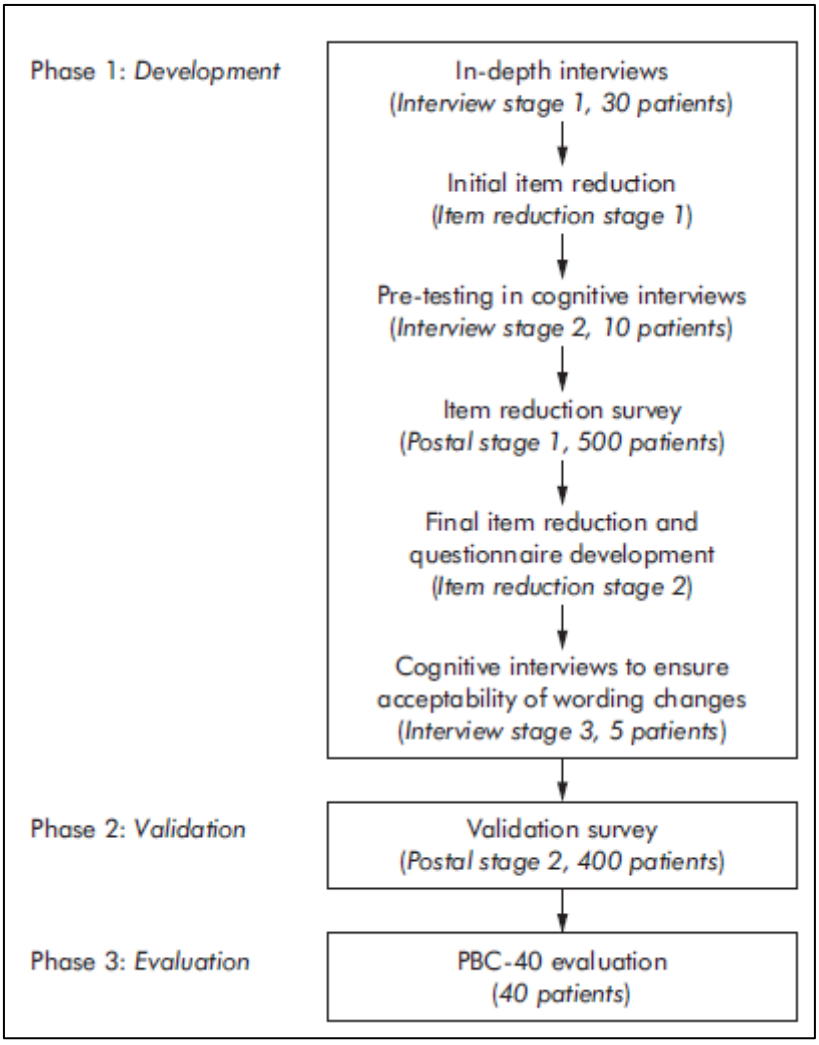
Morbidität	
	Die Einzelkomponenten ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN sind in Modul 4 des Herstellerdossiers und in den Studienunterlagen nicht klar definiert. Somit sind die Einzelkomponenten nicht nachvollziehbar definiert und operationalisiert. <u>Validität</u> Die Endpunkte der Kategorie Morbidität (ALP, Bilirubin) werden biochemisch über Labormessungen bestimmt. Der pU führt in Modul 4 aus, dass die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Lebertransplantation in klinischen Studien bei PBC nur schwer zu erheben sind, weshalb ALP und Bilirubin als biochemische Kenngrößen für die Morbidität herangezogen werden. Der pU argumentiert, dass beide Kenngrößen in großen PBC-Registern validiert wurden („UK-PBC“ sowie „GLOBE“). Die vom pU angeführten Quellen [1,8,18,20,22] zeigen keine ausreichende Validierung des Surrogatendpunktes, sodass dieser Argumentation nicht gefolgt werden kann. • Lammers et al. [20]: Metaanalyse von individuellen Patientendaten (N=4.845) aus Kohortenstudien aus 15 Zentren zur Bestimmung der Assoziation von ALP und Bilirubin mit Lebertransplantation und Tod. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (85 %) wurden mit UDCA therapiert, während 15 % der Patienten keine UDCA-Behandlung erhielten. Die Evidenz ist zu dünn, um von einem etablierten Surrogatendpunkt zu sprechen, da keine metaanalytischen Ergebnisse aus RCTs vorliegen, um die Effekte sowohl auf das Surrogat als auch auf die Endpunkte zu untersuchen. • Momah et al. 2011 [22]: Fehlender Vergleich zu Placebo oder einem aktiven Komparator. Darstellung unterschiedlicher Dosierungen von UDCA. Nicht geeignet zur Darstellung der Validität des Surrogatendpunkts. • Carbone et al. 2015 [1]: Herleitung eines Prädiktionsscores, der nicht unbedingt die Validität von Laborparametern als Surrogatendpunkte „beweisen“ muss. Es muss kein kausaler Zusammenhang bestehen. Korrelation reicht zur Herleitung eines Prädiktionsscores aus. Zudem ist der Endpunkt, für den der Prädiktionsscore ausgerichtet ist, recht heterogen (Ösophagusvarizen, Laborwerte, Tod). Es kann nicht genau gesagt werden, für welchen Teil des kombinierten Endpunkts welche Laborwerte prädiktive Aussagen zulassen. Nicht geeignet zur Darstellung der Validität des Surrogatendpunkts. • Hansen et al. 2015 [8]: Hierzu liegt keine formale Validierungsstudie vor; ausschließlich eine Präsentation. • Kumagi et al. 2010 [18]: Patientenrelevanter Endpunkt = Leberfibrose, welche durch histologische Progression festgestellt wird. Evidenz zu dünn, um von einem etablierten Surrogatendpunkt zu sprechen, da keine metaanalytischen Ergebnisse vorliegen. Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass der Nachweis zwischen Surrogat und klinischem Endpunkt alleine zur Surrogatvalidierung nicht ausreicht. Zur Validierung eines Surrogats werden umfangreiche Daten benötigt, vorzugsweise eine Metaanalyse mit individuellen Patientendaten von mehreren RCTs mit ausreichender Ergebnissicherheit. In diesen Studien müssen sowohl das Surrogat als auch der klinische Endpunkt erhoben worden sein. Die hier vom pU eingereichten Daten stammen aus Registern, eine Randomisierung erfolgte nicht. Zudem bleiben Veränderungen im Dosisschema unberücksichtigt. Der pU kann nicht überzeugend darlegen, dass die drei Einzelkomponenten (ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %) valide Surrogatparameter sowohl auf Individualebene als auch in Kombination für einen kombinierten Endpunkt sind. <u>Patientenrelevanz</u> Sowohl der kombinierte Endpunkt der Kategorie Morbidität als auch die zur Verfügung stehenden Einzelkomponenten werden nicht als patientenrelevant angesehen.

Morbidität	
Endpunkt	**5-D-Pruritus-Fragebogen**
Operationalisierung	Operationalisierung Gemäß Studienunterlagen wird das Symptom Pruritus anhand des 5-D-Fragebogens erfasst. Dieser besteht aus 5 Domänen: Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung. Die Items Dauer, Grad und Richtung bestehen aus jeweils einem Item, während die Domäne Behinderung aus vier Items besteht. Alle Items der vier ersten Domänen werden anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala gemessen. Die Domäne Verteilung umfasst 16 potenzielle Stellen, die von Juckreiz betroffen sein können (s. Abbildung 2 im Anhang). Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Wert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin. Der Fragebogen wird zu Woche 2, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben. Die Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen werden für jede Domäne deskriptiv als Score zusammengefasst und als Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA-Modell dargestellt. Gemäß SAP wurden folgende Regeln verwendet, um den Domänen-Score zu berechnen: • Domänen Dauer, Grad, Richtung: beinhalten jeweils ein Item • Domäne Behinderung: umfasst 4 Items, die die Auswirkungen von Juckreiz auf die täglichen Aktivitäten beurteilen (Schlaf, Freizeit / soziale Aktivitäten, Hausarbeit / Besorgungen und Arbeit / Schule). Die Domäne wird nur dann berechnet, wenn mindestens drei tägliche Aktivitäten dokumentiert wurden. Andernfalls wird die Domäne als missing bewertet. • Domäne Verteilung: Für die Verteilungsdomäne wird nur der Abschnitt “Mark whether itching has been present in the following parts of your body over the last 2 weeks” genutzt. Insgesamt können 16 verschiedene Verteilungen markiert werden. Fehlende Häkchen werden als abwesend gezählt. Die Anzahl der betroffenen Körperteile (Summe 0 bis 16) wird in 5 Kategorien geclustert: Summe von 0 bis 2 = Punktzahl von 1, Summe von 3 bis 5 = Punktzahl von 2, Summe von 6 bis 10 = Punktzahl von 3, Summe von 11 bis 13 = Punktzahl von 4, Summe von 14 bis 16 = Punktzahl von 5. • Die Gesamt-5-D-Punktzahl ergibt sich aus der Zusammenfassung der Domänen-Scores und liegt zwischen 5 (kein Pruritus) und 25 (schwerster Pruritus). Die Gesamtpunktzahl wird nicht berechnet, wenn einer der Domänen-Scores fehlt. • Wenn mehrere Antworten für jedes Element gegeben werden, dann wird die schwerste Antwort verwendet.
Bewertung	Operationalisierung Insgesamt ist die Operationalisierung nachvollziehbar. Gemäß Studienbericht erfolgte die Erhebung des Fragebogens als Sicherheitsendpunkt, wurde im Dossier jedoch als Morbiditätsendpunkt dargestellt. Validität Der pU argumentiert, dass Pruritus für PBC-Patienten ein relevantes Symptom darstellt und daher als patientenrelevant anzusehen sei. Dieser Einschätzung kann gefolgt werden. Gemäß Elman et al. 2010 [3] wurde der 5-D-Fragebogen auf Basis der Neuropathie-Skala (Cornblatt) und den klinischen Erfahrungen durch die Autoren und Experten entwickelt und validiert. Die Befragung wurde zu Beginn und nach einer 6-wöchigen Beobachtungszeit durchgeführt. Zusätzlich wurde der Fragebogen nach 2–3 Tagen nach Studieneinschluss von unbehandelten Patienten ausgefüllt, um die Test-Retest-Reliabiliät zu bewerten. Der Fragebogen wurde an 234 Personen mit chronischem Pruritus aufgrund von chronischen Lebererkrankungen (N=63), Nierenerkrankungen (N=36), dermatologischen

Morbidität	
	Störungen (N=56), HIV-Infizierung / AIDS (N=28) sowie bei Patienten mit Verbrennungsverletzungen (N=51) durchgeführt. Der Fragebogen korrelierte mit einer separaten VAS: r = 0,727 zu Baseline (p<0,0001), r = 0,868 nach der 3-tägigen Wiederholung (p<0,0001) und r = 0,892 nach der 6-wöchigen Erhebung (p<0,0001). Es gab keine Veränderung der mittleren Punktzahl zwischen Tag 1 und Tag 3 bei unbehandelten Patienten (Intraclass-Korrelationskoeffizient = 0,96; p<0,0001). Der Fragebogen zeigte signifikante Veränderungen im Pruritus über die 6-wöchige Nachbeobachtungsperiode (p<0,0001). Schwellenwert/MID Daten zur klinischen Relevanz einer Veränderung liegen nicht vor. Patientenrelevanz Die Erfassung des Symptoms Pruritus wird insgesamt als patientenrelevant eingestuft. Es liegen jedoch keine Studien hinsichtlich eines klinisch relevanten Unterschiedes (MID) für PBC-Patienten vor. Zudem umfasst die Validierungsstudie von Elman et al. [3] ein heterogenes Patientenkollektiv, weshalb die Übertragbarkeit auf das vorliegende Anwendungsgebiet PBC nicht abschließend beurteilt werden kann.
Endpunkt	**Pruritus-VAS**
Operationalisierung	Operationalisierung Gemäß den Studienunterlagen wurde die VAS zur Bewertung der Ausprägung des Pruritus genutzt. Die Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen werden für jede Domäne deskriptiv als Score zusammengefasst und als Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA-Modell dargestellt. Der VAS wird zu Woche 2, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erhoben.
Bewertung	Operationalisierung Die Relevanz ist nachvollziehbar beschrieben. Die Operationalisierung ist unvollständig. So fehlen in den Studienunterlagen Angaben zur Range der Skala. Dies zeigte sich erst in den Ergebnissen zur VAS im Studienbericht. Hier wurde eine Spanne von 0–100 definiert (0: kein Juckreiz bis 100: starker Juckreiz). Darüber hinaus fehlen Angaben über den Umgang mit fehlenden Werten oder bei Mehrfachantworten. Validität Die VAS ist ein semiquantitatives Verfahren für die subjektive Messung einer Empfindungsstärke (z. B. Schmerz oder Juckreiz). Patientenrelevanz Die Erfassung des Symptoms Pruritus wird insgesamt als patientenrelevant eingestuft.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<table>
<tr><th colspan="2">Lebensqualität</th></tr>
<tr><th>Endpunkt</th><th>PBC-40-Fragebogen</th></tr>
<tr><td>Operationalisierung</td><td>
<u>Operationalisierung</u>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens PBC-40 bewertet [17]. Dieser wird von den Studienteilnehmern selbstständig ausgefüllt (Dauer: etwa 10–20 Minuten). Der Fragebogen besteht aus 40 Items in sechs Subdomänen und bezieht sich in seinen Fragen auf die letzten Wochen (siehe Abbildung 3 im Anhang):
<table>
<tr><th>Subdomäne</th><th>Fragen…</th></tr>
<tr><td>Generelle Symptome</td><td>1 bis 7</td></tr>
<tr><td>Jucken</td><td>8 bis 10</td></tr>
<tr><td>Fatique/Müdigkeit</td><td>11 bis 21</td></tr>
<tr><td>Kognitive Funktionen</td><td>22 bis 27</td></tr>
<tr><td>Soziale Domäne</td><td>29, 31, 34 bis 40</td></tr>
<tr><td>Emotionale Domäne</td><td>28, 30, 33</td></tr>
</table>
Den Antworten zu den Fragen werden sogenannte Score-Punkte zugeordnet (1 = überhaupt nicht, 2 = selten, 3 = manchmal, 4 = häufig, 5 = immer).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde jeweils bei Einschluss (an Tag 0), nach 2 Wochen sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten vor Verabreichung der Studienmedikation evaluiert.
Wenn ein Patient 50 % oder mehr der Fragen pro Domäne nicht beantwortet hat, wird der Domänen-Score nicht berechnet. Wenn weniger als 50 % der Fragen pro Domäne nicht beantwortet werden, werden fehlende Werte durch den Mittelwert der verfügbaren Fragebögen für diese Domäne berechnet.
Die Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen werden für jede Domäne deskriptiv als Score zusammengefasst und als Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA-Modell dargestellt.
</td></tr>
<tr><td>Bewertung</td><td>
<u>Operationalisierung</u>
Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Allerdings hat sich der pU in Modul 4 des Dossiers dafür entschieden, die vier Domänen „Generelle Symptome“, „Jucken“, „Fatigue/Müdigkeit“ und „Kognitive Funktionen“ unter der Endpunktkategorie Morbidität darzustellen und die „Soziale“ sowie die „Emotionale“ Domäne unter der Endpunktkategorie Lebensqualität. Eine Rationale für dieses Vorgehen fehlt. Da der PBC-40 in seiner Gesamtheit Aspekte der Lebensqualität adressiert, wird dieser entsprechend der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet.
<u>Validität</u>
Der pU führt in Modul 4 des Herstellerdossiers aus, dass der PBC-40 ein etablierter Fragebogen im Anwendungsgebiet PBC und stellt damit einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Entwicklung des PBC-40 ist von Jacoby et al [17] beschrieben. Ein Pool von potenziellen Fragen wurde aus Interviews mit 30 PBC-Patienten ausgewählt. Diese Fragen wurden systematisch reduziert, vorgetestet und anhand anderer HRQOL-Fragebögen in nationalen Erhebungen mit insgesamt 900 PBC-Patienten validiert. Anschließend wurde der PBC-40 mit seinen sechs Domänen in einer Kohorte an 40 PBC-Patienten erhoben und ausgewertet. Soziodemographische Merkmale der Patienten wurden nicht genannt. Die Auswahl der 40 Fragen (Items) für den ersten Pretest des Instruments ist nicht transparent beschrieben. Die Skalierung (fünf Ausprägungen auf einer Likert-Skala) wurden nicht begründet.
</td></tr>
</table>

Lebensqualität	
	 Quelle: [17] Die interne Konsistenz (Cronbachs Alpha) für die 6 Skalen liegt skalenbezogen zwischen 0,72 und 0,95 (mit Müdigkeit, kognitive Funktionen und Juckreiz über 0,9). In der Domäne „Soziales“ lag die Korrelation für die Frage "I tend to keep the fact that I have PBC to myself' bei nur 0,19. In der Domäne „Emotionales“ lag die Korrelation für die Frage „I felt unwell when I drank alcohol'' bei nur 0,22. Die Test-Retest-Reliabilität (Intraclass-Korrelationskoeffizient) liegt skalenbezogen zwischen 0,83 und 0,96 und altersgruppenbezogen für die Gesamtskala bei 0,90 und 0,92. Die Validität des PBC-40 wurde durch eine hohe Korrelation mit relevanten Domänen im SF-36 und ESI-55 nachgewiesen. Die Präzision des PBC-40 wurde durch die geringe Boden- und Deckeneffekte bewiesen. Die Responsiveness wurde im Rahmen der Validierungsstudie nicht untersucht, sodass nachfolgend keine Einschätzung hierzu erfolgen kann. <u>Schwellenwert/MID</u> Daten zur klinischen Relevanz einer Veränderung liegen nicht vor. <u>Patientenrelevanz</u> Die Erfassung der Lebensqualität wird als patientenrelevant eingestuft. Es liegen jedoch keine Studien hinsichtlich eines klinisch relevanten Unterschiedes (MID) für PBC-

Lebensqualität	
	Patienten vor, sodass die klinische Relevanz einer Veränderung im Fragebogen PBC-40 unklar bleibt. Zudem existiert bisher kein Gesamtscore für alle sechs Domänen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	**Unerwünschte Ereignisse**
Operationalisierung	Operationalisierung Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll Amendment 3 (Stand: 24.09.2012) ist ein UE definiert als ein neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes UE nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Gemäß SAP beschränken sich UE auf „treatment emergent adverse events“. Die Klassifizierung erfolgte nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß MedDRA (Version 15.0). UE werden für alle Behandlungsgruppen dargestellt: • alle UE • behandlungsbedingte UE (“Definite,” “Probable,” or “Possible) oder (“Unlikely” or “Not Related.”). • alle schwerwiegenden UE (SUE) • UE nach maximalem Schweregrad (bei Auftreten mehrerer UE bei einem Patienten wird nur das UE mit dem höchsten Schweregrad erfasst; UE mit fehlender Angabe zum Schweregrad werden als schwer erfasst) o mild: keine Einschränkung im Alltag, leichte Beschwerden o moderat: einige Einschränkungen im Alltag, lästige Beschwerden o schwer: starke Einschränkungen im Alltag, unerträgliche Beschwerden oder Schmerzen • zu Behandlungsabbruch oder Studienaustritt des Patienten führende UE • zum Tod führende UE UE von besonderem Interesse Gemäß Studienbericht werden die nachfolgenden UE von besonderem Interesse genannt: Pruritus-UE, leberbedingte UE, lipidbedingte UE und kardiovaskuläre UE. Dabei wurde ausschließlich Pruritus im SAP präspezifiziert. *UE von besonderem Interesse: Pruritus* Bei Pruritus handelt es sich um ein UE von besonderem Interesse, da dieses gemäß CSR ein häufiges Symptom von PBC darstellt und in den Phase-II-Studien häufig als UE berichtet wurde. Gemäß SAP wird unter einem UE-Pruritus jeder Preferred Term zusammengefasst, der „Prur“ umfasst. Diese Zusammenfassung wird separat anhand des MedDRA (Version 15.0) kodiert und als Teilmenge von allen UE dargestellt. Darüber hinaus werden die UE-Pruritus für die Zeitintervalle „Tag 0 bis Monat 6“ und „Monat 6 bis Monat 12“ basierend auf dem Beginn eines Pruritus-Ereignisses erfasst. Dargestellt wird die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Pruritus-Ereignisses differenziert nach a) jegliches UE-Pruritus, b) moderate bis schwere UE-Pruritus und c) schwere UE-Pruritus. Dabei werden die Anzahl der Patienten ohne Pruritus zensiert und eine Kaplan-Meier-Schätzung mittels Log-Rank-Test für den Vergleich OCA vs. Placebo durchgeführt. Darüber hinaus werden für die o. g. Zeitintervalle folgende UE betrachtet:

Sicherheit	
	• Milde, moderate oder schwere UE-Pruritus zu Baseline • Verschlechterung der Schwere, wenn Patienten zu Baseline Pruritus hatten Die Schwere des Pruritus zu Baseline wurde anhand der VAS festgestellt. Die Schwere des Pruritus zu Baseline wurde anhand der VAS festgestellt. Eine Verschlechterung der Pruritus für Patienten, deren Pruritus-Schweregrad bereits zu Baseline schwer war wird dann gezählt, wenn das UE-Puritus als „schwerer“ dokumentiert wird. UE-Pruritus werden für folgende Subgruppen zusammengefasst: • Patienten in der OCA-Titrationsgruppe, die Monat 6 beendet haben • Patienten, die von 5 auf 10 mg hochtitriert wurden • Patienten, die bei 5 mg geblieben sind Pruritus-Ereignisse die vor Monat 6 begonnen haben und nach Monat 6 anhalten, gehen in die Berechnung von Monat 6 bis Monat 12 mit ein.
Bewertung	Operationalisierung Die Relevanz und Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Entgegen der in Modul 4 des Herstellerdossiers aufgeführten Ergebnisse werden die nachfolgend gelisteten UE-Pruritus nicht der Endpunktkategorie Morbidität, sondern als Sicherheitsendpunkte dargestellt. • UE-Pruritus • Schwere UE-Pruritus • Schwerwiegende UE-Pruritus • UE-Pruritus, die zum Therapieabbruch führten • Zeit bis zum erste Auftreten eines Pruritus-Ereignisses im Beobachtungszeitraum UE von besonderem Interesse Gemäß Studienbericht werden die nachfolgenden UE von besonderem Interesse genannt: Pruritus-UE, leberbedingte UE, lipidbedingte UE und kardiovaskuläre UE. In SAP und Studienprotokoll finden sich unterdessen nur Angaben bezüglich dem UE-Pruritus. Allein die Pruritus-UE waren im SAP präspezifiziert. Die anderen drei Sicherheitsparameter wurden erst im Studienbericht genannt und mit Ergebnissen aus Phase-II-Studien begründet. Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Endpunkt	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
Operationalisierung	Operationalisierung Ein UE galt als schwerwiegend, sofern es als fatal oder lebensbedrohlich einzustufen war, eine Hospitalisierung oder eine bereits bestehende und nun verlängerte Hospitalisierung nach sich zog, zu einer Erwerbsunfähigkeit oder zu einer Behinderung führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte, patientengefährdend war oder einen medizinischen und/oder chirurgischen Eingriff erforderte.
Bewertung	Operationalisierung Die Relevanz und Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die geplanten statistischen Methoden zur Auswertung der POISE-Studie beschrieben. Die vorliegende Version des SAP 1.0 wurde am 5. März 2014 nach Beendigung der doppelblinden 12-monatigen Studienphase verfasst. Der Einschluss in die Studie vom ersten Patienten bis zur letzten Nachbeobachtung des letzten Patienten lag zwischen März 2012 und Dezember 2013. Vor diesem Hintergrund muss konstatiert werden, dass der SAP 1.0 anscheinend post hoc verfasst wurde und damit unklar bleibt, ob die Studie die zu untersuchenden Fragestellungen adäquat beantworten kann. Dennoch wurden gemäß Protokoll (Amendment 3 vom 24. September 2012) die statistischen Analysen beschrieben und im SAP (Stand: 5. März 2014) zum Teil modifiziert. Die nachfolgenden Beschreibungen basieren auf dem aktuellen SAP 1.0.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung der POISE-Studie (12-monatige DB-Phase) basiert auf dem primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkt: Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN sowie ALP-Reduktion ≥ 15 % und legte folgende Annahmen zugrunde:

- Power: 90 %
- Signifikanzniveau (α-Fehler): 5 %
- 1:1:1-Randomisierung
- Ansprechen im Sinne des primären Endpunkts in der Placebogruppe: 9 %
- Ansprechen im Sinne des primären Endpunkts in der OCA-10-mg-Gruppe: 40 %

Die geplante Stichprobengröße betrug etwa 180 Patienten (60 Patienten in jeder der drei Gruppen). Die Planung der Fallzahl basierte auf den Ergebnissen der Phase-II-Studien. Dort zeigten 9 % der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, und 40 % der Patienten, die mit 10 mg OCA behandelt wurden, ein Ansprechen im Sinne des primären Endpunkts. Der Stichprobenumfang wurde dann mit etwas konservativeren Annahmen berechnet: Unter der Annahme von 14 % (Placebo) und 40 % (10 mg OCA) ansprechenden Patienten wurde basierend auf einem zweiseitigen Binomialtest auf gleiche Anteile bei einem Signifikanzniveau von 5 % errechnet, dass 60 Patienten pro Gruppe 90 % Power zur Detektion eines Unterschiedes zwischen den Gruppen gewährleisten würden.

Wegen eines Screening-Zeitfensters von bis zu 8 Wochen hatten einige Probanden bereits erfolgreich die Screening-Prozedur durchlaufen, alle Einschlusskriterien erfüllt und waren für die Randomisierung vorgesehen, obwohl die geplante Fallzahl von 180 Probanden bereits erreicht war. Diese Probanden wurden nach Absprache mit dem Sponsor randomisiert. Insgesamt wurden 217 Patienten randomisiert.

Statistische Modelle und Tests:

Die POISE-Studie ist eine Überlegenheitsstudie, in der die langfristige Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von OCA im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit PBC untersucht wird. Für den Vergleich von OCA gegenüber Placebo wurden erwachsene Patienten mit PBC berücksichtigt, die entweder:

- noch mit UDCA behandelt werden konnten (mindestens 12 Monate mit einer stabilen Dosis für ≥ 3 Monate) oder
- die für eine Therapie mit UDCA nicht oder nicht mehr zur Verfügung standen (für ≥ 3 Monate vor Tag 0).

Die Randomisierung erfolgte verblindet in einem Verhältnis 1:1:1, und zwar:

- OCA 10 mg oder
- OCA-Titration oder
- Placebogruppe (Placebo als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA).

Sofern nicht anders vermerkt, werden alle statistischen Tests zweiseitig sein und mit dem 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt.

Gemäß SAP wurden die ALP-Responderanalysen, krankheitsprognostische Risiko-Responderanalysen und Subgruppenanalysen mittels Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-)Methode analysiert, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren. In allen logistischen Regressionsmodellen und in den Kovarianz-(ANCOVA-)Modellen wurden Behandlungs- und Randomisierungsstratifizierungsfaktoren als feste Effekte berücksichtigt. Zudem wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der MMRM-Methode (mixed model for repeated measures), stratifiziert nach fixen Effekten Behandlung und Zeit, dem Interaktionsterm für Behandlungsgruppe und Zeit, und nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen sowie Baselinewert als Kovariate durchgeführt.

Multiples Testen bezogen auf den primären und zentralen sekundären Endpunkt

Der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt ist definiert als Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN sowie ALP-Reduktion ≥ 15 % zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline für die Interventionsgruppe OCA 10 mg im Vergleich zu Placebo. Hierfür wurden folgende Hypothesen formuliert:

- H_0: Die Ansprechraten zwischen OCA 10 mg und Placebo sind gleich
- H_1: Die Ansprechraten zwischen OCA 10 mg und Placebo sind nicht gleich

Es wurde eine hierarchische Testprozedur gewählt, um die Überlegenheit von OCA über Placebo in Hinblick auf den zentralen sekundären Endpunkt (OCA-Titration vs. Placebo) zu testen. Die nachfolgenden Schritte in der Testhierarchie wurden nur dann durchgeführt, sofern sich im primären Endpunkt (OCA 10 mg vs. Placebo) eine statistische Signifikanz auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % zugunsten von OCA zeigte. Gemäß SAP wurde der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt mittels CMH-Methode, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren, analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren biochemische Ansprechkriterien und die Verträglichkeit/Toleranz gegenüber der UDCA-Vorbehandlung:

(1) ALP > 3 x ULN und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit
(2) ALP ≤ 3 x ULN und/oder AST ≤ 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit
(3) ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA
(4) ALP ≤ 3 x ULN und/oder AST ≤ 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA

Die Analyse des primären kombinierten Wirksamkeitsendpunkts basiert auf der ITT-Population. Fehlende Werte wurden als Non-Responder betrachtet.

Missing / Fehlende Werte

Fehlende Werte werden als „missing“ gewertet, wenn nicht anders angegeben. In Responderanalysen wird jeder Patient, für den keine Bewertung zum angegebenen Zeitpunkt vorliegt, als Nicht-Responder betrachtet. Für Sensitivitätsanalysen, die nur „beobachtete Fälle“ (observed data)

berücksichtigen, werden Patienten mit fehlenden Werten nicht imputiert oder berücksichtigt. Für Wirksamkeitsendpunkte, die eine Analyse des Kovarianz-(ANCOVA)-Modells verwenden, dienen „beobachtete Fälle“ als primäre Analyse. Sensitivitätsanalysen zur Beurteilung der Wirkung fehlender Daten können durchgeführt werden, wenn fehlende Daten mittels last observation carried forward (LOCF-)Methode berücksichtigt werden. Für Endpunkte, die mittels MMRM-Methode analysiert werden, erfolgt keine Imputation fehlender Werte.

Studienpopulationen

Folgende Studienpopulationen wurden definiert:

Intent-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und in einen der drei Behandlungsarme zugeteilt wurden (N=216). Die Zuteilung der Behandlung basiert auf der randomisierten Behandlung. Diese Population wurde für die Zusammenfassung der Baseline-Charakteristika und zur Untersuchung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

Completer-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die die doppelblinde 12-monatige Behandlungsphase beendet haben (N=198). Die Zuteilung der Behandlung basiert auf der randomisierten Behandlung. Diese Population wurde für die Zusammenfassung spezifischer Baseline-Charakteristika und Zeitreihenanalysen herangezogen.

Efficacy-Evaluable (EE)-Population: Alle Patienten der Completer-Population, die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen und damit möglicherweise einen Einfluss auf die Wirksamkeit des Prüfpräparats hatten (N=192). Die Zuteilung der Behandlung basiert auf der randomisierten Behandlung.

Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N=216). Die Auswertung erfolgt entsprechend der tatsächlich verabreichten Medikation und ist die Basis der Auswertungen für die Sicherheitsendpunkte und den 5-D-Fragebogen sowie die VAS (Pruritus).

Die primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalyse sowie die Sensitivitätsanalysen basieren auf der ITT-Population, während die Analyse der Sicherheitsendpunkte auf der Safety-Population basiert. Zusätzliche unterstützende Wirksamkeits- und Sensitivitätsanalysen werden mit der Completer-Population für Zeitreihenanalysen und der EE-Population durchgeführt. Die Analyse der EE-Population wird nur durchgeführt, wenn mindestens 10 % der Patienten aus der Completer-Population ausgefallen sind.

Änderungen von protokollspezifischen Analysen im SAP 1.0 (Stand: 5. März 2014)

Im Studienbericht (Stand: 17. April 2015) wird über Änderungen von protokollspezifischen Analysen im SAP 1.0 (Stand: 5. März 2014) berichtet.

- Die Sicherheits- und Verträglichkeitsanalysen wurden nicht auf der ITT-Population, sondern auf Basis der Safety-Population durchgeführt.
- Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der Completer- und EE-Population durchgeführt.
- Die primäre Wirksamkeitsanalyse war ursprünglich auf Basis eines logistischen Regressionsmodells mit einer Response nach Endpunkt- und Behandlungsgruppe sowie Randomisierungsfaktoren geplant. Aufgrund des Feedbacks der FDA (27. Februar 2014) wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse auf Basis eines CMH-Tests durchgeführt, stratifiziert nach Randomisierungsfaktoren.

- Die Erfassung der sekundären Endpunkte (krankheitsspezifische Symptome) mithilfe der Pruritus-VAS und dem 5-D-Pruritus-Fragebogen wurde aus der Wirksamkeitsanalyse entfernt und als Teil der Sicherheitsanalyse dargestellt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die 12-monatige DB-Phase wurden insgesamt 316 Patienten gescreent, von denen 217 randomisiert wurden und 216 mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (entspricht der ITT- und der Safety-Population). Die Zuteilung der Behandlungsgruppen erfolgte verblindet im Verhältnis 1:1:1. Gemäß der Fachinformation von Obeticholsäure ist bei PBC eine Titration der Behandlung von 5 auf 10 mg vorgesehen. Somit ist der OCA-10-mg-Behandlungsarm mit einem festen Dosisschema nicht zulassungskonform und wird im Folgenden nicht weiter dargestellt. Dementsprechend werden für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse für die Behandlungsarme "OCA-Titration" (N=71) und „Placebo“ (N=73) berichtet. Für die Darstellung der Ergebnisse werden die ITT- und die Safety-Population (N=216) herangezogen.

Die einarmige LTSE-Phase schloss sich unmittelbar an die 12-monatige DB-Phase an. Bei den vorgelegten Daten des pU handelt es sich um einen Interimsbericht (Stand: 21. April 2015) mit einem Datenschnitt vom 31. August 2014. Somit waren Patienten nach der 12-monatigen DB-Phase mindestens 8 Monate oder länger in der LTSE-Phase. Für die Darstellung der Ergebnisse wird die Safety-Population (N=193) herangezogen.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

12-monatige DB-Phase

Insgesamt wurden 71 Patienten in die OCA-Titrationsgruppe und 73 Patienten in die Placebogruppe (N=144) randomisiert. Ein Patient in der OCA-Titrationsgruppe zog seine Einverständniserklärung nach der Randomisierung und vor Beginn der Studienmedikation zurück. Die Behandlung während der 12-monatigen DB-Phase wurde in den beiden Behandlungsarmen von insgesamt 10 Patienten abgebrochen. Die Mehrzahl der Patienten in der OCA-Titrationsgruppe (91 %) erhielten UDCA. Die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen war annähernd gleich (OCA-Titration: 360 Tage; Placebo: 361 Tage). Die Mehrzahl der Patienten wurde in die Strata (3) und (4) stratifiziert und erhielten somit während des Behandlungszeitraumes eine Kombination aus OCA und UDCA (OCA-Titration: insgesamt 93 %; Placebo: insgesamt 94 %) (siehe Tabelle 11).

Bei 13 Patienten (18 %) in der Placebogruppe und 10 Patienten (13 %) in der OCA-Titrationsgruppe wurden Protokollabweichungen dokumentiert, bezogen auf das Einschlusskriterium „Einnahme von UDCA seit mindestens 12 Monaten (stabile Dosis seit ≥ 3 Monaten) vor Tag 0 oder UDCA-Unverträglichkeit (keine UDCA seit ≥ 3 Monaten) vor Tag 0“.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	**OCA-Titration[1)]** *n (%)*	**Placebo[2)]** *n (%)*
Randomisierte Patienten	71 (100)	73 (100)
Patienten, mit mindestens einer Dosis (ITT-Population)[3,4)]	70 (99)	73 (100)
Patienten, mit mindestens einer Dosis (Safety-Population)[4)]	70 (99)	73 (100)
Patienten nach Stratifizierungsfaktoren: (1) ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit (2) ALP ≤ 3 x ULN und AST ≤ 2 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit (3) ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA (4) ALP ≤ 3 x ULN und AST ≤ 2 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und gegenwärtige Einnahme von UDCA	 3 (4) 2 (3) 22 (31) 44 (62)	 3 (4) 2 (3) 23 (32) 45 (62)
Anzahl der Patienten, die Monat 6 beendet haben • die für Titration ungeeignet sind • die für Titration geeignet sind o Patienten, die von 5 mg auf 10 mg hochtitriert wurden o Patienten, die weiterhin 5 mg erhalten	69 (97) 32 (46) 37 (53) 33 (47) 4 (6)	70 (96) 6 (8) 64 (88) - -
Anzahl der Patienten, die Monat 12 beendet haben ja nein	 64 (90) 7 (10)	 70 (96) 3 (4)
In LTSE-Phase eingeschrieben ja nein	 63 (89) 8 (11)	 66 (90) 7 (10)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation während der DB-Phase Entzug der Einverständniserklärung klinische oder laboratorische UE Pruritus Lost to Follow-up Tod	 2 (3) 3 (4) 1 (1) 0 1 (1)	 1 (1) 2 (3) 0 0 0
Mediane Behandlungsdauer unter Studienmedikation, Tage (min;max)[5)]	360 (7;378)	361 (16;378)
Durchschnittliche tägliche OCA-Dosis (mg)[5)] MW (SD) Median (min;max)	 6,2 (1,27) 5,0 (5;8)	 0 0
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation[6)]	65 (93)	62 (85)

[1)] Patienten erhalten zu Studienbeginn 5 mg OCA und können nach Monat 6 von 5 auf 10 mg hochtitriert werden. Patienten, die für eine Höhertitrierung nicht geeignet sind, bleiben bei 5 mg.
[2)] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3)] Ein Patient in der OCA-Titrationsgruppe zog seine Einverständniserklärung nach der Randomisierung und vor Beginn der Studienmedikation zurück.
[4)] Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuteilung der Behandlung erfolgte nach Randomisierung (N=216).
[5)] Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zuteilung der Behandlung erfolgte nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung (N=216).
[6)] Begleitmedikationen, die während der 12-monatigen DB-Phase hinzugekommen sind. Eine Auflistung der Begleitmedikationen findet sich in Tabelle 14.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; AST: Aspartat-Aminotransferase; DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; SD: Standardabweichung; UDCA: Ursodesoxycholsäure; ULN: obere Normgrenze.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Charakteristik der Studienpopulation in beiden Studienarmen. Insgesamt wurden 143 Patienten in die ITT- bzw. Safety-Population eingeschlossen (OCA-Titration: 70; Placebo: 73). In beiden Behandlungsarmen war die Mehrzahl der Patienten weiblich (jeweils 93 %), unter 65 Jahre alt (OCA-Titration: 86 %; Placebo: 82 %) und Kaukasier (OCA-Titration: 96 %; Placebo: 90 %).

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie zu Baseline (ITT-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA-Titration		OCA-Titration gesamt (N=70)	Placebo[1)] (N=73)
	Verbleib bei 5 mg (N=36)[2)]	Hochtitriert auf 10 mg (N=33)[2)]		
Geschlecht, n (%)				
männlich	4 (11)	1 (3)	5 (7)	5 (7)
weiblich	32 (89)	32 (97)	65 (93)	68 (93)
Alter, in Jahren				
MW (SD)	55,4 (10,7)	55,6 (10,18)	55,8 (10,5)	55,5 (10)
Median (min;max)	53 (30;81)	56 (29;83)	54,5 (29;83)	55 (35;78)
Altersklassen, n (%)				
< 65 Jahre	31 (86)	29 (88)	60 (86)	60 (82)
≥ 65 Jahre	5 (14)	4 (12)	10 (14)	13 (18)
Ethnie (genetisch), n (%)				
kaukasisch/weiß	36 (100)	30 (91)	67 (96)	66 (90)
nicht-kaukasisch	0	3 (9)	3 (4)	7 (10)
Region, n (%)				
EMEA	22 (61)	23 (70)	45 (64)	49 (67)
Nordamerika	12 (33)	7 (21)	20 (29)	21 (29)
Australien	2 (6)	3 (9)	5 (7)	3 (4)
Körpergröße, in cm				
MW (SD)	164,14 (7,4)	161 (5,9)	162,8 (6,9)	163,6 (8,2)
Median (min;max)	164,3 (150,0;182,2)	160 (152;174,1)	162,5 (150,0;182,2)	164,0 (148,0;191,0)
Körpergewicht, in kg				
MW (SD)	68,7 (12,7)	67,2 (13,8)	68,2 (13,1)	70,2 (13,3)
Median (min;max)	65,7 (46,7;99,3)	65 (49;101,8)	65,2 (46,7;101,8)	70,5 (41,0;106,0)
BMI (kg/m²)				
MW (SD)	25,5 (4,3)	26,0 (5,6)	25,8 (4,9)	26,2 (4,4)
Median (min;max)	24,4 (18,2;36,9)	24,8 (17,7;40,7)	24,6 (17,7;40,7)	25,9 (16,4;37,6)
Leberbiopsie vor Studienbeginn, n (%)				
ja	6 (17)	7 (21)	13 (19)	7 (10)
nein	30 (83)	26 (79)	57 (81)	66 (90)
ALP zu Baseline (U/l)				
MW (SD)	306,7 (121,9)	348,1 (109,1)	325,9 (116,2)	327,5 (115,0)
Median (min;max)	259,8 (186,8;811)	310,6 (212;566,3)	281,3 (186,8;811,0)	311,9 (143,8;745,9)
≤ 3 x ULN, n (%)	28 (78)	22 (67)	51 (73)	50 (68)
> 3 x ULN, n (%)	8 (22)	11 (33)	19 (27)	23 (32)
Totales Bilirubin zu Baseline (µmol/l)				
MW (SD)	9,6 (6,2)	11,1 (4,6)	10,3 (5,5)	11,8 (7,4)
Median (min;max)	8,1 (2,1;36,4)	10,8 (4;22,3)	9,1 (2,1;36,4)	9,2 (2,3; 39,3)
≤ ULN, n (%)	35 (97)	30 (91)	66 (94)	66 (90)
> ULN, n (%)	1 (3)	3 (9)	4 (6)	7 (10)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA-Titration		OCA-Titration gesamt (N=70)	Placebo[1] (N=73)
	Verbleib bei 5 mg (N=36)[2]	Hochtitriert auf 10 mg (N=33)[2]		
Albumin zu Baseline (g/l)				
MW (SD)	42,8 (3,1)	43,4 (3,1)	43,4 (3,1)	42,7 (3,1)
Median (min;max)	42,3 (34,0;49,0)	43 (33,0;50,5)	43 (33;50,5)	43 (32,5;48,0)
≥ LLN, n (%)	30 (83)	31 (94)	62 (89)	59 (81)
< LLN, n (%)	6 (17)	2 (6)	8 (11)	14 (19)
UDCA-Behandlung zu Baseline, n (%)				
ja	32 (89)	32 (97)	65 (93)	68 (93)
nein	4 (11)	1 (3)	5 (7)	5 (7)
Tägliche UDCA-Dosis (Gesamt) (mg/kg)[3]				
n	32	32	65	68
Mittelwert (SD)	16,5 (4,9)	17,0 (5,9)	16,7 (5,3)	15,4 (4,5)
Median (min;max)	15,3 (6;32)	16,4 (8;34)	15,9 (6;34)	15,2 (7;37)

[1] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[2] Berücksichtigt werden ausschließlich Patienten, die Monat 6 beendet haben (N=69).

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; DB: Doppelblind; EMEA: Europa, Naher Osten und Afrika; ITT: Intention-to-Treat; LLN: untere Normgrenze; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; UDCA: Ursodesoxycholsäure; SD: Standardabweichung.

In Bezug auf die PBC-Charakteristik (siehe Tabelle 13) waren beide Behandlungsarme weitestgehend vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der PBC-Diagnose bei 48 Jahren. Die mediane Dauer der PBC in Jahren lag in der OCA-Titrationsgruppe bei 7,2 Jahren und in der Placebogruppe bei 7,4 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten einen PBC-bedingten Pruritus zu Baseline (OCA-Titration: 53 % vs. Placebo: 64 %), wobei die Mehrheit der Patienten den Schweregrad als mild oder moderat einstuften (OCA-Titration: insgesamt 53 %; Placebo: insgesamt 62 %). Einen schweren Pruritus zu Baseline gaben ausschließlich 2 Patienten in der Placebogruppe an. Dieses wurde allerdings als Ausschlusskriterium definiert (siehe Tabelle 13, Fußnote 2). In der Placebogruppe zeigte sich eine erhöhte Neigung zu einer PBC-bedingten Fatique in der Anamnese (Placebo: 67 % vs. OCA-Titration: 53 %).

Tabelle 13: PBC-Charakteristik der Studienpopulation in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie zu Baseline (ITT-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA-Titration		OCA-Titration N=70	Placebo[1] (N=73)
	Verbleib bei 5 mg (N=36)	Hochtitriert auf 10 mg (N=33)		
Alter bei PBC-Diagnose, in Jahren				
MW (SD)	47,6 (12,1)	47,6 (11,3)	47,6 (11,7)	47,3 (9,3)
Median (min;max)	46 (27;77)	48 (25;77)	48 (25;82)	48 (31;74)
Altersklasse bei PBC-Diagnose, n (%)				
< 50 Jahre	20 (54)	18 (55)	38 (54)	45 (62)
≥ 50 Jahre	17 (46)	15 (45)	32 (46)	28 (38)
Dauer der PBC, in Jahren				
MW (SD)	8,4 (6,0)	8,2 (5,6)	8,3 (5,8)	8,3 (5,4)
Median (min;max)	7,1 (0,4;27,0)	8,3 (0,3; 18,7)	7,2 (0,3;27,0)	7,4 (0,9;21,8)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA-Titration		OCA-Titration N=70	Placebo[1] (N=73)
	Verbleib bei 5 mg (N=36)	Hochtitriert auf 10 mg (N=33)		
Dauer der PBC-Subgruppen, n (%)				
≤ 7,5 Jahre	21 (57)	15 (45)	39 (53)	39 (53)
> 7,5 Jahre	16 (43)	18 (55)	34 (47)	34 (47)
PBC-bedingter Pruritus in der Anamnese, n (%)				
ja	25 (68)	20 (61)	45 (64)	47 (64)
nein	12 (32)	13 (39)	25 (36)	26 (36)
Intensität des letzten Pruritus-Ereignisses, n (%)				
n	25	20	45	47
mild	15 (60)	14 (70)	29 (64)	31 (66)
moderat	9 (36)	4 (20)	13 (29)	14 (30)
schwer	0	2 (10)	2 (4)	1 (2)
unbekannt	1 (4)	0	1 (2)	1 (2)
Pruritus zu Baseline[2], n (%)				
ja	23 (62)	28 (62)	37 (53)	47 (64)
mild	14 (38)	20 (44)	27 (39)	32 (44)
moderat	9 (24)	7 (16)	10 (14)	13 (18)
schwer[3]	0	1 (2)	0	2 (3)
nein	14 (38)	17 (38)	33 (47)	26 (36)
PBC-bedingte Fatigue in der Anamnese, n (%)				
ja	25 (69)	12 (36)	37 (53)	49 (67)
nein	11 (31)	21 (64)	32 (46)	24 (33)
Gesamt-Intensität der PBC-bedingten Fatigue, n (%)				
mild	13 (36)	3 (9)	17 (24)	28 (38)
moderat	9 (24)	7 (21)	16 (23)	16 (22)
schwer	3 (8)	2 (6)	5 (7)	3 (4)

gerundet auf erste Nachkommastelle

[1] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.

[2] Basiert auf der Frage zu Tag 0, ob der Patient gegenwärtig an Pruritus leidet? Und dem Schweregrad des Pruritus basierend auf Tag 0 der 12-monatigen DB-Phase.

[3] Patienten mit schwerem Pruritus oder solche, die systemische Behandlung für Pruritus (z. B. mit Gallensäure-Komplexbildnern oder Rifampicin) innerhalb von 2 Monaten von Tag 0 benötigten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikationen während der 12-monatigen DB-Phase

Tabelle 14 gibt einen Überblick über jene Begleitmedikationen, die während der 2-monatigen DB-Phase in wenigstens einem Studienarm von 10 % und mehr der Patienten eingenommen wurden. Fast alle Studienteilnehmer nahmen mindestens eine Begleitmedikation ein (OCA-Titration: 93 %; Placebo: 85 %). Dabei stellten Anilide (59 %), Propionsäure-Derivate (33 %) und Protonenpumpenhemmer (32 %), Cholesterin-Resorptions-Hemmer (31 %) und Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum (26 %) die Medikamentengruppen dar, die am häufigsten eingenommen wurden. Unterschiede zwischen den Studienarmen von 10%-Punkten oder mehr in den Begleitmedikationen fanden sich in folgenden ATC-Klassen: für die ATC-Klasse „Penicilline mit erweiterten Wirkspektrum“ fielen die Unterschiede von ≥ 10%-Punkten zwischen den Armen zugunsten von OCA aus. Für die ATC-Klasse „Protonenpumpenhemmer“ fielen die Unterschiede von ≥ 10%-Punkten zuungunsten von OCA aus.

Tabelle 14: Begleitmedikationen (≥ 10 %) in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie

ATC-Klasse 4, Preferred Term[1)]	**OCA-Titration** **N=70** *n (%)*	**Placebo[2)]** **N=73** *n (%)*
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation…		
Anilide Paracetamol	24 (34) 21 (30)	18 (25) 17 (23)
Cholesterin-Resorptions-Hemmer COLESTYRAMINE	14 (20) 13 (19)	8 (11) 8 (11)
Propionsäure-Derivate IBUPROFEN	13 (19) 10 (14)	10 (14) 7 (10)
Protonenpumpenhemmer[3)]	8 (11)	15 (21)
Penicillin mit erweitertem Wirkspektrum AMOXICILLIN	13 (19) 9 (13)	5 (7) 4 (5)
Andere Histamine[3)]	9 (13)	6 (8)
Vitamin D und Analoga[3)]	7 (10)	9 (12)
Calcium, Kombination mit Vitamin D und/oder anderen Wirkstoffen[3)]	7 (10)	6 (8)
Piperazine-Derivate[3)]	7 (10)	5 (7)
Glucocorticosteroide[3)]	8 (11)	5 (7)
Benzodiazepine[3)]	6 (9)	7 (10)
Schilddrüsenhormone[3)]	8 (11)	2 (3)

[1)] Patienten wurden nur einmal in jeder ATC-Klasse und Preferred Term gezählt.
[2)] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; OCA: Obeticholsäure.

LTSE-Phase

In Tabelle 15 sind die allgemeinen Angaben der Studie für den Datenschnitt zum 31. August 2014 differenziert nach der gewichteten durchschnittlichen Tagesdosis (WADD) dargestellt. Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind entsprechend der Zulassung ausschließlich die Patienten mit einer WADD ≤ 10 mg OCA (N=172). Die Patienten mit einer WADD > 10 mg OCA (N=21) werden nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.

Von 172 Patienten mit einer WAAD von ≤ 10 mg hatten in der 12-monatigen DB-Phase bereits 159 Patienten (92 %) mit UDCA begonnen. Während der 12-monatigen DB-Phase und der LTSE-Phase kam es bei 10 Patienten (6 %) zu einer Senkung der UDCA-Dosis. Demgegenüber wurde die Dosis in den beiden Studienphasen bei 3 Patienten (2 %) gesteigert. Einen dauerhaften Abbruch der UDCA-Behandlung in den beiden Studienphasen erlebten 5 Patienten (3 %).

Insgesamt wurden 193 Patienten in die LTSE-Phase eingeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer unter OCA umfasste im Median 649 Tage (Spanne: 7–895 Tage). Insgesamt wurde während der LTSE-Phase die Behandlung von 10 der 193 Patienten (5,2 %) abgebrochen. Die relevante Patientenpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung (N=172) erhielt eine gewichtete durchschnittliche Tagesdosis (WADD) OCA von ≤ 10 mg. In dieser erhielten 155 Patienten (90 %) mindestens eine Begleitmedikation.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben der LTSE-Phase der POISE-Studie

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD			
	≤ 5 mg OCA n (%)	**> 5–10 mg OCA n (%)**	**≤ 10 mg OCA n (%)**	**alle Patienten[1)] n (%)**
Eingeschlossene Patienten, n (%)	44 (100)	128 (100)	172 (100)	193 (100)
Patienten, mit mindestens einer Dosis (Safety-Population)[2)], n (%)	44 (100)	128 (100)	172 (100)	193 (100)
2-Jahres-Completer-Population[3)]	5 (11)	37 (29)	42 (24)	49 (25)
Patienten nach Stratifizierungsfaktoren, n (%):				
(1) ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit	3 (7)	5 (4)	8 (5)	8 (4)
(2) ALP ≤ 3 x ULN und AST ≤ 2 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und UDCA-Unverträglichkeit	3 (7)	1 (< 1)	4 (2)	4 (2)
(3) ALP > 3 x ULN und/oder AST > 2 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN zu Baseline und gegenwärtige UDCA-Einnahme	6 (14)	42 (33)	48 (28)	57 (30)
(4) ALP ≤ 3 x ULN und AST ≤ 2 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN zu Baseline und gegenwärtige UDCA-Einnahme	32 (73)	80 (63)	112 (65)	124 (64)
Gruppenzuordnung in der 12-monatigen DB-Phase[4)], n (%)				
Placebo	26 (59)	30 (32)	56 (33)	66 (34)
OCA-Titrationsgruppe	16 (36)	43 (34)	59 (34)	63 (33)
Patienten, die von 5 mg auf 10 mg hochtitriert wurden	0	29 (23)	29 (17)	33 (17)
Patienten, die weiterhin 5 mg erhalten	16 (36)	14 (11)	30 (17)	30 (16)
OCA 10 mg	2 (5)	55 (43)	57 (33)	64 (33)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation während der LTSE-Phase, n (%)				
Entzug der Einverständniserklärung	0	2 (2)	2 (1)	2 (1)
Tod	0	1 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Pruritus	0	1 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
klinische oder laboratorische UE	2 (5)	2 (2)	4 (2)	4 (2)
Lost to Follow-up	2 (5)	0	2 (1)	2 (1)
Protokollabweichungen	0	0	0	0
Medianen Behandlungstage unter OCA (min;max), n (%)				634 (7;894)
weniger als 6 Monate	k.A.	k.A.	k.A.	6 (3)
6 Monate bis unter einem Jahr				42 (22)
Ein Jahr bis unter 2 Jahre				104 (54)
2 Jahre und mehr				40 (21)
OCA-WAAD				
MW (SD)	k.A.	k.A.	k.A.	7,3 (2,19)
Median (min;max)				7,3 (2;13)
≤ 5 mg OCA, n (%)				44 (23)
> 5 bis ≤ 10 mg OCA, n (%)				128 (66)
> 10 mg OCA, n (%)				21 (11)

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD			
	≤ 5 mg OCA n (%)	> 5–10 mg OCA n (%)	≤ 10 mg OCA n (%)	alle Patienten[1)] n (%)
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation, n (%)	38 (86)	117 (91)	155 (90)	175 (91)

Datenschnitt: 31.08.2014
[1)] Entspricht OCA-Gesamt (Kombination aller WAAD-Gruppen; N=193), d. h. Summe der Patienten mit ≤ 10 mg OCA (N=172) und > 10 mg OCA (N=21).
[2)] Alle Patienten, die Während der LTSE-Phase jegliche Menge an OCA erhalten haben.
[3)] Alle Patienten, deren OCA-Exposition mindestens 2 Jahre umfasste.
[4)] Patienten, die die 12-monatige DB-Phase beendet haben und in die LTSE-Phase eingeschrieben wurden. Gründe dafür, warum weniger Patienten in die LTSE-Phase eingeschrieben wurden als sie beendet haben, liegen im Studienbericht nicht vor.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; AST: Aspartat-Aminotransferase; DB: Doppelblind; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; UDCA: Ursodesoxycholsäure; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: obere Normgrenze; WAAD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis; SD: Standardabweichung;

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Charakteristik der Studienpopulation für die in dieser Nutzenbewertung relevante WAAD-Gruppe ≤ 10 mg OCA. Gemäß SAP entsprechen die demographischen Merkmale der Patienten den Daten zum Zeitpunkt ihres Eintritts in die 12-monatige DB-Phase. Die LTSE-Baselinewerte hinsichtlich der PBC-Erkrankungsmerkmale sind für jene Patienten, die aus der OCA-Titrationsgruppe stammen, die Baselinewerte der DB-Phase; für die Placebo-Patienten aus der DB-Phase die letzten Daten vor einer OCA-Gabe bei Eintritt in die LTSE-Phase.

Insgesamt wurden 172 Patienten in die Safety-Population der WAAD-Gruppe ≤ 10 mg OCA eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten war weiblich (92 %), unter 65 Jahre alt (82 %) und Kaukasier (94 %). In Bezug auf die PBC-Charakteristik lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der PBC-Diagnose bei 47,5 Jahren (Spanne: 24–82). Die mediane Dauer der PBC lag bei 7,9 Jahren (Spanne: 0–32). Mehr als die Hälfte der Patienten hatte einen PBC-bedingten Pruritus zu Baseline (62 %).

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der LTSE-Phase der POISE-Studie zu Baseline (Safety-Population)[1)]

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD ≤ 10 mg OCA (N=172)
Geschlecht, n (%)	
männlich	14 (8)
weiblich	158 (92)
Alter, in Jahren	
MW (SD)	55,6 (10,2)
Median (min;max)	55,0 (29; 83)
Altersklassen, n (%)	
< 65 Jahre	141 (82)
≥ 65 Jahre	31 (18)
Ethnie (genetisch), n (%)	
kaukasisch/weiß	162 (94)
nicht-kaukasisch	20 (6)
Region, n (%)	
Europa	110 (64)
Nordamerika	54 (31)
Australien	8 (5)

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD ≤ 10 mg OCA (N=172)
Körpergröße, in cm	
MW (SD)	163,2 (7,4)
Median (min;max)	163,5 (147,2; 188,7)
Körpergewicht, in kg	
MW (SD)	69,9 (14,1)
Median (min;max)	67,5 (44; 134)
BMI	
MW (SD)	26,2 (4,8)
Median (min;max)	25,2 (16,7; 49,2)
ALP zu Baseline (U/l)	
MW (SD)	316,0 (120,6)
Median (min;max)	268 (148,5; 811,0)
≤ 3x ULN, n (%)	126 (73)
> 3x ULN, n (%)	46 (27)
Totales Bilirubin zu Baseline (µmol/l)	
MW (SD)	11,4 (6,9)
Median (min;max)	9,3 (1,6; 38)
≤ ULN, n (%)	155 (90)
> ULN, n (%)	17 (10)
Albumin zu Baseline (g/l)	
MW (SD)	43 (3,3)
Median (min;max)	43,4 (30,9; 50,5)
≥ LLN, n (%)	29 (17)
< LLN, n (%)	143 (83)
UDCA-Behandlung zu OCA-Baseline, n (%)	
ja	159 (92)
nein	13 (8)
Tägliche UDCA-Dosis (Gesamt) (mg/kg)[2)]	
n	159
MW (SD)	15,8 (4,9)
Median (min;max)	15,4 (3,8; 34)
PBC-Charakteristik	
Alter bei PBC-Diagnose, in Jahren	
MW (SD)	47,1 (10,0)
Median (min;max)	47,5 (24;82)
Altersklasse bei PBC-Diagnose, n (%)	
< 50 Jahre	100 (58)
≥ 50 Jahre	72 (42)
Dauer der PBC, in Jahren	
Mittelwert (SD)	8,6 (6,0)
Median (min;max)	7,9 (0;32,3)
Dauer der PBC-Klassen, n (%)	
≤ 7,5 Jahre	82 (48)
> 7,5 Jahre	90 (52)
PBC-bedingter Pruritus in der Anamnese, n (%)	
ja	106 (62)
nein	66 (38)

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD ≤ 10 mg OCA (N=172)
Intensität des letzten Pruritus-Ereignisses, n (%)	
n	106
mild	71 (67)
moderat	28 (26)
schwer	5 (5)
unbekannt	2 (2)
Pruritus zu Baseline[3], n (%)	
ja	95 (55)
mild	69 (40)
moderat	24 (14)
schwer	2 (1)
nein	77 (45)
PBC-bedingte Fatigue in der Anamnese, n (%)	
ja	98 (57)
nein	74 (43)
Gesamt-Intensität der PBC-bedingten Fatigue, n (%)	
mild	58 (34)
moderat	29 (17)
schwer	10 (6)

[1] *Hinweis:* Gemäß SAP entsprechen die demographischen Merkmale der Patienten den Daten zum Zeitpunkt ihres Eintritts in die 12-monatige DB-Phase. Die LTSE-Baselinewerte hinsichtlich der PBC-Erkrankungsmerkmale sind für die Patienten, die aus der OCA-Titrationsgruppe stammen, die Baselinewerte der DB-Phase, für die Placebo-Patienten aus der DB-Phase die letzten Daten vor einer OCA-Gabe bei Eintritt in die LTSE-Phase.
[2] Die tägliche Gesamtdosis von UDCA in mg/kg wird unter Verwendung der letzten Dosierung bestimmt, die vor der ersten Dosis des Studienarzneimittels angegeben wurde, dividiert durch das Gewicht in kg bei OCA-Baseline.
[3] Basiert auf der Frage zu Tag 0, ob der Patient gegenwärtig an Pruritus leidet? Und dem Schweregrad der Pruritus basierend auf Tag 0 der 12-monatigen DB-Phase.

Abkürzungen: LLN: untere Normgrenze; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; UDCA: Ursodesoxycholsäure; ULN: obere Normgrenze; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Begleitmedikationen während der LTSE-Phase

Tabelle 17 gibt einen Überblick über jene Begleitmedikationen, die während der LTSE-Phase von 10 % und mehr der Patienten eingenommen wurden. Fast alle Studienteilnehmer nahmen mindestens eine Begleitmedikation ein (N=150). Dabei stellten Anilide und Cholesterin-Resorptions-Hemmer mit jeweils 18 % die Medikamentengruppen dar, die am häufigsten eingenommen wurden.

Tabelle 17: Begleitmedikationen (≥ 10 %) in der LTSE-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

ATC-Klasse 2, Preferred Term	**WADD von ≤ 10 mg OCA (N=172)** ***n (%)***
Anilide[1]	31 (18)
Paracetamol[1]	28 (16)
Cholesterin-Resorptions-Hemmer	31 (18)
COLESTYRAMINE	30 (17)
Propionsäure-Derivate[2,3]	25 (15)
Protonenpumpenhemmer[3]	29 (17)
Vitamin D und Analoga[3]	26 (15)
Glucocorticosteroide[3]	20 (12)
Andere Histamina[3]	17 (10)

[1] In Tabelle 14.3.3.2 des CSR ist die Klasse der Anilide zweimal aufgeführt. Hier dargestellt sind die Daten aus dem erstmaligen Vermerk im CSR. Die Daten des zweiten Vermerks lauten: Anilide 29 (17 %), Paracetamol 27 (16 %).
[2] In Tabelle 14.3.3.2 des CSR ist die Klasse der Propionsäure-Derivate zweimal aufgeführt. Hier dargestellt sind die Daten aus dem erstmaligen Vermerk im CSR. Die Daten des zweiten Vermerks lauten: Propionsäure-Derivate 18 (10 %).
[3] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; OCA: Obeticholsäure; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis

2.6.2 Mortalität

12-monatige DB-Phase

Das Gesamtüberleben wurde als UE für die Sicherheitspopulation erfasst. Während der 12-monatigen DB-Phase trat in der OCA-Titrationsgruppe ein Todesfall und in der Placebogruppe kein Todesfall auf. Todesursache war Herzversagen aufgrund einer umfangreichen Krankenvorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen, der nach Angabe des pU nicht im direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

LTSE-Phase

Mortalität war gemäß Protokoll für die Auswertung der LTSE-Phase kein geplanter Effektivitätsparameter. Gleichwohl wurden Todesfälle als SUE erfasst. In der LTSE-Phase trat im Erhebungszeitraum (Datenschnitt: 31. August 2014) ein Todesfall auf. Dieser Patient erhielt während der 12-monatigen DB-Phase 10 mg OCA plus UDCA und zu Beginn der LTSE-Phase 5 mg OCA plus UDCA, dass nach vier Monaten auf 10 mg hochtitriert wurden. Der Patient verstarb an Multiorganversagen aufgrund einer Sepsis, die er nach einer Endokarditis entwickelt hatte. Laut Angabe des pU steht der Todesfall nicht im direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

2.6.3 Morbidität

2.6.3.1 Pruritus

12-monatige DB-Phase

Die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus werden mit Hilfe des 5-D-Fragebogens und der VAS dargestellt und basieren auf der Safety-Population. Unter Verwendung der MMRM-Methode konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe zu Monat 6 und 12 gezeigt werden. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch unter Verwendung der a priori definierten Methode mittels ANCOVA (siehe Tabelle 41 im Anhang).

Tabelle 18: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und zur Pruritus-VAS nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population; MMRM-Modell)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1)]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)
5-D-Fragebogen[3)] – Gesamtscore						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 63 10,2 (3,61) 9,0 (5;19)	 65 10,9 (5,00) 10,0 (5;24)	 66 10,7 (4,82) 9,0 (5;23)	 62 10,5 (4,68) 10,0 (5;23)	 59 10,9 (4,79) 10,0 (5;23)	 63 10,7 (4,44) 10,0 (5;24)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 6 1,50 (0,61)	 61 0,60 (0,63)	 54 2,07 (0,61)	 58 0,82 (0,61)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,90 (0,69) [-0,47;2,26] 0,1962		 1,25 (0,68) [-0,08;2,59] 0,0656
5-D-Fragebogen[3)] – Dauer						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 65 1,2 (0,57) 1,0 (1;5)	 69 1,4 (0,97) 1,0 (1;5)	 68 1,4 (0,90) 1,0 (1;5)	 65 1,3 (0,91) 1,0 (1;5)	 60 1,5 (1,23) 1,0 (1;5)	 66 1,3 (0,90) 1,0 (1;5)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 63 0,43 (0,14)	 63 0,23 (0,14)	 56 0,62 (0,16)	 65 0,26 (0,16)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,20 (0,14) [-0,09;0,48] 0,1719		 0,36 (0,18) [0,00;0,71] 0,0528
5-D-Fragebogen[3)] – Schweregrad						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 68 1,9 (1,00) 2,0 (1;4)	 70 2,0 (0,99) 2,0 (1;5)	 69 2,0 (1,03) 2,0 (1;5)	 68 2,0 (1;4) 1,9 (0,94)	 61 2,1 (1,03) 2,0 (1;5)	 66 2,0 (0,89) 2,0 (1;4)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 67 0,30 (0,13)	 66 2,0 (1;4)	 60 0,39 (0,13)	 65 0,20 (0,13)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,18 (0,15) [-0,11;0,48] 0,2223		 0,18 (0,14) [-0,09;0,46] 0,1940

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1)]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)
5-D-Fragebogen[3)] – Richtung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 64 3,1 (1,19) 4,0 (1;5)	 65 3,2 (1,42) 4,0 (1;5)	 67 3,0 (1,41) 3,0 (1;5)	 62 2,8 (1,31) 3,0 (1;5)	 60 3,1 (1,32) 4,0 (1;5)	 64 2,9 (1,29) 3,0 (1;5)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 63 -0,03 (0,19)	 59 -0,25 (0,20)	 56 0,13 (0,19)	 59 -0,26 (0,19)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,22 (0,23) [-0,23;0,68] 0,3343		 0,38 (0,23) [-0,08;0,84] 0,1015
5-D-Fragebogen[3)] – Behinderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 67 1,9 (1,13) 1,0 (1;5)	 69 1,8 (1,37) 1,0 (1;5)	 69 2,0 (1,24) 1,0 (1;5)	 65 1,9 (1,22) 1,0 (1;5)	 61 2,0 (1,30) 1,0 (1;5)	 66 1,9 (1,20) 1,0 (1;5)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 66 0,39 (0,16)	 63 0,19 (0,16)	 59 0,42 (0,16)	 64 0,22 (016)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,20 (0,18) [-0,15;0,55] 0,2595		 0,20 (0,18) [-0,16;0,55] 0,2698
5-D-Fragebogen[3)] – Verteilung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 68 2,0 (1,19) 1,5 (1;5)	 70 2,3 (1,45) 2,0 (1;5)	 69 2,2 (1,28) 2,0 (1;5)	 68 2,3 (1,47) 1,5 (1;5)	 61 2,2 (1,30) 2,0 (1;5)	 67 2,4 (1,43) 2,0 (1;5)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 67 0,37 (0,16)	 66 0,19 (0,16)	 60 0,45 (0,16)	 66 0,26 (0,16)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,18 (0,18) [-0,17;0,53] 0,3144		 0,18 (0,17) [-0,15;0,52] 0,2825
Pruritus-VAS[5,6)]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 21,2 (26) 10,0 (0;84)	 25,3 (27,5) 16,5 (0;100)	 69 23,3 (26,6) 10,0 (0;91)	 69 20,6 (23,0) 10,0 (0;87)	 62 24 (27,2) 10,0 (0;90)	 69 24,7 (25) 12,0 (0;80)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 67 7,5 (3,2)	 66 1,6 (3,3)	 60 10,2 (3,2)	 66 5,9 (3,2)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-			6 (3,6) [-1,1;13] 0,0968		4,4 (3,5) [-2,6;11,3] 0,2209

[1] Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung.
[2] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3] Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Punktwert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
[4] Berechnung der p-Werte basierend auf der MMRM-Methode mit fixed effects für Behandlung, Zeit, Interaktionsterm für Behandlungsgruppe und Zeit und nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen sowie Baselinewert als Kovariate.
[5] Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwere Pruritus).
[6] Gerundet auf die erste Nachkommastelle.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwert-differenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; SD: Standardab-weichung, SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala.

LTSE-Phase

In Tabelle 19 werden die Ergebnisse für den 5-D-Fragebogen und die VAS auf Basis der Safety-Population für die WADD-Gruppe ≤ 10 mg OCA dargestellt. Für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase Placebo erhielten, umfasst OCA-Baseline die letzte Bewertung vor der ersten OCA-Dosierung in der LTSE-Phase. Im Gegensatz dazu umfasst OCA-Baseline für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase OCA erhielten, den Durchschnitt aller Bewertungen vor der 12-monatigen DB-Phase.

Tabelle 19: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und zur Pruritus-VAS in der LTSE-Phase der POISE-Studie nach OCA-Baseline (Safety-Population)

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD von ≤ 10 mg OCA (N=172)	
	OCA-Baseline[1]	Monat 12
5-D-Fragebogen[2] – Gesamtscore		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 154 10 (3.96) 9 (5; 24)	 127 11,1 (4.92) 10 (5;23)
Veränderung zum OCA-Baseline n MW (SD) Median (min;max)	-	 114 1,6 (4,07) 1,0 (-8;14)

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD von ≤ 10 mg OCA (N=172)	
	OCA-Baseline[1)]	Monat 12
5-D-Fragebogen[2)] – Dauer		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 159 1,2 (0,59) 1 (1;5)	 129 1,5 (1,09) 1 (1;5)
Veränderung zum OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max)	 - 	 120 0,4 (1,07) 0 (-2;4
5-D-Fragebogen[2)] – Schweregrad		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 165 1,8 (0,9) 2 (1;4)	 131 2,1 (0,98) 2,0 (1;5)
Veränderung zum OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max)	 - 	 126 0,3 (0,90) 0 (-2;3)
5-D-Fragebogen[2)] – Richtung		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 155 3,1 (1,30) 4 (1;5)	 128 3,1 (1,36) 4 (1;5)
Veränderung zum OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max)	 - 	 116 0,1 (1,43) 0 (-3;3)
5-D-Fragebogen[2)] – Behinderung		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 163 1,8 (1,14) 1 (1;5)	 130 2 (1,31) 1 (1;5)
Veränderung zum OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max)	 - 	 123 0,3 (1,14) 0 (-2;4)
5-D-Fragebogen[2)] – Verteilung		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 165 2,0 (1,24) 1 (1;5)	 131 2,4 (1,41) 2 (1;5)
Veränderung zum OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max)	 - 	 126 0,5 (1,11) 0 (-2;4)

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD von ≤ 10 mg OCA (N=172)	
	OCA-Baseline[1)]	Monat 12
Pruritus-VAS[3)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 167 20,1 (24,05) 10,0 (0;92)	 132 24,4 (27,97) 12,5 (0;100)
Veränderung zum OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max)	 - 	 127 4,5 (21,19) 0 (-41;90)

[1)] Für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase Placebo erhielten, umfasst OCA-Baseline die letzte Bewertung vor der ersten OCA-Dosierung in der LTSE-Phase. Im Gegensatz dazu umfasst OCA-Baseline für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase OCA erhielten, den Durchschnitt aller Bewertungen vor der 12-monatigen DB-Phase.
[2)] Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Punktwert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
[3)] Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwerer Pruritus).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwertdifferenz; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

2.6.3.2 Primärer kombinierter Endpunkt (Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AP-Reduktion von ≥ 15 %)

12-monatige DB-Phase

Der primäre kombinierte Endpunkt „Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AP-Reduktion von ≥ 15 %“ wird im Folgenden ergänzend dargestellt, aber nicht zur Nutzenbewertung von Obeticholsäure herangezogen (vgl. Tabelle 8). Die Darstellung der Ergebnisse basieren auf der ITT-Population.

In Tabelle 20 werden die Ergebnisse des primären kombinierten Endpunktes und dessen Einzelkomponenten für Monat 6 und 12 zwischen den Behandlungsgruppen OCA-Titration (N=70) und Placebo (N=73) dargestellt. Insgesamt erreichten 24 von 70 Patienten (34 %) zu Monat 6 und 32 von 70 Patienten (46 %) in der OCA-Titrationsgruppe den kombinierten Endpunkt. Der Unterschied zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe war zu Monat 6 und Monat 12 statistisch signifikant. Zu den Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunktes liegen im Studienbericht ausschließlich Daten für den ALP Wert ≥ 15 % vor.

Tabelle 20: Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase (ITT-Population, Responderanalyse)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[1)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[1)] (N=73)
Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %				
Responder[2)], n (%)	24 (34)	5 (7)	32 (46)	7 (10)
Nicht-Responder, n (%)	46 (66)	68 (93)	38 (54)	66 (90)
CMH p-Wer[3)]	<0,0001		<0,0001	
OR [95%-KI]	8,0 [2,8;23,0]		9,1 [3,6;23,2]	
Logistic p-Wert[4)]	0,0001		<0,0001	

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[1] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[1] (N=73)
ALP < 1,67 x ULN				
Keine Daten im CSR[5]				
Bilirubin ≤ ULN				
Keine Daten im CSR[5]				
ALP-Reduktion ≥ 15 %				
Responder[2], n (%)	50 (71)	18 (25)	54 (77)	21 (29)
Nicht-Responder, n (%)	20 (29)	55 (75)	16 (23)	52 (71)
CMH p-Wert[3]	<0,0001		<0,0001	
OR [95%-KI]	7,8 [3,7;16,5]		8,4 [4,0;17,9]	
Logistic p-Wert[4]	<0,0001		<0,0001	

[1] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[2] Responder sind definiert mit ALP < 1,67x ULN und Gesamt-Bilirubin < ULN und ALP Abnahme von ≥15 % zu Baseline. Patienten mit fehlenden Werten gelten als Nicht-Responder.
[3] Berechnung der p-Werte basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen.
[4] Berechnung der p-Werte basierend auf dem logistischen Regressionsmodell mit zur Behandlung und Randomisierung verwendeten Stratavariablen.
[5] Daten für die Einzelkomponenten sind ausschließlich in Modul 4 des Herstellerdossiers für die OCA-Titrationsgruppe differenziert nach Mono- und Kombinationstherapie angegeben.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; CSR: klinischer Studienbericht; DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OCA: Obeticholsäure; OR: Odds Ratio.

Differenzierung nach Titrationsstatus in der OCA-Titrationsgruppe

In der OCA-Titrationsgruppe erreichten 69 Patienten Monat 6. Von diesen verblieben 36 Patienten (52 %) bei 5 mg OCA, während 33 Patienten (48 %) den kombinierten Endpunkt nicht erreichten und auf 10 mg OCA hochtitriert wurden. Von den Patienten, die auf 10 mg hochtitriert wurden (N=33), erreichten 13 Patienten (39 %) nach 12 Monaten den primären kombinierten Endpunkt.

LTSE-Phase

In Tabelle 21 werden die Ergebnisse des primären kombinierten Endpunktes und dessen Einzelkomponenten von Baseline (LTSE-Tag 0) bis Monat 12 für die WADD-Gruppe ≤ 10 mg OCA dargestellt. Insgesamt erreichten zu Baseline der LTSE-Phase 70 Patienten (41 %) den primären kombinierten Endpunkt, während 101 Patienten (59 %) diesen noch nicht erreicht hatten. Zu Monat 12 liegen noch Daten von 61 Patienten vor, von denen 30 Patienten (49 %) den kombinierten Endpunkt erreichten. Zu den Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunktes liegen im Studienbericht ausschließlich Daten für den ALP-Wert ≥ 15 % vor.

Tabelle 21: Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt in der LTSE-Phase der POISE-Studie nach 12 Monaten (Safety-Population, Responderanalyse)

POISE-Studie – LTSE-Phase	**WADD von ≤ 10 mg OCA (N=172)**	
	Baseline LTSE-Phase	**Monat 12**
Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %		
Gesamt, n	171	61
Responder[1)], n (%)	70 (41)	30 (49)
Nicht-Responder, n (%)	101 (59)	31 (51)
ALP <1,67 x ULN		
Keine Daten im CSR		
Bilirubin ≤ ULN		
Keine Daten im CSR		
ALP-Reduktion ≥ 15 %		
Gesamt, n	171	61
Responder[1)], n (%)	120 (70)	53 (87)
Nicht-Responder, n (%)	51 (30)	8 (13)

[1)] Responder sind definiert mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin < ULN und ALP-Abnahme von ≥ 15 % zu Baseline. Patienten mit fehlenden Werten gelten als Nicht-Responder.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; CSR: klinischer Studienbericht; LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; OCA: Obeticholsäure; ULN: obere Normgrenze.

2.6.4 Lebensqualität

12-moantige DB-Phase

In Tabelle 22 werden die Ergebnisse für den PBC-40-Fragebogen auf Basis der ITT-Population dargestellt. Unter Verwendung der MMRM-Methode konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe zu Monat 6 und 12 gezeigt werden. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch unter Verwendung der a priori definierten Methode mittels ANCOVA (siehe Tabelle 42 im Anhang).

Tabelle 22: Ergebnisse zum PBC-40-Fragebogen nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (ITT-Population; MMRM-Modell)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1)]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)
Generelle Symptome[3)]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 70 13,8 (5,27) 13,0 (6;27)	 72 13,1 (4,82) 12,0 (6;29)	 69 13,5 (5,00) 14,0 (6;26)	 70 13,1 (4,88) 12,0 (6;26)	 62 13,6 (4,97) 13,0 (6;24)	 69 13,8 (4,92) 13,0 (6;32)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 69 0,20 (0,47)	 69 0,13 (0,47)	 62 0,44 (0,48)	 68 0,76 (0,47)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,06 (0,54) [-1,01;1,13] 0,9105		 -0,32 (0,55) [-1,41;0,77] 0,5660
Jucken[3)]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 69 4,1 (3,55) 3,0 (0;14)	 72 4,3 (3,69) 3,0 (0;15)	 69 4,6 (3,50) 4,0 (0;14)	 70 4,1 (3,55) 3,0 (0;14)	 62 4,6 (3,30) 4,0 (0;14)	 69 4,4 (3,35) 3,0 (0;15)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 68 0,91 (0,41)	 69 0,28 (0,42)	 62 1,19 (0,41)	 68 0,64 (0,41)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,63 (0,45) [-0,26;1,52] 0,1649		 0,55 (0,44) [-0,32;1,41] 0,2156
Fatigue[3)]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 70 25,9 (10,83) 24,0 (11;50)	 72 26,2 (11,18) 25,0 (11;53)	 69 25,7 (9,74) 25,0 (11;50)	 70 23,8 (10,99) 20,0 (11;51)	 62 25,2 (10,11) 25,5 (11;49)	 69 23,8 (11,56) 22,0 (11;54)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 69 -0,16 (0,92)	 69 -2,06 (0,92)	 62 -0,54 (0,93)	 68 -2,30 (0,93)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 1,90 (1,06) [-0,19;3,99] 0,0748		 1,76 (1,08) [-0,37;3,89] 0,1048

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)
Kognitive Funktion[3]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 70 11,6 (5,96) 10,5 (6;28)	 70 11,4 (5,40) 9,0 (6;23)	 69 12,0 (5,63) 11,0 (6;26)	 70 11,5 (5,40) 10,5 (6;26)	 62 11,5 (5,51) 11,0 (6;30)	 69 11,7 (6,38) 9,0 (6;30)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 69 0,46 (0,48)	 69 -0,08 (0,48)	 62 0,01 (0,50)	 68 0,10 (0,49)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-			 0,54 (0,58) [-0,60;1,67] 0,3517		 -0,09 (0,60) [-1,27;1,09] 0,8790
Soziale Domäne[3]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 70 19,7 (8,63) 17,0 (10;45)	 72 21,0 (8,81) 18,5 (10;46)	 69 19,7 (8,00) 17,0 (10;46)	 69 18,9 (8,82) 16,0 (9;45)	 62 19,7 (7,71) 18,0 (10;46)	 69 19,1 (9,45) 16,0 (8;48)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 69 0,20 (0,82)	 69 -1,53 (0,82)	 62 0,36 (0,89)	 68 1,38 (0,88)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-			 1,73 (0,93) [-0,11;3,57] 0,0653		 1,75 (1,05) [-0,32;3,81] 0,0972
Emotionale Domäne[3]						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 70 6,4 (2,87) 6,0 (3;14)	 72 6,8 (3,31) 6,0 (3;15)	 69 6,4 (2,95) 6,0 (3;14)	 70 6,2 (3,06) 5,0 (3;14)	 62 6,3 (2,67) 6,0 (3;12)	 69 6,2 (3,08) 5,0 (3;14)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 69 0,21 (0,32)	 69 -0,23 (0,32)	 62 0,24 (0,32)	 68 -0,21 (0,31)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-			 0,44 (0,37) [-0,28;1,16] 0,2320		 0,45 (0,35) [-0,24;1,15] 0,1973

[1] Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung.
[2] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3] Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatique (11 bis 66) Kognitive Funktion (6 bis 30), Soziale Domäne (8 bis 50), Emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin.
[4] Berechnung der p-Werte basierend auf der MMRM-Methode mit fixed effects für Behandlung, Zeit, Interaktionsterm für Behandlungsgruppe und Zeit und nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen sowie Baselinewert als Kovariate.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure;

PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

LTSE-Phase

In Tabelle 23 werden die Ergebnisse für den PBC-40-Fragebogen auf Basis der Safety-Population für die WADD-Gruppe ≤ 10 mg OCA dargestellt. Für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase Placebo erhielten, umfasst OCA-Baseline die letzte Bewertung vor der ersten OCA-Dosierung in der LTSE-Phase. Im Gegensatz dazu umfasst OCA-Baseline für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase OCA erhielten, den Durchschnitt aller Bewertungen vor der 12-monatigen DB-Phase. In der LTSE-Phase zeigte sich zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline eine signifikante Verschlechterung für die Domäne Jucken (p<0,0001).

Tabelle 23: Ergebnisse zur Lebensqualität erhoben mit dem PBC-40-Fragebogen nach 12 Monaten in der LTSE-Phase POISE-Studie (Safety-Population)

POISE-Studie – LTSE-Phase	**WADD ≤ 10 mg OCA (N=172)**	
	OCA-Baseline[1)]	**Monat 12**
Generelle Symptome[2)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		
n (%)	172 (100)	133 (77,3)
MW (SD)	13,1 (4,81)	13,5 (4,80)
Median (min;max)	13,0 (6;32)	13,0 (6;32)
Veränderung zu OCA-Baseline		
n (%)		133 (77,3)
MW (SD)		0,60 (3,50)
Median (min;max)		0,0 (-13;9)
p-Wert[3)]		p=0,0583
Jucken[2)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		
n (%)	171 (99,4)	133 (77,7)
MW (SD)	3,8 (3,36)	4,8 (3,42)
Median (min;max)	3,0 (0; 15)	4,0 (0; 15)
Veränderung zu OCA-Baseline		
n (%)		133 (77,7)
MW (SD)		1,1 (2,98)
Median (min;max)		0,0 (-4; 11)
p-Wert[3)]		p < 0,0001
Fatigue[2)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt		
n (%)	172 (100)	133 (77,3)
MW (SD)	24,5 (10,35)	24,6 (9,73)
Median (min;max)	23 (11; 54)	24,0 (11; 51)
Veränderung zu OCA-Baseline		
n (%)		133 (77,3)
MW (SD)		0,1 (6,39)
Median (min;max)		0,0 (-21; 19)
p-Wert[3)]		p=0,8634

POISE-Studie – LTSE-Phase	WADD ≤ 10 mg OCA (N=172)	
	OCA-Baseline[1)]	Monat 12
Kognitive Funktion[2)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 172 (100) 11,6 (5,65) 10,0 (6; 30)	 133 (77,3) 11,8 (5,45) 12,0 (6; 30)
Veränderung zu OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max) p-Wert[3)]		 133 (77,3) 0,2 (3,51) 0,0 (-10;12) p=0,4456
Soziale Domäne[2)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 172 (100) 19,2 (8,05) 17,0 (8; 48)	 133 (77,3) 19,6 (8,01) 18,0 (9; 45)
Veränderung zu OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max) p-Wert[3)]		 133 (77,3) 0.6 (6.01) 0,52 (-18;25) p=0,2659
Emotionale Domäne[2)]		
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%) MW (SD) Median (min;max)	 172 (100) 6,6 (2,94) 6 (3; 14)	 133 (77,3) 6,5 (3,13) 6 (3;15)
Veränderung zu OCA-Baseline n (%) MW (SD) Median (min;max) p-Wert[3)]		 133 (77,3) -0.2 (2.13) -1,1 (-6;8) p=0,3199

[1)] Für Patienten, die während der 12-monatiogen DB-Phase Placebo erhielten, umfasst OCA-Baseline die letzte Bewertung vor der ersten OCA-Dosierung. Im Gegensatz dazu umfasst OCA-Baseline für Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase OCA erhielten, den Durchschnitt aller Evaluationen vor der 12-monatigen DB-Phase

[2)] Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatique (11 bis 66) Kognitive Funktion (6 bis 30), Soziale Domäne (8 bis 50), Emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin.

[3)] Berechnung der p-Werte basiert auf dem gepaarten t-Test.

Abkürzungen: LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

2.6.5 Sicherheit

12-monatige DB-Phase

Zur Darstellung von sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Personen mit mindestens einer Anwendung der Studienmedikation (OCA-Titration: N=70; Placebo: N=73) umfasst. Die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (OCA-Titration: 360 Tage; Placebo: 361 Tage) sowie die mediane Expositionsdauer (OCA-Titration: 341,7 Tage; Placebo: 346 Tage) waren annähernd gleich.

Von den 70 Patienten in der OCA-Titrationsgruppe beendeten 69 Patienten Monat 6. Von den 69 Patienten blieben 36 Patienten bei der Dosierung von 5 mg, während 33 Patienten den primären kombinierten Endpunkt nicht erreichten und auf 10 mg hochtitriert wurden. Während die mediane Behandlungsdauer für Patienten in der OCA-Titrationsgruppe, die nach 6 Monaten weiterhin 5 mg OCA erhielten bei 356 Tagen lag, lag die mediane Behandlungsdauer bei jenen Patienten, die nach 6 Monaten auf 10 mg hochtitriert wurden bei 361 Tagen. Die mediane Expositionsdauer in der OCA-Titrationsgruppe, die bei 5 mg blieb, betrug 326,4 Tage, während die mediane Expositionsdauer für Patienten, die auf 10 mg hochtitriert wurden 358,8 Tage betrug.

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse zu UE während der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie dargestellt. Insgesamt traten bei fast allen Studienteilnehmern UE auf. Numerisch traten häufiger in der OCA-Titrationsgruppe (N=65) insgesamt 471 UE und in der Placebogruppe (N=66) insgesamt 452 UE auf. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten sowie SUE traten häufiger im OCA-Titrationsarm als im Placeboarm auf. Kein Pruritus-Ereignis wurde als SUE gezählt.

Tabelle 24: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse in der der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

Patienten mit mindestens einem…	**OCA-Titration (N=70)** *n (%)*	**Placebo[1)] (N=73)** *n (%)*
UE[2)] UE-Pruritus[3)]	65 (93) 39 (56)	66 (90) 28 (38)
UE nach Schweregrad[4)] mild moderat schwer	 16 (23) 27 (39) 22 (31)	 29 (40) 28 (38) 9 (12)
UE-Pruritus nach Schweregrad mild moderat schwer	 11 (16) 15 (21) 13 (19)	 16 (22) 7 (10) 5 (7)
SUE[5)]	11 (16)	3 (4)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte[6)] aufgrund von Pruritus	5 (7) 1 (1)	2 (3) 0
UE, das zum Tod führte[7)]	1 (1)[3)]	0

1) Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
2) Ein UE ist definiert als jegliches UE Ist definiert als jedes UE, dass neu aufgetreten ist, sich in der Häufigkeit veränderte oder mit Studienbeginn verschlechterte.
3) Unter UE-Pruritus werden folgende Preferred Terms zusammengefasst: Rash pruritic, Prurigo, Pruritus generalised, Eye pruritus, Ear pruritus, Anal pruritus, and Vulvovaginal pruritus.
4) Patienten, die mehr als ein Ereignis berichten, werden nur einmal mit der höchsten Schwere gezählt.
5) Es wurde kein SUE aufgrund von Pruritus erfasst.
6) Kein Patient in der OCA-Titrationsgruppe, der die Studienmedikation aufgrund eines UE abbrechen musste, wurde auf 10 mg hochtitriert.
7) Ursache für diesen Todesfall war Herzversagen aufgrund einer umfangreichen Krankenvorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen, der nach Angabe des pU nicht im direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

Abkürzungen: DB-Phase: Doppelblind-Phase; OCA: Obeticholsäure; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von 10 % oder höher sind für die beiden Studienarme in Tabelle 25 dargestellt. Unterschiede von 5%-Punkten oder mehr zwischen den Studienarmen fanden sich in folgenden Systemorganklassen (SOC). Für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes“,

„Erkrankungen des Nervensystems“ fielen die Unterschiede von ≥ 5%-Punkten zwischen den Armen zuungunsten von OCA aus. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ fielen die Unterschiede von ≥ 5%-Punkten zugunsten von OCA aus.

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term[1)]	**OCA-Titration (N=70)** *n (%)*	**Placebo[2)] (N=73)** *n (%)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Pruritus	46 (66) 39 (56)	35 (48) 28 (38)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Nasopharyngitis Infektionen der oberen Atemwege Harnwegsinfekt	35 (50) 17 (24) 4 (6) 4(6)	44 (60) 13 (18) 8 (11) 8 (11)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes Übelkeit Diarrhoe Blähungen Dyspepsie	33 (47) 4 (6) 2 (3) 3 (4) 4 (6)	33 (45) 9 (12) 8 (11) 7 (10) 8 (11)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Fatigue	20 (29) 11 (16)	18 (25) 10 (14)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes Rückenschmerzen	21 (30) 4 (6)	17 (23) 8 (11)
Erkrankungen des Nervensystems Kopfschmerzen	21 (30) 12 (17)	18 (25) 13 (18)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[3)]	14 (20)	15 (21)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[3)]	11 (16)	10 (14)
Psychische Erkrankungen Insomnie	10 (14) 7 (10)	12 (17) 2 (3)
Augenerkrankungen[3)]	5 (7)	10 (14)

[1)] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.
[2)] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: DB-Phase: Doppelblind-Phase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Insgesamt traten in der OCA-Titrationsgruppe bei 65 von 70 Patienten (93 %) und in der Placebogruppe bei 66 von 73 Patienten (90 %) mindestens ein UE auf. Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mit einer Inzidenz von 10 % oder höher sind in Tabelle 26 dargestellt. Für Patienten in der OCA-Titrationsgruppe (N=70), bei denen mindestens ein UE aufgetreten ist, waren diese bei 16 Patienten (23 %) „mild“, bei 27 Patienten (39 %) „moderat“ und bei 22 Patienten (31 %) „schwer“. In der Placebogruppe waren dies bei 29 Patienten (40 %) „mild“, bei 28 Patienten (38 %) „moderat“ und bei 9 Patienten (12 %) „schwer“.

Tabelle 26: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mit Inzidenz ≥ 10 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term[1]	**OCA-Titration (N=70)**			**Placebo[2] (N=73)**		
	mild (n=16)	**moderat (n=27)**	**schwer (n=22)**	**mild (n=29)**	**moderat (n=28)**	**schwer (n=9)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (23)	17 (24)	13 (19)	21 (29)	8 (11)	6 (8)
Pruritus	11 (16)	15 (21)	13 (19)	16 (22)	7 (10)	5 (7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (31)	11 (16)	2 (3)	33 (45)[3]	11 (15)	0
Nasopharyngitis	15 (21)	2 (3)	0	12 (16)	1 (1)	0
Infektionen der oberen Atemwege	4 (6)	0	0	7 (10)	1 (1)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[4]	21 (30)	7 (10)	5 (7)	16 (22)	16 (22)	1 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[4]	13 (19)	6 (9)	1 (1)	10 (14)	5 (7)	3 (4)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	14 (20)	5 (7)	2 (3)	11 (15)	5 (7)	1 (1)
Rückenschmerzen	4 (6)	0	0	7 (10)	1 (1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	10 (14)	10 (14)	1 (1)	13 (18)	4 (5)	1 (1)
Kopfschmerzen	5 (7)	7 (10)	0	11 (15)	2 (3)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[4]	6 (9)	8 (11)	0	11 (15)	3 (4)	1 (1)
Psychische Erkrankungen[4]	9 (13)	3 (4)	0	7 (10)	3 (4)	0

[1] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.
[2] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3] Diskrepanz in den berichteten Studienunterlagen. Mehr Patienten wiesen ein UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (N=33) auf, als Patienten ein UE als mild eingestuft haben (N=29).
[4] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure;

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind in Tabelle 27 dargestellt. Insgesamt traten in der OCA-Titrationsgruppe bei 11 von 70 Patienten (16 %) und in der Placebogruppe bei 3 von 73 Patienten (4 %) mindestens ein SUE auf. Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes“, Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“ und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ fielen die Unterschiede von ≥ 3%-Punkten zwischen den Armen zuungunsten von OCA aus.

Tabelle 27: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 2 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

MedDRA-Systemorganklasse[1]	**OCA-Titration (N=70)**	**Placebo[2] (N=73)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[3]	4 (6)	1 (1)
Erkrankungen des Nervensystems[3]	2 (3)	0
Gefäßerkrankungen[3]	2 (3)	0

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[3)]	1 (1)	2 (3)

[1)] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse gezählt.
[2)] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 2 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: DB-Phase: Doppelblind-Phase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure.

Vom pU beschriebene unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Pruritus ist als UE von besonderem Interesse im SAP präspezifiziert. Neben den bereits oben aufgeführten Sicherheitsendpunkten, ist in Tabelle 28 die Zeit bis zum ersten Eintreten eines Pruritus-Ereignisses dargestellt – differenziert nach UE-Pruritus gesamt und schwerer Pruritus. Die mediane Zeit bis zum ersten Pruritus war während der Gesamtdauer der Studie in der OCA-Gruppe kürzer als in der Placebogruppe auf (p=0,0349). Die Mediane Zeit des erstmaligen Auftretens von Pruritus (50 % der Patienten berichteten ein Ereignis) lag bei 188 Tagen, der Median für die Placebogruppe wurde nicht erreicht.

Tabelle 28: Zeit bis zum ersten Eintreten von Pruritus in der POISE-Studie, Monate 0 bis 12 (Safety-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	**OCA-Titration (N=70)**	**Placebo[1)] (N=73)**
Pruritus[2)]		
Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (56)	28 (38)
Kaplan-Meier-Schätzer, in Tagen Median [95%-KI]	188 [56;NA]	NA [344;NA]
p-Wert[3)]		0,0349
Schwerer Pruritus[2)]		
Patienten mit Ereignis, n (%)	13 (19)	5 (7)
Kaplan-Meier-Schätzer, in Tagen Median [95%-KI]	NA [NA;NA]	NA [NA;NA]
p-Wert[3)]		0,0338

[1)] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[2)] Die Darstellung beruht auf einer Auswertung, in die die Anzahl der Patienten mit Pruritus aus jedem Studienarm einging.
[3)] Basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Faktoren Behandlung und Randomisierung.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht erreicht; OCA: Obeticholsäure.

Neben Pruritus wurden kardiovaskuläre Ereignisse, leberbedingte Ereignisse und lipidbedingte Ereignisse im Studienbericht als UE von besonderem Interesse benannt.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Es wurden die SOC Herzerkrankungen sowie embolische und thrombotische Ereignisse oder ischämische Ereignisse berücksichtigt. 5 Patienten im Placeboarm (7 %) und 6 Patienten im Tritrationsarm (9 %) erlitten mindestens ein kardiovaskuläres UE während der Gesamtstudienzeit.

Hepatische Ereignisse

Um UE der Leber zu identifizieren, einschließlich UE, die auf Cholestase, Verletzung der Leber oder einer Leberdekompensation hinweisen, wurden MedDRA-SOC und Preferred Terms nach Leber-Gallen-Erkrankungen, Gastrointestinalen Störungen, Untersuchungen, Erkrankungen des Nerven-

systems und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort überprüft. Mit einer Funktionsstörung der Leber verbundene UE traten bei 3 Patienten im Placeboarm (4 %) und bei 5 Patienten in der Titrationsgruppe (7 %) während der DB-Phase auf.

Lipid-bezogene Ereignisse

Die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Untersuchungen wurden dafür berücksichtigt. Bei 2 Patienten im Placeboarm (3 %) und 1 Patienten im Titrationsarm (1 %) kam es zu mindestens einem lipid-bezogenem UE während der DB-Phase.

LTSE-Phase

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse zu UE in der LTSE-Phase (Datenschnitt: 31. August 2014) für die Patientengruppe WADD ≤ 10 mg OCA dargestellt. Insgesamt traten bei fast allen Studienteilnehmern UE auf (bei 150 von 172 Patienten [87 %]).

Tabelle 29: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse in der LTSE-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

Patienten mit mindestens einem…	**WADD ≤ 10 mg OCA (N=172)** *n (%)*
UE[1)] UE-Pruritus	150 (87) 71 (41)
UE nach Schweregrad[1)] mild moderat schwer	 50 (29) 60 (35) 40 (23)
UE-Pruritus nach Schweregrad[1)] mild moderat schwer	 18 (10) 30 (17) 23 (13)
SUE	13 (8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte aufgrund von Pruritus	9 (5) 5 (3)
UE, das zum Tod führte	1 (0,6)

[1)] Definiert als jedes UE, dass neu aufgetreten ist, sich in der Häufigkeit veränderte oder mit Studienbeginn der LTSE-Phase verschlechterte.

Abkürzungen: LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; OCA: Obeticholsäure; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von 10 % oder höher sind für die Patientenpopulation WADD < 10 mg OCA in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in der LTSE-Phase der POISE-Studie

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term[1)]	**WADD <10 mg OCA (N=172)** *n (%)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Pruritus	80 (47) 71 (41)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term[1)]	**WADD <10 mg OCA (N=172)** *n (%)*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Nasopharyngitis Harnwegsinfekt	61 (35) 13 (8) 14 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[2)]	58 (34)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Fatigue	41 (24) 17 (10)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes[2)]	44 (26)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (17)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[2)]	24 (14)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[2)]	28 (16)
Untersuchungen[2)]	22 (13)

[1)] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.
[2)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad von 2 % oder höher sind für die Patientenpopulation WADD < 10 mg OCA in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mit Inzidenz ≥2 % in der LTSE-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term[1)]	**WADD < 10 mg OCA[2)] (N=172)** *n (%)*		
	mild (n=50)	**moderat (n=60)**	**schwer (n=40)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Pruritus	21 (12) 18 (10)	34 (20) 30 (17)	25 (15) 23 (13)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Nasopharyngitis	42 (24) 13 (8)	17 (10) 0	2 (1) 0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[3)]	32 (19)	20 (12)	6 (3)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes[3)]	25 (15)	17 (10)	2 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[3)]	30 (17)	10 (6)	1 (< 1)
Erkrankungen des Nervensystems[3)]	24 (14)	6 (3)	0
Verletzungen, Vergiftungen und eingriffsbedingte Erkrankungen[3)]	17 (10)	11 (6)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[3)]	17 (10)	6 (3)	1 (< 1)
Untersuchungen[3)]	18 (10)	3 (2)	1 (< 1)

[1)] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

[2] Patienten, die mehr als ein UE berichten, werden nur einmal mit dem höchsten Schweregrad pro WADD-Gruppe gezählt.
[3] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von 2 % oder höher sind für die Patientenpopulation WADD < 10 mg OCA in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 2 % in der LTSE-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

MedDRA-Systemorganklasse[1]	**WADD <10 mg OCA (N=172)** *n (%)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[2]	5 (3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[2]	3 (2)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes[2]	4 (2)

[1] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.
[2] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 2 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Vom pU beschriebene unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind für die Patientenpopulation WADD < 10 mg OCA in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 33: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der LTSE-Phase der POISE-Studie (Safety-Population)

UE von besonderem Interesse[1]	**WADD von ≤ 10 mg OCA**	
	Patienten (N=172) n (%)	**Ereignisse gesamt (N=726) n**
Herzerkrankungen[2]	12 (7)	18
Dyslipidaemie[3]	5 (3)	6
Lebererkrankungen[4]	12 (7)	19
Pruritus[5]	111 (65)[6]	285

[1] Patienten mit mehr als einem UE von besonderem Interesse wurden je Behandlungsarm nur einmal gezählt.
[2] Herzerkrankungen sind definiert als jedes Ereignis nach MedDRA-SOC Herzerkrankungen oder MedDRA-SMQ Embolie und thrombotischen Ereignissen oder Ischämische Herzerkrankungen.
[3] Dyslipidaemie sind definiert als ausgewählte Ereignisse nach MedDRA-SMQ Dyslipidämie.
[4] Leberfunktionsstörungen beinhalten hepatische Störungen nach MedDRA-SMQ, ausgenommen der SMQ: angeborene, familiäre, neonatale oder genetische Erkrankungen der Leber, nicht-infektiöse Hepatitis, Leberinfektionen und schwangerschaftsbedingte Leberfunktionsstörungen.
[5] Pruritis ist ein Ereignis nach Preferred Term, einschließlich „Prur“. Patienten, die mehr als ein UE berichten, werden nur einmal mit dem höchsten Schweregrad pro WADD-Gruppe gezählt.
[6] Diskrepanz in den Studienunterlagen. In Tabelle 29 wird von 71 Patienten berichtet, die mindestens ein UE-Pruritus hatten. Es bleibt unklar, weshalb hier von 111 Patienten berichtet wird.

Abkürzungen: LTSE: Langzeit-Sicherheitsstudie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OCA: Obeticholsäure; SOC: Systemorganklasse/n; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

2.6.6 Subgruppenanalysen für Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo)

Der pU hat in Modul 4 des Herstellerdossiers die Ergebnisse für die 12-monatige DB-Phase differenziert nach Therapieschema (Mono- vs. Kombinationstherapie) für die OCA-Titrationsgruppe dargestellt. Da es sich hierbei um eine Post-hoc-Auswertung handelt und die Ergebnisse nicht im Studienbericht berichtet werden, werden nachfolgend die Ergebnisse als Subgruppenanalysen präsentiert. So wurde die Kombinationstherapie von OCA+UDCA gegenüber UDCA+Placebo (65 vs. 68 Patienten) und die Monotherapie OCA gegenüber Placebo (5 vs. 5 Patienten) verglichen. Aufgrund der geringen Patientenfallzahl in der Monotherapie (N=10) werden die Ergebnisse dieser Subgruppe aufgrund der Aussageunsicherheiten nicht berichtet.

In Tabelle 34 sind Demographie und Baseline-Charakteristika für die Patienten mit Kombinationstherapie aus dem OCA-Titrationsarm dargestellt. In dem Behandlungsarm war die Mehrzahl der Patienten weiblich (OCA+UDCA: 92 %; UDCA+Placebo: 93 %) und unter 65 Jahre alt (OCA+UDCA: 89 %; UDCA+Placebo: 82 %). Alle Patienten erhielten zu Baseline eine UDCA-Behandlung.

In Bezug auf die PBC-Charakteristik waren beide Behandlungsarme vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der PBC-Diagnose bei 47 Jahren. Die mediane Dauer der PBC in Jahren lag in der OCA+UDCA-Titrationsgruppe bei 7,3 Jahren und in der UDCA+Placebo-Gruppe bei 7,4 Jahren.

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulation in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie zu Baseline differenziert nach Kombinations- und Monotherapie (ITT-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	**Kombinationstherapie**	
	OCA+UDCA[1)] (N=65)	**UDCA+Placebo (N=68)**
Geschlecht, n (%)		
männlich	5 (8)	5 (7)
weiblich	60 (92)	63 (93)
Alter, in Jahren		
MW (SD)	55,2 (9,42)	55,2 (10,28)
Median (min;max)	54 (29;81)	55,5 (34;79)
Altersklassen, n (%)		
< 65 Jahre	58 (89)	56 (82)
≥ 65 Jahre	7 (11)	12 (18)
Alter bei PBC-Diagnose, in Jahren		
MW (SD)	46,7 (10,47)	47,1 (9,57)
Median (min;max)	47 (25;77)	47 (31;74)
Altersklasse bei PBC-Diagnose, n (%)		
< 50 Jahre	37 (57)	43 (63)
≥ 50 Jahre	28 (43)	25 (37)
Dauer der PBC, in Jahren		
MW (SD)	8,6 (5,76)	8,3 (5,35)
Median (min;max)	7,3 (0,8;27)	7,4 (0,9;21,8)
Dauer der PBC-Klassen, n (%)		
≤ 7,5 Jahre	33 (51)	37 (54)
> 7,5 Jahre	32 (49)	31 (46)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Kombinationstherapie	
	OCA+UDCA[1] (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)
Ethnie (genetisch), n (%)		
kaukasisch/weiß	63 (97)	61 (90)
nicht-kaukasisch	2 (3)	7 (10)
Region, n (%)		
EMEA	42 (65)	44 (65)
Nordamerika	18 (28)	21 (31)
Australien	5 (8)	3 (4)
UDCA-Behandlung zu Baseline, n (%)		
ja	65 (100)	68 (100)
nein	0	0
Leberbiopsie vor Studienbeginn, n (%)		
ja	11 (17)	7 (10)
nein	54 (83)	61 (90)
Pruritus in der Anamnese, n (%)		
ja	42 (65)	45 (66)
nein	23 (35)	23 (34)
Intensität des letzten Pruritus-Ereignisses mit Pruritus in der Anamnese, n (%)		
mild	28 (67)	29 (64)
moderat	11 (26)	14 (31)
schwer	2 (5)	1 (2)
unbekannt	1 (2)	1 (2)
Pruritus zu Baseline, n (%)		
ja	35 (54)	45 (66)
nein	30 (46)	23 (34)
Fatigue in der Anamnese, n (%)		
ja	33 (51)	45 (66)
nein	32 (49)	23 (34)
Gesamt-Intensität der PBC-bedingten Fatigue, n (%)		
mild	14 (22)	26 (38)
moderat	14 (22)	14 (21)
schwer	5 (8)	3 (4)
ALP zu Baseline (U/l)[2]		324,6 (114,7)
MW (SD)	313,6 (94,8)	310,2 (143,8;745,9)
Median (min;max)	279,5 (186,8;566,3)	
Totales Bilirubin zu Baseline (µmol/l)[2]		
MW (SD)	10,3 (5,7)	11,7 (7,4)
Median (min;max)	8,6 (2,1;36,4)	8,9 (2,3;37,4)
Albumin zu Baseline (g/l)		
MW (SD)	43,2 (2,9)	42,7 (3,2)
Median (min;max)	43 (34,0;50,5)	43 (32,5;48,0)

[1] Behandlungsarm "OCA-Titration".
[2] Gerundet auf erste Nachkommastelle.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; DB: Doppelblind; EMEA: Europa, Naher Osten und Afrika; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

2.6.6.1 Mortalität

In der Kombinationstherapie trat während der 12-monatigen DB-Phase in der Behandlungsgruppe OCA+UDCA ein und in der Behandlungsgruppe UDCA+Placebo kein Todesfall auf. Wie in Abschnitt 2.6.2 beschrieben: Ursache für diesen Todesfall war Herzversagen aufgrund einer umfangreichen Krankenvorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen, der nach Angabe des pU nicht im direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (nach CMH-Test: p=0,3063).

2.6.6.2 Morbidität

Pruritus

In der Subgruppenanalyse für die Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo) zeigten sich ausschließlich für den Gesamtscore, die Einzeldomäne Richtung und für die VAS signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von OCA+UDCA. Allerdings überlappen die 95%-Konfidenzintervalle (-KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) die Relevanzschwelle von 0,2 – die in Abwesenheit einer Minimal Important Difference (MID) für Gruppenunterschiede gewählt wurde – in allen Domänen und der VAS, sodass sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

Tabelle 35: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und der Pruritus-VAS in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie in der Kombinationstherapie (ITT-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	**OCA+UDCA (N=65)**	**UDCA+Placebo (N=68)**	**LS-MWD [95%-KI] SMD [95%-KI] p-Wert**
5-D-Fragebogen[1)] – Gesamtscore			
Anzahl (%)	57 (87,7)	60 (88,2)	0,73 [0,12;1,33] 0,44 [0,07;0,8] 0,0182
Baseline MW (SD)	10,2 (3,6)	11 (5,1)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	1,24 (0,29)	0,51 (0,29)	
5-D-Fragebogen[1)] – Dauer			
Anzahl (%)	59 (90,8)	64 (94,1)	0,09 [-0,07;0,25] 0,19 [-0,16;0,54] 0,2908
Baseline MW (SD)	1,2 (0,6)	1,4 (1)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,29 (0,07)	0,2 (0,06)	
5-D-Fragebogen[1)] – Schweregrad			
Anzahl	62	65	0,1 [-0,03;0,22] 0,26 [-0,09;0,61] 0,1369
Baseline MW (SD)	1,9 (1)	2 (1)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,2 (0,05)	0,1 (0,05)	
5-D-Fragebogen[1)] – Richtung			
Anzahl	58	60	0,3 [0,1;0,5]

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)	LS-MWD [95%-KI] SMD [95%-KI] p-Wert
Baseline MW (SD)	3,1 (1,2)	3,1 (1,5)	0,53 [0,17;0,9] 0,0037
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,24 (0,15)	-0,06 (0,15)	
5-D-Fragebogen[1)] – Behinderung			
Anzahl	61	64	0,13 [-0,05;0,3] 0,25 [-0,1;0,61] 0,1523
Baseline MW (SD)	1,8 (1,1)	1,9 (1,4)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,2 (0,06)	0,08 (0,06)	
5-D-Fragebogen[1)] – Verteilung			
Anzahl	62	65	0,05 [-0,11;0,21] 0,11 [-0,24;0,46] 0,5256
Baseline MW (SD)	2 (1,2)	2,3 (1,5)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,31 (0,06)	0,26 (0,06)	
Pruritus-VAS[2)]			
Anzahl	62	65	3,98 [0,75;7,21] 0,43 [0,07;0,78] 0,0159
Baseline MW (SD)	21,3 (25,5)	25,7 (27,1)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	4,16 (1,41)	0,18 (1,36)	

[1)] Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Punktwert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
[2)] Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwerer Pruritus).

Abkürzungen: DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwertdifferenz; OCA: Obeticholsäure; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; UDCA: Ursodesoxycholsäure; VAS: visuelle Analogskala.

Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse des primären kombinierten Endpunktes und dessen Einzelkomponenten der POISE-Studie für Monat 6 und 12 dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des primären kombinierten Endpunktes für OCA+UDCA gegenüber UDCA+Placebo.

Tabelle 36: Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt und den Einzelkomponenten nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie in der Kombinationstherapie (ITT-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Monat 6		Monat 12	
	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)
Anteil Patienten mit ALP < 1,67 x ULN, Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %				
Ereignisse, n (%)	22 (33,85)	5 (7,35)	30 (46,15)	7 (10,29)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Monat 6		Monat 12	
	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)
RR [95%-KI]	4,64 [1,89;11,38]		4,45 [2,12;9,34]	
p-Wert[1)]	0,0001		<0,0001	
ALP < 1,67 x ULN				
Ereignisse, n (%)	23 (35,38)	8 (11,76)	31 (47,69)	12 (17,65)
RR [95%-KI]	3,07 [1,5;6,27]		2,69 [1,53;4,71]	
p-Wert[1)]	0,0011		0,0002	
Bilirubin ≤ ULN				
Ereignisse, n (%)	61 (93,85)	55 (80,88)	57 (87,69)	54 (79,41)
RR [95%-KI]	1,09 [0,96;1,24]		1,08 [0,96;1,22]	
p-Wert[1)]	0,0219		0,1782	
ALP-Reduktion ≥ 15 %				
Ereignisse, n (%)	47 (72,31)	18 (26,47)	50 (76,92)	21 (30,88)
RR [95%-KI]	2,7 [1,77;4,14]		2,48 [1,7;3,63]	
p-Wert[1)]	<0,0001		<0,0001	

[1)] Berechnung der p-Werte basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase/n; DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OCA: Obeticholsäure; RR: Relatives Risiko; UDCA: Ursodesoxycholsäure; ULN: obere Normgrenze.

2.6.6.3 Lebensqualität

Die Subgruppenanalyse für die Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo) zeigte für die Domänen Generelle Symptome, Jucken, Fatique und Kognitive Funktionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im Gegensatz dazu konnte in der sozialen und emotionalen Domäne ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OCA+UDCA gezeigt werden. Allerdings überlappen die SMD der 95%-KI die Relevanzschwelle von 0,2 in allen Domänen und der VAS, sodass sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

Tabelle 37: Ergebnisse zum PBC-40-Fragebogen nach 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (ITT-Population)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)	LS-MWD [95%-KI] SMD [95%-KI] p-Wert
Generelle Symptome[1)]			
Anzahl	64	67	-0,31 [-0,76;0,13] -0,24 [-0,58;0,11] 0,1699
Baseline MW (SD)	13,6 (5,2)	13,6 (5,3)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	-0,61 (0,17)	-0,3 (0,16)	

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	OCA+UDCA (N=65)	UDCA+Placebo (N=68)	LS-MWD [95%-KI] SMD [95%-KI] p-Wert
Jucken[1)]			
Anzahl	63	67	0,29 [-0,11;0,68] 0,25 [-0,1;0,59] 0,1549
Baseline MW (SD)	4 (3,4)	4,3 (3,8)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,55 (0,15)	0,27 (0,14)	
Fatigue[1)]			
Anzahl	64	67	0,24 [-0,24;0,72] 0,17 [-0,17;0,52] 0,3226
Baseline MW (SD)	11,1 (5,4)	11,5 (5,9)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,16 (0,18)	-0,08 (0,17)	
Kognitive Funktion[1)]			
Anzahl	64	67	0,24 [-0,24;0,72] 0,17 [-0,17;0,52] 0,3226
Baseline MW (SD)	11,1 (5,4)	11,5 (5,9)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,16 (0,18)	-0,08 (0,17)	
Soziale Domäne[1)]			
Anzahl	64	67	0,96 [0,13;1,79] 0,40 [0,05;0,74] 0,0233
Baseline MW (SD)	19,1 (8,4)	21 (8,8)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	0,02 (0,31)	-0,94 (0,3)	
Emotionale Domäne[1)]			
Anzahl	64	67	0,34 [0,05;0,63] 0,40 [0,05;0,74] 0,0233
Baseline MW (SD)	6,3 (2,7)	7 (3,3)	
Veränderung zu Baseline LS-MW (SE)	-0,12 (0,11)	-0,46 (0,11)	

[1)] Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatique (11 bis 66) Kognitive Funktion (6 bis 30), soziale Domäne (8 bis 50), emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwertdifferenz; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

LTSE-Phase

Der pU zieht in Modul 4 des Herstellerdossiers allein diejenigen Patienten als bewertungsrelevant heran, die während der verblindeten RCT-Phase im Titrationsarm behandelt worden waren. Mit Eintritt in die LTSE-Phase begannen alle Patienten aus der Titrationsphase mit 5 mg OCA täglich. Der pU stellt in Modul 4 (S. 152 ff) dar, dass diese Auswahl der Patienten der deutschen Zulassung (Fachinformation) von Obeticholsäure entspricht. Dies ist inhaltlich nicht nachzuvollziehen, weil aus

Sicht der LTSE-Phase die verblindete Phase lediglich die Vortherapie darstellt und durchaus auch Patienten aus dem Placebo+UDCA-Arm in die bewertungsrelevante Auswertung der LTSE-Phase hätten eingeschlossen werden können: Die Abtritirierung von 10 auf 5 mg täglich ist laut Zulassung ebensowenig ausgeschlossen wie die Vorbehandlung mit UDCA (Monotherapie) oder UDCA+Placebo (Kombinationstherapie). Vor diesem Hintergrund werden keine zusätzlichen Ergebnisse aus Modul 4 in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet.

2.6.6.4 Sicherheitsendpunkte

In Tabelle 38 sind die Ergebnisse UE in der 12-monatigen DB-Phase für die Kombinationstherapie der POISE-Studie dargestellt. Insgesamt traten bei fast allen Studienteilnehmern UE auf (OCA+UDCA: 92,2 %; UDCA+Placebo: 89,7 %). SUE, schwere UE (ohne UE-Pruritus) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten traten numerisch häufiger im OCA+UDCA-Arm als im UDCA+Placebo-Arm auf. Für die Patienten mit Kombinationstherapie zeigte sich in den Kategorien kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Als ergänzende Analyse wurden in der folgenden Tabelle die schweren UE mit dem UE-Pruritus dargestellt. Hier fand sich ein signifikanter Nachteil für OCA+UDCA gegenüber UDCA+Placebo (RR: 2,21 [95%-KI: 1,08;4,52], p=0,0247).

Tabelle 38: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse in der 12-monatigen DB-Phase für die Kombinationstherapie der POISE-Studie (Safety-Population)

Patienten mit mindestens einem…	**OCA+UDCA (N=65)** *n (%[1])*	**UDCA+Placebo (N=68)** *n (%[1])*	**RR [95%-KI] p-Wert[2]**
UE	60 (92,3)	61 (89,7)	1,03 [0,92;1,14][3] 0,6027
SUE	8 (12,3)	3 (4,4)	2,79 [0,78;10,07] 0,1006
schwere UE ohne UE-Pruritus	9 (13,9)	6 (8,8)	1,58 [0,6;4,17] 0,3627
schwere UE mit UE-Pruritus	16 (29,2)	9 (13,2)	2,21 [1,08;4,52] 0,0247
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	5 (7,7)	1 (1,5)	5,29 [0,64;43,92] 0,0858

[1] Gerundet auf erste Nachkommastelle.
[2] Berechnung der p-Werte basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
[3] Modell ohne Stratifikations-Faktoren.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; KI: Konfidenzintervall; OCA: Obeticholsäure; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von 10 % oder höher sind in Tabelle 39 dargestellt – hier analog zu Modul 4 nur auf Ebene der Preferred Terms (PT). Unterschiede von 5%-Punkten oder mehr zwischen den Studienarmen fanden sich in folgenden Preferred Terms: für „Pruritus“ und „Nasopharyngitis“ fielen die Unterschiede von ≥ 5%-Punkten zwischen den Armen zuungunsten von OCA+UDCA aus; für „Infektionen der oberen Atemwege“, „Infektionen der Uringänge“, „Diarrhoe“ und „Insomnie“ fielen die Unterschiede von ≥ 5%-Punkten zugunsten von OCA+UDCA aus.

Tabelle 39: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population, Preferred Terms in der Reihenfolge der Häufigkeiten)

Preferred Term[1)]	**OCA+UDCA (N=65)** *n (%)*	**UDCA+Placebo (N=68)** *n (%)*
Pruritus	35 (54)	28 (41)
Fatigue	11 (17)	9 (13)
Nasopharyngitis	16 (25)	10 (15)
Infektionen der oberen Atemwege	4 (6)	8 (12)
Infektionen der Uringänge	3 (5)	8 (12)
Übelkeit	4 (6)	7 (10)
Diarrhoe	2 (3)	7 (10)
Kopfschmerzen	12 (18)	11 (16)
Insomnie	2 (3)	7 (10)

[1)] Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; OCA: Obeticholsäure; UDCA: Ursodesoxycholsäure.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Obeticholsäure

Gemäß Zulassung ist Obeticholsäure (OCALIVA®) indiziert zur Behandlung der primär biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primär 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. Es ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Obeticholsäure (OCA) basiert auf der Zulassungsstudie POISE 747-301, einer 12-monatigen randomisierten, doppelblinden dreiarmigen placebokontrollierten Phase-III-Studie (OCA 10 mg, OCA-Titration und Placebogruppe) mit einer daran anschließenden, auf fünf Jahre ausgerichteten einarmigen offenen Langezeitsicherheitsstudie (LTSE-Phase). Es handelt sich in der 12-monatigen DB-Phase um eine dreiarmige Studie, wobei der Arm der Interventionsgruppe (OCA 10mg) entsprechend der Fachinformation als nicht zulassungskonform zu bewerten ist, da es sich hierbei um eine feste Dosis ohne Titration handelt. Gemäß der Fachinformation ist OCA mit einer Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich zugelassen. Auf der Grundlage der Verträglichkeit sollte die Dosis nach 6 Monaten auf 10 mg einmal täglich erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen. Vor diesem Hintergrund wurde dieser Interventionsarm in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für die anschließende einarmige LTSE-Phase wurde mit Amendment 4 (25. August 2014) die mögliche Auftitrierung auf bis zu 25 mg auf maximal 10 mg OCA täglich begrenzt. Da bis zu Amendment 4 eine Titrierung über 10 mg täglich möglich war, laut Fachinformation eine Titration von mehr als 10 mg allerdings nicht vorgesehen ist, werden diejenigen Patienten in der Nutzenbewertung ausgeschlossen, die über den Behandlungszeitraum durchschnittlich mehr als 10 mg OCA erhalten haben (21 von 193 Patienten). Wenngleich es rein rechnerisch möglich ist, dass auch Patienten mit einer durchschnittlichen Dosis von ≤ 10 mg OCA für einen bestimmten Zeitraum eine höhere Dosis als 10 mg erhalten haben können, ist bei einer mittleren WADD von 7,3 mg (vgl. Tabelle 15) davon auszugehen, dass diese Patientenzahl klein bzw. der Einnahmezeitraum einer höheren Dosis kurz ist.

Zusätzlich wurden vom pU drei Phase-II-Studien eingereicht, deren Dosierung vom Dosisschema laut Fachinformation (OCA ohne Titrationsphase mit 5 mg für 6 Monate) abweicht und dementsprechend für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Obeticholsäure wurde von der EMA mit einer „conditional marketing authorization“ zugelassen. Die Zulassung unter “besonderen Bedingungen” ist mit der Auflage weiterer Studienergebnisse verknüpft:

- Studie 747-302 zum Umfang der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer konfirmatorischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei PBC-Patienten, die UDCA nicht tolerieren oder nicht auf die Behandlung ansprechen;
- Studie 747-401 zum Ausmaß der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei PBC-Patienten mit moderaten bis schweren Leberfunktionsstörungen.

Hierzu sind für die Studie 747-302 Daten im Jahr 2023 und für die Studie 747-401 im Jahr 2020 zu erwarten [5].

Zusammengefasst ist in der 12-monatigen DB-Phase sowie der LTSE-Phase der Studie POISE 747-301, unter Berücksichtigung der zuvor genannten Ausschlüsse von Patienten (OCA 10 mg) in dieser Studie, von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

3.2 Design und Methodik der POISE-Studie

12-monatige DB-Phase

In die 12-monatige DB-Phase wurden Patienten eingeschlossen, die entweder noch mit UDCA behandelt werden konnten (mindestens 12 Monate mit einer stabilen Dosis für ≥ 3 Monate) oder die für eine Therapie mit UDCA nicht oder nicht mehr zur Verfügung standen (für ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss). Der Einschluss in die Studie vom ersten Patienten bis zur letzten Nachbeobachtung des letzten Patienten lag zwischen März 2012 und Dezember 2013. Zentrales Einschlusskriterium in die Studie war das Vorhandensein mindestens einer der folgenden biochemischen Werte: ALP ≥ 1,67 x ULN und/oder Gesamt-Bilirubin > ULN aber < 2 x ULN. Entsprechend der Baseline-Charakteristika zu den a priori definierten Kriterien lässt sich ableiten, dass die Mehrzahl der Patienten (92 %) einen Bilirubinwert ≤ ULN aufwiesen. Während bezogen auf den ALP-Wert 27 % der Patienten in der OCA-Titrationsgruppe und 32 % der Patienten in der Placebogruppe einen ALP-Wert > 3 x ULN zu Baseline (vgl. Tabelle 12). Gemäß den Angaben der FDA [24] wird unter Bezugnahme der Rotterdam-Kriterien (Gesamtbilirubin, Albumin), welche der Einteilung des PBC-Krankheitsstadiums dienen, geschlussfolgert, dass es sich bei dem Patientenkollektiv in der POISE-Studie überwiegend um Patienten im frühen PBC-Krankheitsstadium handelt [25].

Die Randomisierung erfolgte verblindet in einem Verhältnis 1:1:1. So erhielten die Patienten mit Studienbeginn entweder die fixe Dosis OCA 10 mg, OCA 5 mg (Titrationsgruppe) oder Placebo, wobei die Interventionsgruppe OCA 10 mg wie bereits eingangs beschrieben als nicht zulassungskonform zu bewerten ist und keinen Eingang in die Nutzenbewertung findet. In der Titrationsgruppe konnte auf der Grundlage der Verträglichkeit die Dosis zu Monat 6 auf 10 mg erhöht werden, um ein optimales Ansprechen zu erzielen. Dazu musste eines der folgenden Kriterien erfüllt werden:

- ALP ≥ 1,67 x ULN und/oder
- Gesamt-Bilirubin > ULN oder
- < 15 % ALP-Reduktion bei Monat 6 im Vergleich zu den mittleren Vorbehandlungswerten in der DB-Phase und
- sofern UE, wie z. B. schwerer Pruritus, die Gabe einer höheren Dosis nicht beschränken.

In den zwei für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen bestand die Möglichkeit einer Mono- oder Kombinationstherapie. Während in der OCA-Titrationsgruppe die Patienten entweder OCA als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA erhalten konnten, erhielten die Patienten in der Placebogruppe entweder Placebo als Monotherapie oder Placebo in Kombination mit UDCA. Gemäß einer Post-hoc-Analyse in Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die Ergebnisse differenziert nach Mono- und Kombinationstherapie aufbereitet. Aufgrund der geringen Fallzahl (OCA-Titrationsarm: N=5; Placeboarm: N=5; Gesamt: N=10) werden die Ergebnisse wegen der Aussageunsicherheiten nicht berichtet. Folglich liegen für Patienten, die für eine UDCA-Substitution aufgrund einer UDCA-Intoleranz nicht geeignet sind, keine aussagekräftigen Daten vor. Die FDA [25] unterstreicht diesen Aspekt und fordert zusätzliche Daten im Rahmen einer konfirmatorischen Studie.

Das Ziel der 12-monatigen DB-Phase war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von OCA im Vergleich zu Placebo. Der primäre Endpunkt, sowohl in der 12-monatigen DB-Phase als auch in der LTSE-Phase, war ein aus drei Einzelkomponenten kombinierter Endpunkt:

Anteil von Patienten mit ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und ALP-Reduktion ≥ 15 %. Dieser wurde für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft (vgl. Tabelle 8). Zudem fehlen im Studienbericht Angaben zu den Einzelkomponenten ALP < 1,67 x ULN und Gesamt-Bilirubin ≤ ULN, sodass für diese Endpunkte keine Aussage für die Studienpopulation getroffen werden kann. Demgegenüber finden sich in der Post-hoc-Auswertung in Modul 4 Angaben zu den Einzelkomponenten für die Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. Placebo+UDCA; N=133), in der Patienten mit Monotherapie OCA (N=10) unberücksichtigt bleiben. Hier ist eine Aussage für die Einzelkomponenten des primären kombinierten Endpunktes möglich, auch wenn nur auf Subgruppenniveau.

Insgesamt wurden in die 12-monatigen DB-Phase 71 Patienten in die OCA-Titrationsgruppe und 73 Patienten in die Placebogruppe (N=144) randomisiert. Ein Patient in der OCA-Titrationsgruppe zog seine Einverständniserklärung nach der Randomisierung und vor Beginn der Studienmedikation zurück. Somit wurden insgesamt 143 Patienten in die ITT- bzw. Safety-Population eingeschlossen (OCA-Titration: 70; Placebo: 73). Insgesamt wurde während der 12-monatigen DB-Phase die Behandlung bei 10 von 143 Patienten (6,9 %) abgebrochen. Die Mehrzahl der Patienten in der OCA-Titrationsgruppe und in der Placebogruppe erhielten UDCA zu Baseline (jeweils 93 %). Die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (OCA-Titration: 360 Tage; Placebo: 361 Tage) war annähernd gleich. In beiden Behandlungsarmen war die Mehrzahl der Patienten weiblich (jeweils 93 %), unter 65 Jahre alt (OCA-Titration: 86 %; Placebo: 82 %) und Kaukasier (OCA-Titration: 96 %; Placebo: 90 %). Das mediane Alter war in beiden Behandlungsgruppen mit 48 Jahren gleich. Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatte einen Pruritus zu Studienbeginn, wobei Patienten in der Placebogruppe häufiger betroffen waren (OCA-Titration: 53 %; Placebo: 64 %). Dabei stufte die Mehrheit der Patienten den Pruritus-Schweregrad als mild oder moderat ein (OCA-Titration: insgesamt 53 %; Placebo: insgesamt 62 %). Einen schweren Pruritus zu Baseline gaben ausschließlich 2 Patienten in der Placebogruppe an, obwohl ein schwerer Pruritus per se als Ausschlusskriterium gemäß Amendment 2 (Stand: 4. April 2012) festgelegt wurde. In der Placebogruppe zeigte sich im Gegensatz zur OCA-Titrationsgruppe eine erhöhte PBC-bedingte Fatique in der Anamnese (Placebo: 67 % vs. OCA-Titration: 54 %).

Die vorliegende Version des SAP 1.0 wurde am 5. März 2014 nach Beendigung der doppelblinden 12-monatigen Studienphase verfasst. Der Einschluss in die Studie vom ersten Patienten bis zur letzten Nachbeobachtung des letzten Patienten lag zwischen März 2012 und Dezember 2013. Vor diesem Hintergrund muss konstatiert werden, dass der finale SAP 1.0 erst nach Beendigung der 12-monatigen DB-Phase verfasst wurde. Dennoch wurden gemäß Protokoll (Amendment 3 vom 24. September 2012) die statistischen Analysen beschrieben und im SAP zum Teil modifiziert. Im Studienbericht (Stand: 17. April 2015) wird über Änderungen von protokollspezifischen Analysen im SAP 1.0 berichtet. So wurde u. a. die Erfassung der sekundären Endpunkte (krankheitsspezifische Symptome) mithilfe der Pruritus-VAS und dem 5-D-Pruritus-Fragebogen nachträglich geändert und auf Basis der Sicherheitspopulation analysiert.

Zusammengefasst wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering eingeschätzt.

LTSE-Phase

Die offene und damit unverblindete einarmige LTSE-Phase schloss sich unmittelbar an die 12-monatige DB-Phase an und ist auf 5 Jahre ausgelegt (aktuell noch laufend). Die Ziele der LTSE-Phase waren die Bewertung der Effektivität und der Sicherheit der Behandlung mit OCA sowie der Dauerhaftigkeit der Effekte aus der 12-monatigen DB-Phase. Die Daten der LTSE-Phase wurden vom pU nicht zusammen mit dem Dossiers eingereicht, sondern wurden seitens der Geschäftsstelle

des G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung nachgefordert. Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe kann auf Studien- und Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Die LTSE-Phase wird supportiv zu der 12-monatigen DB-Phase herangezogen. Die Auswertungen erfolgten deskriptiv und nicht-vergleichend.

Bei der LTSE-Phase liegt ein nicht a priori geplanter Interimsbericht (Stand: 21. April 2015) mit einem Datenschnitt vom 31. August 2014 vor. Gemäß Studienprotokoll erhielten alle Patienten mit Beginn der LTSE-Phase 5 mg OCA, unabhängig von ihrer OCA Dosierung während der 12-monatigen DB-Phase. Es bleibt unklar, weshalb eine Ab- bzw. Zurücktitrierung der Dosierung auf 5 mg zu Beginn der LTSE-Phase auch bei Patienten erfolgte, die bereits während der DB-Phase auf 10 mg auftitriert wurden und diese Dosierung toleriert haben. Die Rationale und klinische Sinnhaftigkeit werden nicht erläutert.

Mit Amendment 4 (25. August 2014) wurde die Möglichkeit der Auftitrierung 25 mg auf 10 mg OCA täglich begrenzt. Diese Änderung erfolgte allerdings erst 8 Monate nachdem der letzte Patient in die LTSE-Phase eingeschlossen wurde (letzter Patient beendete die 12-monatige DB-Phase im Dezember 2013). Patienten, die vor Amendment 4 bereits mehr als 10 mg OCA täglich erhielten, konnten entweder auf ihrer Dosierung verbleiben oder nach Entscheidung der Prüfärzte heruntertitriert werden. Die Entscheidung für den Verbleib bei der aktuellen Dosierung oder einer Abtitration der Dosis auf die zulassungskonformen 10 mg OCA wurden in den Studienunterlagen nicht nachvollziehbar operationalisiert. Drüber hinaus war es mit dem Amendment 4 möglich, dass Patienten, die während der LTSE-Phase ein Ansprechen zeigten und UDCA erhielten, die UDCA-Substitution beenden durften, wenn klinisch indiziert und durch den Prüfarzt genehmigt. Eine Begründung für diese Veränderung im Gegensatz zur 12-monatigen DB-Phase, in der eine Weitergabe der UDCA-Behandlung trotz Ansprechen indiziert war, findet sich ebenfalls nicht in den Studienunterlagen.

Da bis zum Amendment 4 eine Titrierung über 10 mg täglich möglich war, werden diejenigen Patienten in der Nutzenbewertung ausgeschlossen, die über den Behandlungszeitraum durchschnittlich mehr als 10 mg OCA erhalten haben (21 von 193 eingeschlossenen Patienten). Demnach erhielten 172 Patienten im Rahmen der LTSE-Phase eine gewichtete durchschnittliche Tagesdosis (WADD) OCA von ≤ 10 mg. Von den 172 Patienten waren während der 12-monatigen DB-Phase 56 Patienten (33 %) in der Placebogruppe, 59 Patienten (34 %) in der OCA-Titrationsgruppe und 57 Patienten (33 %) in der fixen OCA-10-mg-Gruppe. Die mediane Behandlungsdauer unter OCA lag bei 634 Tagen, wobei die Mehrzahl der Patienten (N=144) für mindestens ein Jahr und mehr OCA erhielten (vgl. Tabelle 15). Die Mehrzahl der Patienten erhielt UDCA zu Baseline (92 %). Insgesamt wurde während der LTSE-Phase die Behandlung von 10 der 193 Patienten (5,2 %) abgebrochen, von denen wiederum 9 Patienten der für diese Nutzenbewertung relevanten WADD-Gruppe ≤ 10 mg OCA zuzuordnen sind.

Zu beachten ist, dass für jene Patienten, die während der 12-monatigen DB-Phase Placebo erhielten, als Baselinewerte Tag 0 der LTSE-Phase gewählt wurde. Demgegenüber war der Baselinewert für jene Patienten, die während der DB-Phase bereits mit OCA behandelt wurden, der Durchschnittswert aller verfügbaren Daten vor Studienbeginn der 12-monatigen DB-Phase. Demnach sind die verwendeten Baselinewerte für diese Gruppen sogenannte historische und somit ein Jahr zurückliegende Werte.

3.3 Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit werden nachfolgend die Endpunkte Gesamtüberleben und Pruritus berichtet. Der primäre kombinierte Endpunkt ist für die Nutzenbewertung nicht patientenrelevant (siehe 2.5.3) und wird dementsprechend auch nicht weiter berücksichtigt.

Mortalität

Mortalität war gemäß Protokoll für die Auswertung der POISE-Studie kein geplanter Effektivitätsparameter, sondern wurden unter den Sicherheitsendpunkten erfasst.

Während der 12-monatigen DB-Phase trat in der OCA-Titrationsgruppe ein Todesfall und in der Placebogruppe kein Todesfall auf. Ursache für diesen Todesfall war Herzversagen aufgrund einer umfangreichen Krankenvorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen, die nach Angabe des pU nicht im direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

In der LTSE-Phase trat im Erhebungszeitraum (Datenschnitt: 31. August 2014) ein Todesfall auf. Der Patient verstarb an Multiorganversagen aufgrund einer Sepsis nach einer Endokarditis. Laut Angabe des pU steht der Todesfall nicht in direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Pruritus

Die Ergebnisse für den Endpunkt Pruritus werden durch den 5-D-Fragebogen und mit der VAS dargestellt und basieren auf der Safety-Population (N=143).

Während der 12-monatigen DB-Phase zeigte sich für den 5-D-Fragebogen unter Verwendung eines MMRM-Modells nach Monat 6 und Monat 12 in keiner der Domänen ein signifikanter Unterschied zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe.

In der LTSE-Phase liegen für den 5-D-Fragebogen und die VAS nur nicht-vergleichende Ergebnisse vor, weshalb eine abschließende Bewertung schwierig ist und die Aussagekraft eingeschränkt ist.

In der Subgruppenanalyse für die Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo) zeigten sich ausschließlich für den Gesamtscore, die Einzeldomäne Richtung und für die VAS signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von OCA+UDCA. Allerdings überlappen die 95%-KI der SMD die Relevanzschwelle von 0,2 – die in Abwesenheit einer MID für Gruppenunterschiede gewählt wurde – in allen Domänen und der VAS, sodass sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Auf Basis der wenigen vorgelegten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, wurden ausschließlich Mortalität und Pruritus zur Analyse der Wirksamkeit von OCA herangezogen. Eine Einschätzung zum Zusatznutzen hinsichtlich der Wirksamkeit ist aufgrund der vorliegenden Daten zur Mortalität und Pruritus eingeschränkt.

Für die 12-monatige DB-Phase kann lediglich geschlussfolgert werden, dass sich das Symptom Pruritus bei Erwachsenen mit PBC mittels 5-D-Fragebogen und VAS sowohl bezogen auf den Gesamtscore als auch bezogen auf die einzelnen Domänen nicht wesentlich zu verschlechtern scheint. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist allerdings aufgrund einer fehlenden MID für einen Gruppenunterschied unklar (vgl. Tabelle 18).

In der LTSE-Phase zeigen sich vergleichbare Ergebnisse in zum Teil gleicher Größenordnung wie in der OCA-Titrationsgruppe. Dennoch handelt es sich hier um eine nicht-vergleichende einarmige

Studie. Patienten sind mit unterschiedlichen Voraussetzungen in die Studie eingetreten, da sowohl therapienaive Patienten gegenüber OCA als auch mit OCA vorbehandelte Patienten (5 oder 10 mg) eingeschlossen wurden. Darüber hinaus erfolgte für alle Patienten, die in der 12-monatigen DB-Phase bereits auf 10 mg auftitriert wurden, mit Einschluss in die LTSE-Phase eine erneute Abtitrierung auf 5 mg. Die genannten Limitationen der LTSE-Phase lassen eine abschließende Bewertung der Ergebnisse und eine daran anknüpfende Aussagekraft nur eingeschränkt zu.

3.4 Lebensqualität

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde der PBC-40-Fragebogen mit den Domänen Generelle Symptome, Jucken, Fatique, Kognitive Funktionen, Soziale Domäne und Emotionale Domäne verwendet. Es handelt sich um ein weitestgehend validiertes und krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit PBC.

Während der 12-monatigen DB-Phase zeigte sich für den PBC-40-Fragebogen unter Verwendung eines MMRM-Modells nach Monat 6 und Monat 12 in keiner der Domänen ein signifikanter Unterschied zwischen OCA-Titrationsgruppe und Placebogruppe.

Die Subgruppenanalyse für die Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo) zeigte für die Domänen Generelle Symptome, Jucken, Fatique und Kognitive Funktionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In den Domänen „Sozial“ und „Emotional“ konnte hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OCA+UDCA gezeigt werden. Allerdings überlappen die SMD der 95%-KI die Relevanzschwelle von 0,2 – die in Abwesenheit einer MID für Gruppenunterschiede gewählt wurde – in allen Domänen, sodass sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

In der LTSE-Phase zeigte sich zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline eine signifikante Verschlechterung für die Domäne Jucken ($p<0,0001$). Aufgrund der o. g. Limitationen ist eine abschließende Bewertung der Ergebnisse und eine daran anknüpfende Aussagekraft eingeschränkt.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Eine Einschätzung zum Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität ist aufgrund der vorliegenden Daten schwierig. Für die einzelnen Domänen werden ausschließlich eine zu erreichende Minimum- und Maximum-Punktspanne angegeben, die sich je nach Domäne unterscheidet. Dabei deuten niedrige Punktwerte auf eine bessere und höhere Punktwerte auf eine geringere Lebensqualität hin. Anhand der Ergebnisse kann lediglich geschlussfolgert werden, dass die Lebensqualität in den einzelnen Domänen zu Baseline eher mit niedrigen Punktwerten angeben wurde. Dies spricht für eine weniger eingeschränkte Lebensqualität, die sich über den 12-monatigen Behandlungszeitraum nur marginal verändert. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist allerdings aufgrund einer fehlenden MID für einen Gruppenunterschied unklar.

3.5 Sicherheit

12-monatige DB-Phase

Zur Darstellung von sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Personen mit mindestens einer Anwendung der Studienmedikation (OCA-Titration: N=70; Placebo: N=73) umfasst. Von den 69 Patienten in der OCA-Titrationsgruppe, die Monat 6 erreichten, verblieben 36 Patienten bei der Dosierung von 5 mg, während 33 Patienten den primären

kombinierten Endpunkt nicht erreichten und nach 6 Monaten in der DB-Phase auf 10 mg auftitriert wurden. Die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (OCA-Titration: 360 Tage; Placebo: 361 Tage) war annähernd gleich.

Unerwünschte Ereignisse

Für 65 Patienten (93 %) in der OCA-Titrationsgruppe und für 66 Patienten (90 %) in der Placebogruppe wurde mindestens ein UE berichtet. Insgesamt wurden in der OCA-Titrationsgruppe 471 UE und in der Placebogruppe 452 UE berichtet. Die häufigsten PT in der OCA-Titrationsgruppe mit einer Inzidenz von mehr als 15 % waren Pruritus (39 Patienten [56 %]), Nasopharyngitis (17 Patienten [24 %]), Fatique (11 Patienten [16 %]) und Kopfschmerzen (12 Patienten [17 %]). Demgegenüber waren die häufigsten PT in der Placebogruppe Pruritus (28 Patienten [38 %]), Nasopharyngitis (13 Patienten [18 %]), Kopfschmerzen (13 Patienten [18 %]). UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, umfasste in der OCA-Titrationsgruppe 5 Patienten (7 %), wovon ein Abbruch aufgrund von Pruritus erfolgte. In der Placebogruppe brachen die 12-monatige DB-Phase 2 Patienten (3 %) ab, jedoch nicht aufgrund von Pruritus.

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt berichteten mehr Patienten in der OCA-Titrationsgruppe von schweren UE (22 Patienten [31 %]) als in der Placebogruppe (9 Patienten [14 %]). Am häufigsten wurde Pruritus als schweres UE angegeben (OCA-Titration: 13 Patienten [19 %]; Placebo: 5 Patienten [7 %]. Für 11 Patienten (16 %) der OCA-Titrationsgruppe wurde ein SUE berichtet. Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“, Erkrankungen des Nervensystems“, „Gefäßerkrankungen“ und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ fielen die Unterschiede von ≥ 3%-Punkten zwischen den Armen zuungunsten von OCA aus. Pruritus wurde nicht als SUE erfasst.

Vom pU beschriebene unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Pruritus ist als UE von besonderem Interesse im SAP präspezifiziert und wurde bereits unter den Sicherheitsendpunkten berichtet. Für 39 Patienten (56 %) in der OCA-Titrationsgruppe und 28 Patienten (38 %) in der Placebogruppe wurde mindestens ein UE-Pruritus berichtet. UE-Pruritus-Ereignisse Schweregrade mild oder moderat traten in der OCA-Titrationsgruppe bei 26 Patienten (37 %) und in der Placebogruppe bei 23 Patienten (32 %) auf. Pruritus als schweres UE wurde in der OCA-Titrationsgruppe von 13 Patienten (19 %) und in der Placebogruppe von 5 Patienten (7 %) angegeben. Die mediane Zeit bis zum ersten Pruritus war während der Gesamtdauer der Studie in der OCA-Gruppe kürzer als in der Placebogruppe (p=0,0349). Die mediane Zeit des erstmaligen Auftretens von Pruritus (50 % der Patienten berichteten ein Ereignis) lag bei 188 Tagen, der Median für die Placebogruppe wurde nicht erreicht.

Daneben wurden Kardiovaskuläre Ereignisse, Leberbedingte Ereignisse und Lipidbedingte Ereignisse im Studienbericht als UE von besonderem Interesse benannt. 5 Patienten im Placeboarm (7 %) und 6 Patienten im Tritrationsarm (9 %) erlitten mindestens ein kardiovaskuläres UE während der Gesamtstudienzeit. Mit einer Funktionsstörung der Leber verbundene UE traten bei 3 Patienten im Placeboarm (4 %) und bei 5 Patienten in der Titrationsgruppe (7 %) während der DB-Phase auf. Bei zwei Patienten im Placeboarm (3 %) und einem Patienten im Titrationsarm (1 %) kam es zu mindestens einem lipid-bezogenem UE während der DB-Phase.

In der Subgruppenanalyse für die Kombinationstherapie (OCA+UDCA vs. UDCA+Placebo) traten bei fast allen Studienteilnehmern UE auf (OCA+UDCA: 92,2 %; UDCA+Placebo: 89,7 %). SUE, schwere UE ohne UE-Pruritus und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten

häufiger im OCA+UDCA-Arm als im UDCA+Placebo-Arm auf. Als ergänzende Analyse wurden die schweren UE (inklusive UE-Pruritus) dargestellt. Hier fand sich ein signifikanter Nachteil für OCA+UDCA gegenüber UDCA+Placebo (RR: 2,21 [1,08;4,52], p=0,0247). Für die PT „Pruritus“, und „Nasopharyngitis“ fielen die Unterschiede von ≥ 5%-Punkten zwischen den Armen zuungunsten von OCA+UDCA aus. Für die PT „Infektionen der oberen Atemwege“, „Harnwegsinfekte“, „Diarrhoe“ und „Insomnie“ fielen die Unterschiede von ≥ 5%-Punkten zugunsten von UDCA+Placebo aus.

LTSE-Phase

In der LTSE-Phase traten in der betrachteten Patientenpopulation WADD ≤ 10 mg OCA insgesamt 726 UE bei 150 Patienten (87 %) auf, von denen 71 Patienten (41 %) mindestens ein UE-Pruritus berichteten. Zu den am meisten berichteten SOC zählen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (N=80), von denen 71 Patienten ein Pruritus-Ereignis berichteten, sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (N=61) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (N=58). 48 von 172 Patienten (28 %) berichteten ein mildes oder moderates UE-Pruritus, während 23 Patienten (13 %) von einem schweren UE-Pruritus berichteten. 13 von 172 Patienten (8 %) hatten mindestens ein SUE. Unklar ist, ob Pruritus als SUE auftrat.

Neben Pruritus als UE von besonderen Interesse wurden zusätzlich Herzerkrankungen, Dyslipidaemie und Lebererkrankungen herangezogen. Insgesamt trat bei 111 Patienten UE-Pruritus auf, bei 12 Patienten Herzerkrankungen, bei 5 Patienten Dysplpidaemie und bei 12 Patienten Lebererkrankungen. In Bezug auf Pruritus sind Diskrepanzen in den Studienunterlagen aufgefallen. Während in Tabelle 29 von 71 Patienten mit mindestens ein UE-Pruritus berichtet wird, sind es in Tabelle 33 111 Patienten.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

In der Gesamtschau traten bei fast allen Studienteilnehmern in der 12-monatigen DB-Phase und in der LTSE-Phase UE im Verlauf der POISE-Studie auf. Das am häufigsten aufgetretene UE in der OCA-Titrationsgruppe war Pruritus. Anhand der Studiendaten für die 12-monatige DB-Phase lässt sich ein erhöhtes Risiko für einen schweren Pruritus durch OCA im Vergleich zu Placebo ableiten. Da UE-Pruritus häufig auch als Symptom der Erkrankung auftritt oder als Komorbidität bekannt ist, ist die Bewertung insgesamt schwierig.

In der LTSE-Phase sind die Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch OCA aufgrund fehlender paralleler Kontrollgruppen nicht abschätzbar.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Obeticholsäure sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit primär biliärer Cholangitis (primär biliäre Zirrhose) begonnen werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Obeticholsäure (OCA) ist zugelassen für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (auch unter der Bezeichnung primär 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. Die Nutzenbewertung von OCA basiert auf der zulassungsbegründenden Studie POISE 747-301, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit einer 12-monatigen Behandlungsphase (DB-Phase) und anschließender Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSE-Phase) bis zu 5 Jahre.

Bei der LTSE-Phase handelt es sich um eine nicht-vergleichende einarmige Studie. Aufgrund der in der Diskussion aufgeführten Limitationen lassen die Ergebnisse keine verlässliche Aussage zu. Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend nur die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase für die Bewertung herangezogen.

Die Ergebnisse der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Obeticholsäure ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der 12-monatigen DB-Phase der Studie POISE 747-301

Endpunkt	**Ergebnis**			**Effekt**
Mortalität	OCA[1] vs. Placebo[2], n (%)			
Gesamtüberleben	1 (1,4)[3] vs. 0 (0)			↔
Morbidität[4]	Baseline, MW (SD)		OCA[1] vs. Placebo[2] LS-MWD [95%-KI] p-Wert[5]	
	OCA[1]	Placebo[2]		
5-D-Pruritus-Fragebogen[6] und Pruritus-VAS[7]				
(1) Gesamtscore	10,2 (3,61)	10,9 (5,00)	1,25 [-0,08;2,59], 0,0656	*[8]
(2) Dauer	1,2 (0,57)	1,4 (0,97)	0,36 [0,00;0,71], 0,0528	
(3) Schweregrad	1,9 (1,00)	2,0 (0,99)	0,18 [-0,09;0,46], 0,1940	
(4) Richtung	3,1 (1,19)	3,2 (1,42)	0,38 [-0,08;0,84], 0,1015	
(5) Behinderung	1,9 (1,13)	1,8 (1,37)	0,20 [-0,16;0,55], 0,2698	
(6) Verteilung	2,0 (1,19)	2,3 (1,45)	0,18 [-0,15;0,52], 0,2825	
(7) Pruritus-VAS	21,2 (26)	25,3 (27,5)	4,4 [-2,6;11,3], 0,2209	
Lebensqualität[4]	Baseline, MW (SD)		OCA[1] vs. Placebo[2] LS-MWD [95%-KI] p-Wert[5]	
	OCA[1]	Placebo[2]		
PBC-40-Fragebogen[9]				
(1) Generelle Symptome	13,8 (5,27)	13,1 (4,82)	-0,32 [-1,41;0,77], 0,5660	*[8]
(2) Jucken	4,1 (3,55)	4,3 (3,69)	0,55 [-0,32;1,41], 0,2156	
(3) Fatique	25,9 (10,83)	26,2 (11,18)	1,76 [-0,37;3,89], 0,1048	
(4) Kognitive Funktion	11,6 (5,96)	11,4 (5,40)	-0,09 [-1,27;1,09], 0,8790	
(5) Soziale Domäne	19,7 (8,63)	21,0 (8,81)	1,75 [-0,32;3,81], 0,0972	
(6) Emotionale Domäne	6,4 (2,87)	6,8 (3,31)	0,45 [-0,24;1,15], 0,1973	

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Sicherheit	OCA[1)] vs. Placebo[2)], n (%)	
UE UE-Pruritus	65 (93) vs. 66 (90) 39 (56) vs. 28 (38)	↔
Schwere UE Schwere UE-Pruritus	22 (31) vs. 9 (12) 13 (19) vs. 5 (7)	↔
SUE[10)]	11 (16) vs. 3 (4)	↔
UE, die zum Therapieabbruch führten UE-Pruritus	5 (7) vs. 2 (3) 1 (1) vs. 0	↔

[1)] Es handelt sich um die OCA-Titrationsgruppe (N=70).
[2)] Es handelt sich um die Kontrollgruppe, d. h. Placebo als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA (N=73).
[3)] Die primäre Todesursache wurde als kongestive Herzinsuffizienz und ischämische Herzkrankheit, vor dem Myokardinfarkt, festgestellt. Sekundäre Todesursachen wurden als chronische Nierenerkrankung und PBC aufgeführt. Der Prüfer beurteilte das Ereignis als schwerwiegend und unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Der Sponsor stimmte dieser Einschätzung zu.
[4)] Die Ergebnisse sind als Veränderung von Monat 12 zu Baseline dargestellt.
[5)] Berechnung der p-Werte basierend auf der MMRM-Methode mit fixed effects für Behandlung, Zeit, Interaktionsterm für Behandlungsgruppe und Zeit sowie nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen und Baselinewert als Kovariate.
[6)] Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jede Domäne kann einen Punktwert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
[7)] Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwerer Pruritus).
[8)] Nicht einschätzbar, da keine validierten MID für Gruppenvergleiche vorliegen.
[9)] Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatique (11 bis 66) Kognitive Funktion (6 bis 30), soziale Domäne (8 bis 50), emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin.
[10)] Es trat kein SUE aufgrund von Pruritus auf.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; LS-MWD: Least-squares-Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala;

Referenzen

1. **Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al.** The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2016;63(3):930-950.

2. **Civan JM.** Leberzirrhose [online]. In: MSD Manual. Kenilworth (USA): Merck, Sharp and Dohme; 2017. [Zugriff: 03.04.2017]. URL: http://www.msdmanuals.com/de-de/profi %2Ferkrankungen %2Dder %2Dleber %2C %2Dder %2Dgallenblase %2Dund %2Dder %2Dgallenwege %2Ffibrose %2Dund %2Dzirrhose %2Fleberzirrhose.

3. **Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ.** The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. Br J Dermatol 2010;162:587-593.

4. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-267.

5. **European Medicines Agency (EMA).** Ocaliva (obeticholic acid): European public assessment report; EMEA/H/C/004093/000: [online]. London (GBR): EMA; 13.10.2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004093/WC500218422.pdf.

6. **European Medicines Agency (EMA).** Ocaliva (Obeticholsäure): EPAR Produktinformation, Anhänge 1, 2, 3, 4; EMEA/H/C/004093 [online]. London (GBR): EMA; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004093/WC500218418.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V“, Anlage 2 Nr. 6: Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit biliärer Zirrhose, vom 17. September 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 03.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-989/2009-09-17-116b-biliaereZirrhose_TrG.pdf.

8. **Hansen BE.** The Global PBC Study Group [Presentation]. 21.04.2015; Wien (AUT): Liver Forum. http://www.hivforum.org/storage/documents/2015/Liver_Forum/hansen_presentation_liverforum2.pdf.

9. **Intercept Pharma Deutschland GmbH.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Obeticholsäure (OCA, Ocaliva) [unveröffentlicht]. 2017.

10. **Intercept Pharmaceuticals.** Fachinformation Ocaliva (Obeticholsäure) 5 mg / 10 mg Filmtabletten [online]. 2016. [Zugriff: 23.12.2016]. URL: https://www.fachinfo.de.

11. **Intercept Pharmaceuticals.** A phase 3, double blind, placebo controlled trial and long term safety extension of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis (PBC OCA International Study of Efficacy, POISE) (study 747-301): clinical study protocol and amendments [unveröffentlicht]. 2011.

12. **Intercept Pharmaceuticals.** A phase 3, double blind, placebo controlled trial and long term safety extension of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis (PBC OCA

International Study of Efficacy, POISE) (study 747-301): clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

13. **Intercept Pharmaceuticals.** A phase 3, double blind, placebo controlled trial and long term safety extension of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis (PBC OCA International Study of Efficacy, POISE) (study 747-301): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.
14. **Intercept Pharmaceuticals.** A phase 3, double blind, placebo controlled trial and long term safety extension of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. Long-term safety extension phase: interim clinical study report (synoptic) [unveröffentlicht]. 21.04.2015.
15. **Intercept Pharmaceuticals.** A phase 3, double blind, placebo controlled trial and long term safety extension of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. Long-term safety extension phase: protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 25.08.2014.
16. **Intercept Pharmaceuticals.** A phase 3, double blind, placebo controlled trial and long term safety extension of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis: statistical analysis plan for the long term safety extension phase [unveröffentlicht]. 30.03.2015.
17. **Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al.** Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health relatd quality of life measure for primary biliary cirrhosis. Gut 2005;54:1622-1629.
18. **Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al.** Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010;105(10):2186-2194.
19. **Kumagi T, Heathcote EJ.** Primary biliary cirrhosis. Orphanet J Rare Dis 2008;3:1.
20. **Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al.** Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-Up Study. Gastroenterology 2014;147:1338-1349.
21. **Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al.** Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009;50:291-308.
22. **Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD.** Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. Liver Int 2012;32(5):790-795.
23. **Tretekow AE.** Primär biliäre Zirrhose. In: Manns MP, Schneidewind S (Eds). Praxis der Hepatologie. Berlin: Springer; 2016. S. 95-99.
24. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Ocaliva (obeticholic acid), application number 207999Orig1s000: statistical review [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2016. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207999Orig1s000StatR.pdf.
25. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Ocaliva (obeticholic acid), application number 207999Orig1s000: summary review [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2016. [Zugriff: 25.11.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207999Orig1s000SumR.pdf.

26. **UK-PBC Consortium.** PBC-40: a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis [online]. Newcastle (GBR): UK-PBC; 2015. [Zugriff: 03.04.2017]. URL: http://www.uk-pbc.com/wp-content/uploads/2015/12/blank-PBC-40.pdf.

Anhang

Tabelle 41: Ergebnisse zum 5-D-Pruritus-Fragebogen und der Pruritus- VAS nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (Safety-Population; ANCOVA-Model)

POISE-Studie – 12-montige DB-Phase	Baseline[1)]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)
5-D-Fragebogen[3)] – Gesamtscore						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 63 10,2 (3,61) 9,0 (5;19)	 65 10,9 (5,00) 10,0 (5;24)	 66 10,7 (4,82) 9,0 (5;23)	 62 10,5 (4,68) 10,0 (5;23)	 59 10,9 (4,79) 10 (5;23)	 63 10,7 (4,44) 10,0 (5;24)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 59 0,95 (0,78)	 61 0,10 (0,80)	 54 1,70 (0,75)	 58 0,54 (0,76)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0.85 (0.70) [-0,52, 2,23] 0,2219		 1.16 (0.69) [-0,20, 2,53] 0,0929
5-D-Fragebogen[3)] –Dauer						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 65 1,2 (0,57) 1 (1;5)	 69 1,4 (0,97) 1 (1;5)	 68 1,4 (0,90) 1 (1;5)	 65 1,3 (0,91) 1 (1;5)	 60 1,5 (1,23) 1 (1;5)	 66 1,3 (0,90) 1 (1;5)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 64 0,38 (0,16)	 65 0,19 (0,17)	 60 0,53 (0,21)	 65 0,23 (0,20)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0.18 (0,14) [-0,10, 0,47] 0,2054		 0.30 (0,18) [-0,07, 0,66] 0,1079
5-D-Fragebogen[3)] –Schweregrad						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 68 1,9 (1,00) 2 (1;4)	 70 2,0 (0,99) 2 (1;5)	 69 2,0 (1,03) 2 (1;5)	 68 1,9 (0,94) 2 (1;4)	 61 2,1 (1,03) 2 (1;5)	 65 2,0 (0,89) 2 (1;4)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 67 0,30 (0,16)	 66 0,13 (0,16)	 60 0,27 (0,15)	 65 0,14 (0,15)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,17 (0,15) [-0,13, 0,15] 0,2607		 0,14 (0,14) [-0,14, 0,42] 0,3356

POISE-Studie – 12-montige DB-Phase	Baseline[1)]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)
5-D-Fragebogen[3)] –Richtung						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 64 3,1 (1,19) 4 (1;5)	 65 3,2 (1,42) 4 (1;5)	 67 3,0 (1,41) 3 (1;5)	 62 2,8 (1,31) 3 (1;5)	 60 3,1 (1,32) 4 (1;5)	 64 2,9 (1,29) 3 (1;5)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 63 -0,15 (0,24)	 59 -0,41 (0,26)	 56 -0,02 (0,24)	 59 -0,46 (0,25)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,26 (0,23) [-0,20, 0,72] 0,2693		 0,44 (0,23) [-0,02, 0,90] 0,0629
5-D-Fragebogen[3)] –Behinderung						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 67 1,9 (1,13) 1 (1;5)	 69 1,8 (1,37) 1 (1;5)	 69 2,0 (1,24) 1 (1;5)	 65 1,9 (1,22) 1 (1;5)	 61 2,0 (1,30) 1 (1;5)	 66 1,9 (1,20) 1 (1;5)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 66 0,28 (0,18)	 63 0,10 (0,19)	 59 0,36 (0,19)	 64 0,20 (0,19)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,18 (0,18) [-0,17, 0,52] 0,3202		 0,17 (0,18) [-0,19, 0,52] 0,3562
5-D-Fragebogen[3)] –Verteilung						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 68 2,0 (1,19) 1,5 (1;5)	 70 2,3 (1,45) 2 (1;5)	 69 2,2 (1,28) 1,2 (1;5)	 68 2,3 (1,47) 1,5 (1;5)	 61 2,2 (1,30) 2 (1;5)	 67 2,4 (1,43) 2 (1;5)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 67 0,35 (0,19)	 66 0,19 (0,19)	 60 0,43 (0,18)	 66 0,29 (0,18)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-			 0,16 (0,18) [-0,18, 0,51] 0,3533		 0,14 (0,17) [-0,20, 0,48] 0,4087

POISE-Studie – 12-montige DB-Phase	Baseline[1]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)
Pruritus-VAS[5]						
Zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n MW (SD) Median (min;max)	 68 21,2 (25,9) 10 (0;84)	 70 25,3 (27,5) 16,5 (0;100)	 69 23,3 (26,6) 10 (0;91)	 69 20,6 (23,0) 10 (0;87)	 62 23,9 (27,2) 10 (0;90)	 69 24,7 (24,9) 12 (0;80)
Veränderung zum Erhebungs-zeitpunkt n LS-MW (SE)	-	-	 67 6,97 (3,72)	 66 1,59 (3,86)	 60 5,95 (3,80)	 66 2,73 (3,82)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-		5,37 (3,53) [-1,59, 12,33] 0,1295		3,22 (3,56) [-3,80, 10,25] 0,3664	

[1] Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung
[2] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3] Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 5 und 25 Punkten. Jeder Domäne kann einen Punktwert von 1 bis 5 Punkten erreichen. Höhere Punkte deuten auf einen stärkeren Pruritus hin.
[4] Berechnung der p-Werte basierend auf dem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Kovariate und fixed effects für Behandlung und nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen.
[5] Scores reichen von 0 (kein Pruritus) bis 100 (schwere Pruritus)

Abkürzungen: DB: Doppelblind; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwert-differenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; SD: Standardab-weichung, SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala.

Tabelle 42: Ergebnisse zum PBC-40-Fragebogen nach 6 und 12 Monaten in der 12-monatigen DB-Phase der POISE-Studie (ITT-Population; ANCOVA-Modell)

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1)]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2)] (N=73)
Generelle Symptome[3)], absolute Veränderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n Mittelwert (SD) Median (min;max)	 70 13,8 (5,27) 13 (6;27)	 72 13,6 (5,27) 13 (6;30)	 69 13,5 (5,00) 14 (6;26)	 70 13,1 (4,88) 12 (6;26)	 62 13,6 (4,97) 13 (6;24)	 69 13,8 (4,92) 13 (6;32)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt N LS-MW (SE)	-	-	 69 1,12 (0,56)	 69 1,06 (0,59)	 62 0,81 (0,59)	 68 1,15 (0,60)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-		0,06 (0,53) [-0,98, 1,10] 0,9073		-0,33 (0,56) [-1,43, 0,76] 0,5498	
Jucken[3)], absolute Veränderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n Mittelwert (SD) Median (min;max)	 69 4,1 (3,55) 3 (0;14)	 72 4,3 (3,69) 3 (0;14)	 69 4,6 (3,50) 4 (0;14)	 70 4,1 (3,55) 3 (0;14)	 62 4,6 (3,30) 4 (0;114)	 69 4,4 (3,35) 4 (0;15)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt N LS-MW (SE)	-	-	 68 0,67 (0,48)	 69 0,05 (0,50)	 62 1,30 (0,47)	 68 0,84 (0,48)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-		0,62 (0,45) [-0,27, 1,51] 0,1731		0,46 (0,45) [-0,42, 1,35] 0,3041	
Fatigue[3)], absolute Veränderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n Mittelwert (SD) Median (min;max)	 70 25,9 (10,83) 24 (11;50)	 72 26,2 (11,18) 25 (11;53)	 69 25,7 (9,74) 25 (11;50)	 70 23,8 (10,99) 20 (11;51)	 62 25,2 (10,11) 25,5 (11;49)	 69 23,8 (11,56) 22 (11;54)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt N LS-MW (SE)	-	-	 69 -0,06 (1,10)	 69 -1,95 (1,14)	 68 -0,49 (1,15)	 62 -2,14 (1,17)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4)]	-		1,89 (1,03) [-0,13, 3,92] 0,0670		1,64 (1,09) [-0,51, 3,79] 0,1332	

POISE-Studie – 12-monatige DB-Phase	Baseline[1]		Monat 6		Monat 12	
	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)	OCA-Titration (N=70)	Placebo[2] (N=73)
Kognitive Funktion[3], absolute Veränderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n Mittelwert (SD) Median (min;max)	 70 11,4 (5,40) 9 (6;23)	 72 11,6 (5,96) 10,5 (6;28)	 69 12,0 (5,63) 11 (6;26)	 70 11,5 (5,77) 10 (6;26)	 62 11,5 (5,51) 11 (6;30)	 69 11,7 (6,38) 9 (9;30)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt N LS-MW (SE)	-	-	 69 1,06 (0,62)	 69 0,56 (0,64)	 62 0,58 (0,63)	 68 0,74 (0,65)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-		0,50 (0,58) [-0,64, 1,64] 0,3886		-0,16 (0,60) [-1,35, 1,03] 0,7928	
Soziale Domäne[3], absolute Veränderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n Mittelwert (SD) Median (min;max)	 70 19,7 (8,63) 17 (10;45)	 72 21,0 (8,81) 18,5 (10;46)	 69 19,7 (8,00) 17 (10;46)	 70 18,9 (8,82) 16 (9;45)	 62 19,7 (7,71) 18 (10;46)	 69 19,1 (9,45) 16 (8;48)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt N LS-MW (SE)	-	-	 69 -0,16 (1,00)	 69 -1,90 (1,04)	 62 0,17 (1,11)	 68 -1,05 (1,13)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-		1,74 (0,94) [-0,12, 3,59] 0,0659		1,22 (1,05) [-0,86, 3,30] 0,2494	
Emotionale Domäne[3], absolute Veränderung						
Zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n Mittelwert (SD) Median (min;max)	 70 6,4 (2,87) 6 (3;14)	 72 6,8 (3,31) 6 (3;15)	 69 6,4 (2,95) 6 (3;14)	 70 6,2 (3,06) 5 (3;14)	 62 6,3 (2,67) 6 (3;12)	 69 6,2 (3,08) 5 (3;14)
Veränderung zum Erhebungszeitpunkt N LS-MW (SE)	-	-	 69 -0,35 (0,39)	 69 -0,81 (0,40)	 62 0,35 (0,37)	 68 0,01 (0,38)
OCA vs. Placebo LS-MWD (SE) [95%-KI] p-Wert[4]	-		0,46 (0,36) [-0,26, 1,18] 0,2093		0,34 (0,35) [-0,36, 1,04] 0,3366	

[1] Baseline ist definiert als Wert an Tag 0 vor Behandlung
[2] Als Monotherapie oder in Kombination mit UDCA.
[3] Die zu erreichenden Punktzahlen für die einzelnen Domänen liegen zwischen: Generelle Symptome (6 bis 35), Jucken (0 bis 15), Fatique (11 bis 66) Kognitive Funktion (6 bis 30), soziale Domäne (8 bis 50), emotionale Domäne (3 bis 15). Höhere Punktzahlen deuten auf eine geringere Lebensqualität hin.
[4] Berechnung der p-Werte basierend auf dem ANCOVA-Modell mit Baselinewert als Kovariate und fixed effects für Behandlung und nach zur Randomisierung verwendeten Stratavariablen.

Abkürzungen: DB: Doppelblind; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-squares-Mittelwert; LS-MWD: Least-squares-Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OCA: Obeticholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; WADD: gewichtete durchschnittliche Tagesdosis.

Elman et al. Page 9

5-D Pruritus Scale

1. **Duration**: During the last 2 weeks, how many hours a day have you been itching?

Less than 6hrs/day	6-12 hrs/day	12-18 hrs/day	18-23 hrs/day	All day
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. **Degree**: Please rate the intensity of your itching over the past 2 weeks

Not present	Mild	Moderate	Severe	Unbearable
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3. **Direction**: Over the past 2 weeks has your itching gotten better or worse compared to the previous month?

Completely resolved	Much better, but still present	Little bit better, but still present	Unchanged	Getting worse
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

4. **Disability**: Rate the impact of your itching on the following activities over the last 2 weeks

	Never affects sleep	Occasionally delays falling asleep	Frequently delays falling asleep	Delays falling asleep and occasionally wakes me up at night	Delays falling asleep and frequently wakes me up at night
Sleep	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

	N/A	Never affects this activity	Rarely affects this activity	Occasionally affects this activity	Frequently affects this activity	Always affects this activity
Leisure/Social	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Housework/ Errands	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Work/School	☐	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

5. **Distribution:** Mark whether itching has been present in the following parts of your body over the last 2 weeks. If a body part is not listed, choose the one that is closest anatomically.

	Present		Present
Head/Scalp	☐	Soles	☐
Face	☐	Palms	☐
Chest	☐	Tops of Hands/Fingers	☐
Abdomen	☐	Forearms	☐
Back	☐	Upper Arms	☐
Buttocks	☐	Points of Contact w/ Clothing	
Thighs	☐	(e.g waistband, undergarment)	☐
Lower legs	☐	Groin	☐
Tops of Feet/Toes	☐		

Fig 2.
5-D itch scale.

Abbildung 2: 5-D-Pruritus-Fragebogen (Quelle: [3])

Gemeinsamer Bundesausschuss

Patient ID	Date:

For each statement, please circle the response that comes closest to how you feel. If any of the statements do not apply to you please circle 'does not apply'.

Can you say how often the following statements about digestion and diet applied to you IN THE LAST FOUR WEEKS?

1	I was able to eat what I liked	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
2	I ate or drank only a small amount, and still felt bloated	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
3	I felt unwell when I drank alcohol	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	Did not apply /never drink alcohol

And IN THE LAST FOUR WEEKS, how often did you experience any of the following?

4	I had discomfort in my right side	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
5	I had dry eyes	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
6	My mouth was very dry	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
7	I had aches in the long bones of my arms and legs	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	

Some people with PBC experience itching. How often did you experience itching IN THE LAST FOUR WEEKS? If you did not itch, please circle 'does not apply'

8	Itching disturbed my sleep	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	Did not apply/ no itch
9	I scratched so much I made my skin raw	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	Did not apply/no itch
10	I felt embarrassed because of the itching	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	Did not apply/no itch

Fatigue can also be a problem for many people with PBC. How often did the following statements apply to you IN THE LAST FOUR WEEKS?

11	I had to force myself to get out of bed	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
12	I had to have a sleep during the day	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
13	Fatigue interfered with my daily routine	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
14	I felt worn out	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
15	I felt so tired, I had to force myself to do the things I needed to do	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
16	I felt so tired, I had to go to bed early	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
17	Fatigue just suddenly hit me	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
18	PBC drained every ounce of energy out of me	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always

The next section is about the effort and planning that can be involved in living with PBC. Thinking about THE LAST FOUR WEEKS, how often did the following statements apply to you?

19	Some days it took me a long time to do anything	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
20	If I was busy one day I needed at least another day to recover	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
21	I had to pace myself for day-to-day things	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always

The following statements are about the effects that PBC may have on things like memory and concentration. Thinking about THE LAST FOUR WEEKS, how often did the following statements apply to you?

22	Because of PBC I had to make a lot of effort to remember things	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
23	Because of PBC I had difficulty remembering things from one day to the next	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always
24	My concentration span was short because of PBC	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always

25	Because of PBC, I had difficulty keeping up with conversations	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
26	Because of PBC, I found it difficult to concentrate on anything	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	
27	Because of PBC, I found it difficult to remember what I wanted to do	Never	Rarely	Sometimes	Most of the time	Always	

Now some more general statements about how PBC may be affecting you as a person. How much do the following statements apply to you?

28	Because of PBC, I get more stressed about things than I used to	Not at all	A little	Somewhat	Quite a bit	Very much	
29	My sex life has been affected because of PBC	Not at all	A little	Somewhat	Quite a bit	Very much	Does not apply
30	Having PBC gets me down	Not at all	A little	Somewhat	Quite a bit	Very much	
31	I feel I neglect my family because of having PBC	Not at all	A little	Somewhat	Quite a bit	Very much	Does not apply
32	I feel guilty that I can't do what I used to do because of having PBC	Not at all	A little	Somewhat	Quite a bit	Very much	
33	I worry about how my PBC will be in the future	Not at all	A little	Somewhat	Quite a bit	Very much	

These statements relate to the possible effects of PBC on your social life. Thinking of your own situation, how much do you agree or disagree with them?

34	I sometimes feel frustrated that I can't go out and enjoy myself	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree
35	I tend to keep the fact that I have PBC to myself	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree
36	I can't plan holidays because of having PBC	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree
37	My social life has almost stopped	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree

The next section is about the impact that PBC may be having on your life overall. How much do you agree or disagree with the following statements?

38	Everything in my life is affected by PBC	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree
39	PBC has reduced the quality of my life	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree
40	I can still lead a normal life, despite having PBC	Strongly agree	Agree	Neither agree nor disagree	Disagree	Strongly disagree

The next few questions are about your general health and well being:

A	In general, would you say your health is:	Excellent	Very good	Good	Fair	Poor
B	And how would you have rated it before you had PBC?	Excellent	Very good	Good	Fair	Poor
C	COMPARED TO ONE YEAR AGO, how would you rate your health in general now?	Much better	Somewhat better	About the same	Somewhat worse	Much worse

THANK YOU FOR TAKING THE TIME TO COMPLETE

Abbildung 3: PBC-40-Fragebogen (Quelle: [26])