

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odevixibat (Bylvay®)

Albireo AB

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Mittlere Veränderung des Kratzschweregrads von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	18
Abbildung 1-2: Mittlere Veränderung der Schlafparameter von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	19
Abbildung 1-3: Mittlere Veränderung der Z-Scores für Größe und Gewicht von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2	23
Abbildung 1-4: Wirkmechanismus von IBAT-Inhibitoren.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung
APRI	AST to platelet ratio index (AST/Thrombozyten-Ratio-Index)
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
BSEP	Bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe)
CaGIC	Caregiver Global Impression of Change
CaGIS	Caregiver Global Impression of Symptoms
CGIC	Clinician Global Impression of Change
CGIS	Clinician Global Impression of Symptoms
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CYP	Cytochrom P450
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOT	End of Treatment (Behandlungsende)
FIB-4	Fibrose-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIC	Global Impression of Change
GIS	Global Impression of Symptoms
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBAT	Ileal bile acid transporter (ilealer Gallensäuretransporter)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision, German Modification
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MELD	Model for End-stage Liver Disease

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NAPPED	Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion
Nb	Nicht berechenbar
ObsRO	Observer Reported Outcome (betreuungspersonberichtetes Ergebnis)
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PELD	Pediatric End-stage Liver Disease
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PFIC1	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1
PFIC2	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2
PGIC	Patient Global Impression of Change
P-gp	P-Glycoprotein
PGIS	Patient Global Impression of Symptoms
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichtetes Ergebnis)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
s-BA	Serum bile acid (Serumgallensäure)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Albireo AB
Anschrift:	Arvid Wallgrens Backe 20 413 46 Göteborg Schweden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Albireo AB
Anschrift:	Arvid Wallgrens Backe 20 413 46 Göteborg Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Odevixibat
Handelsname:	Bylvay®
ATC-Code:	A05AX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Odevixibat: 43335 (Die Angabe der Wirkstärke bezieht sich auf Odevixibat.) Odevixibat 1,5 H₂O: 49961
Pharmazentralnummer (PZN)	200 mg, 30 Hartkapseln: 1738100 400 mg, 30 Hartkapseln: 17383117 600 mg, 30 Hartkapseln: 17383123 1 200 mg, 30 Hartkapseln: 17383146
ICD-10-GM-Code	K74.5 Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I130446: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase I130351: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 1 I130349: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2 I130350: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 3 I130352: Progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 4

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Bylvay® wird angewendet zur Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Abschnitt 4.4: [...] Zustände, Medikamente oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigen, einschließlich des Transports der Gallensalze in die Gallenkanälchen, können die Wirksamkeit von Odevixibat reduzieren. Aus diesem Grund werden z. B. Patienten mit PFIC2, die ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des Proteins der Gallensalzexportpumpe (BSEP) aufweisen (d. h. Patienten mit dem BSEP3-Subtyp von PFIC2), nicht auf Odevixibat ansprechen. Zu Odevixibat bei anderen PFIC-Subtypen als 1 und 2 liegen begrenzte bzw. keine klinischen Daten vor. [...] Abschnitt 5.1: [...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bylvay® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer Population von Kindern unter 6 Monaten gewährt [...]	ja	16.07.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Angabe „A“ bis „Z“. BSEP: bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe); PFIC(2): progressive familiäre intrahepatische Cholestase (Typ 2)		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	---

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase		

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

Odevixibat hat am 17.07.2012 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten. Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 21.05.2021 bestätigt. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Odevixibat durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Odevixibat im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie PEDFIC 1 sowie ergänzend basierend auf der supportiven Extensionsstudie PEDFIC 2 abgeleitet.

Bei der Studie PEDFIC 1 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat bei der Behandlung von progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) untersucht. Für die Bewertung des Zusatznutzens der Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population aller randomisierten Patienten herangezogen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 in die Gruppen Odevixibat 40 µg/kg/Tag, Odevixibat 120 µg/kg/Tag oder Placebo randomisiert. Die Safety-Population zur Beurteilung der Mortalität und der Sicherheit umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und ist im Fall der Studie PEDFIC 1 mit der ITT-Population identisch.

Die Studie PEDFIC 2 ist eine offene einarmige Phase III-Studie mit dem Zweck der Erhebung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von wiederholten täglichen Dosen von Odevixibat 120 µg/kg/Tag über einen Zeitraum von 72 Wochen bei Patienten mit genetisch bestätigter Diagnose von PFIC.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Odevixibat im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V in § 35b und der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung (AM-NutzenV) genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Endpunktkategorie Mortalität

Im Rahmen der Endpunktkategorie Mortalität wurde der Endpunkt „Gesamtmortalität“ erhoben. Da im Rahmen der Studie PEDFIC 1 keine Todesfälle aufgetreten sind, kann hier formal kein Zusatznutzen für Odevixibat abgeleitet werden.

Betrachtet man ergänzend die Daten der Studie PEDFIC 2, in der mehr als ein Drittel der Patienten bereits für mehr als 48 Wochen Odevixibat erhalten haben (ca. 30 % sogar bereits für mindestens 60 Wochen), so sind auch in diesem weiteren Studienzeitraum keine Todesfälle aufgetreten. Setzt man diese Daten in Relation mit der bisher umfangreichsten Erhebung zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit PFIC Typ 1 und Typ 2 (Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion, NAPPED), in deren Rahmen während des Follow-Ups bereits 6 % der Patienten verstorben sind, so zeichnet sich für die Behandlung mit Odevixibat hier ein positiver Trend ab.

Endpunktkategorie Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität werden nachfolgend Ergebnisse zu den Endpunkten „Serumgallensäure (serum bile acid, s-BA)“, „Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo Patient Reported Outcome [PRO]/Observer Reported Outcome [ObsRO])“, „Leberparameter“, „Wachstumsparameter“, „Chirurgische Eingriffe“ und „Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (Global Impression of Symptoms [GIS]/Global Impression of Change [GIC])“ dargestellt.

Serumgallensäure (s-BA)

Bei der 70%igen Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zum Behandlungsende (End of Treatment, EOT) oder dem Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie PEDFIC 1 für Europa. Die Behandlung mit Odevixibat führte in den beiden Dosen von $40 \mu\text{g/kg/Tag}$ und $120 \mu\text{g/kg/Tag}$ bei den Patienten zu statistisch signifikanten Verbesserungen des s-BA-Spiegels im Vergleich zu Placebo. Nach 24-wöchiger Behandlung betrug der Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten, bei Patienten in der Odevixibat-Gruppe $40 \mu\text{g/kg/Tag}$ 43,5 % bzw. 21,1 % in der Odevixibat-Gruppe $120 \mu\text{g/kg/Tag}$. In der Placebo-Gruppe erreichte keiner der Patienten die Responderkriterien für diesen Endpunkt. Der Vergleich zwischen Placebo und den beiden Odevixibat-Gruppen auf Basis des Odds Ratios (OR) ist jeweils statistisch signifikant (Odevixibat-Gruppe $40 \mu\text{g/kg/Tag}$: OR: nicht berechenbar [Nb]; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [4,228; Nb]; $p = 0,0015$; Odevixibat-Gruppe $120 \mu\text{g/kg/Tag}$: OR: Nb; 95 %-KI: [1,002; Nb]; $p = 0,0174$).

Ergänzend zur Analyse des kombinierten Endpunktes sind die beiden Einzelkomponenten (70%ige Verringerung des s-BA-Spiegels von Baseline zu EOT sowie Erreichen eines s-BA-Spiegels von $< 70 \mu\text{mol/l}$ nach einer Behandlungsphase von 24 Wochen) jeweils separat ausgewertet worden. Die Analyse der beiden Einzelkomponenten bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse. Außerdem wurden noch die Veränderungen des s-BA-Spiegels über die Zeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemessen, welche die Ergebnisse des primären Endpunktes ebenfalls bestätigten. Zum Ende der Behandlung lag die Mittelwertdifferenz ($\mu\text{mol/l}$) für den Vergleich Odevixibat 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ vs. Placebo bei -144,81 (95 %-KI: [-228,15; -61,46]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,005$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-4,03; 95 %-KI: [-5,22; -2,84]), so dass es sich hierbei um einen relevanten Unterschied handelt. Für den Vergleich Odevixibat 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$ vs. Placebo zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: Hier lag die Mittelwertdifferenz bei -95,25 (95 %-KI: [-182,77; -7,73]). Auch für diese Dosierung war der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,0168$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-2,56; 95 %-KI: [-3,51; -1,61]).

Die in der Studie PEDFIC 1 beobachteten Veränderungen des s-BA-Spiegels werden durch die Ergebnisse der Studie PEDFIC 2 unterstützt: Hier erreichen zum einen bereits in der Studie PEDFIC 1 mit Odevixibat behandelte Patienten weitere Verringerungen ihres s-BA-Spiegels, zum anderen zeigen behandlungsnaive Patienten eine rasche und deutliche Verringerung des s-BA-Spiegels.

Der prognostische Wert des s-BA-Spiegels hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber wurde für Patienten mit pädiatrischer familiärer intrahepatischer Cholestase vom Typ 1 und Typ 2 (PFIC1 bzw. PFIC2) bereits in einer Analyse zum natürlichen Krankheitsverlauf untersucht und bestätigt. Niedrige s-BA-Spiegel sind im Rahmen dieser Analyse mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber assoziiert gewesen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Senkung der s-BA-Spiegel für PFIC-Patienten. Der s-BA-Spiegel steht mit der Pathogenese und dem Verlauf der Erkrankung in unmittelbarem Zusammenhang und hat eine direkte Relevanz für den Patienten.

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Odevixibat ableiten.

Patienten- und betreuungspersonberichtete Angaben zu Pruritus, Kratzen und Schlafparametern (Albireo PRO/ObsRO)

Mit Hilfe des von Albireo entwickelten Instruments Albireo PRO/ObsRO soll mittels patienten- und betreuungspersonberichteter Items zu den Parametern Pruritus, Kratzen und Schlaf der Einfluss von PFIC bzw. der Einfluss einer pharmakologischen Behandlung auf die PFIC-Symptomatik untersucht werden. Es handelt sich hierbei um ein valides und reliables Instrument zur Erhebung patientenrelevanter Parameter.

Analyse der positiven Pruritusbewertungen

Der sekundäre Hauptendpunkt der Studie PEDFIC 1 war der Anteil positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum basierend auf dem Albireo ObsRO. Für diesen Endpunkt zeigten sich für beide Dosen Odevixibat im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen des Pruritus. Der mittlere Anteil (Least Squares [LS] Means) positiver Pruritusbewertungen auf Patientenebene betrug 58,3 % bzw. 51,8 % in der Odevixibat-Gruppe mit 40 $\mu\text{g/kg/Tag}$ bzw. 120 $\mu\text{g/kg/Tag}$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verglichen mit 30,1 % in der Placebo-Gruppe. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo war statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 28,2; $p = 0,0019$) und das Hedges' g lag mit 3,20 (95 %-KI: [2,29; 4,10]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs. Somit ist der Unterschied hier statistisch signifikant und relevant. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo gilt diese Aussage ebenfalls: Hier war die Mittelwertdifferenz auch statistisch signifikant (LS Mean Differenz: 21,7; $p = 0,0163$) und das Hedges' g lag mit 2,34 (95 %-KI: [1,52; 3,15]) außerhalb des Irrelevanzbereichs. Die ergänzend durchgeführten Analysen zu Woche 4 und Woche 12 bestätigen diese Ergebnisse.

Neben der Bewertung des Anteils der positiven Pruritusbewertungen wurde außerdem eine Responder-Analyse durchgeführt, die den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung des Pruritus zeigt. Basierend auf verblinden psychometrischen Analysen entspricht dabei eine Veränderung des Albireo ObsRO um ≥ 1 Punkt einer klinisch relevanten Veränderung. Für die Dosierung Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den monatlichen Scores in Woche 12 52,2 % für die Odevixibat-Gruppe, verglichen mit 10,0 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko betrug 5,36 (95 %-KI: [1,311; 21,947]; $p = 0,0097$) für den monatlichen Score. In Woche 24 betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den monatlichen Scores 52,2 % für die Odevixibat-Gruppe im Vergleich zu 10,5 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko betrug 4,84 (95 %-KI: [1,255; 18,629]; $p = 0,0110$) für den monatlichen Score. Somit war der Unterschied auf Ebene des relativen Risikos statistisch signifikant zugunsten von Odevixibat und die Chance auf ein Ansprechen des Pruritus auf die Behandlung unter Odevixibat deutlich erhöht.

Für die Dosierung Odevixibat 120 µg/kg/Tag betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den monatlichen Scores in Woche 12 42,1 % für die Odevixibat-Gruppe, verglichen mit 10,0 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko betrug 4,21 (95 %-KI: [0,965; 18,405]; $p = 0,0279$) für den monatlichen Score. In Woche 24 betrug der Anteil der Pruritus-Responder basierend auf den monatlichen Scores 31,6 % für die Odevixibat-Gruppe im Vergleich zu 10,5 % für die Placebo-Gruppe. Das relative Risiko betrug 3,00 (95 %-KI: [0,699; 12,875]; $p = 0,0697$) für den monatlichen Score. Zu beiden Zeitpunkten wurde zwar keine statistische Signifikanz erreicht, es zeigte sich jedoch ein deutlicher numerischer Vorteil für Odevixibat. Wie auch bei der Dosis von 40 µg Odevixibat/kg/Tag war die Chance auf ein Ansprechen des Pruritus auf die Behandlung unter Odevixibat deutlich erhöht.

Eine weitere Responder-Analyse betrachteten die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten, die während der 24-wöchigen Behandlung mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung erhalten haben. In beiden Odevixibat-Gruppen erreichte ein höherer Anteil der Patienten mehr als 50 % der Zeit eine positive Pruritusbewertung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die für > 50 % der Zeit des 24-wöchigen Behandlungszeitraums eine positive Pruritusbewertung erzielten, betrug 73,9 % bzw. 47,4 % in den Odevixibat-Gruppen 40 bzw. 120 µg/kg/Tag verglichen mit 20,0 % in der Placebo-Gruppe. Das relative Risiko für die Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag betrug 3,85 (95 %-KI: [1,552; 9,574]; $p = 0,0018$) und für die Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag 2,38 (95 %-KI: [0,828; 6,809]; $p = 0,0537$). In beiden Odevixibat-Gruppen war die Chance, eine positive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pruritusbewertung für > 50 % der des 24-wöchigen Behandlungszeitraums zu erreichen gegenüber Placebo deutlich erhöht. Für die Dosierung 40 µg/kg/Tag wurde hier statistische Signifikanz erreicht.

Analyse des Schweregrades für Kratzen sowie der Schlafparameter basierend auf dem Albireo ObsRO (betreuungspersonberichtet)

Der von der Betreuungsperson berichtete Schweregrad bezüglich des Kratzens durch den Patienten (im Folgenden „Kratzschweregrad“ genannt) verbesserte sich im Laufe der Zeit bei Patienten, die Odevixibat erhielten, verglichen mit Patienten der Placebo-Gruppe. Dies steht im Einklang mit den Verbesserungen bei mit Odevixibat behandelten Patienten des Anteils der positiven Pruritusbewertungen im Zeitverlauf auf Patientenebene basierend auf dem Albireo ObsRO Instrument. Der mittlere Kratzschweregrad verringerte sich gegenüber dem Baseline-Wert in beiden Odevixibat-Gruppen bereits früh während der Behandlung ab Woche 4 und verbesserte sich bis Woche 24 weiter. Bei den mit Placebo behandelten Patienten gab es im Zeitverlauf nur minimale Änderungen des mittleren Kratzschweregrads gegenüber dem Baseline-Wert. In Woche 24 war der Unterschied für die Dosis von 40 µg Odevixibat/kg/Tag statistisch signifikant, für die Dosis von 120 µg Odevixibat/kg/Tag zeigte sich ein numerischer Vorteil. Das Hedges' g lag zu jedem Messzeitpunkt für beide Dosisgruppen außerhalb des Irrelevanzbereichs, wodurch sich jederzeit ein relevanter Unterschied einer Behandlung mit Odevixibat im Vergleich zu Placebo ergibt.

In Analogie zu den bei den Pruritusbewertungen beobachteten Verbesserungen führte die Behandlung mit Odevixibat zu einer Verbesserung der Schlafparameter der Patienten, gemessen anhand des Albireo ObsRO Instruments. Bei den mit Odevixibat behandelten Patienten wurden bereits früh im Verlauf der Behandlung im Vergleich zu Placebo Mittelwertverringerungen gegenüber Baseline für den Prozentsatz der Tage, an denen Hilfe beim Einschlafen benötigt wurde, den Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht, den Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss, sowie für die abendliche Beurteilung der Müdigkeit beobachtet. Bei den mit Placebo behandelten Patienten wurden für diese Schlafparameter nur minimale Änderungen gegenüber Baseline beobachtet, während in beiden Odevixibat-Behandlungsgruppen Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet wurden.

Es wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen mit Odevixibat und mit Placebo behandelten Patienten für den Prozentsatz der Tage festgestellt, an denen durch die Betreuungsperson Blut aufgrund von Kratzen gesehen wurde, hinsichtlich der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens oder für den Prozentsatz der Tage, an denen Medikamente eingenommen wurden, um den Schlaf zu induzieren. Für diese drei Parameter zeigte sich eine große Variabilität in den Daten sowohl zu Studienbeginn als auch am Ende der Behandlung (im Bereich von ungefähr 0 bis 100), was darauf hinweist, dass eine kleine Anzahl von Patienten mit hohen Werten diese Ergebnisse wahrscheinlich verzerrt.

Analyse des Schweregrades für Pruritus sowie der Schlafparameter basierend auf dem Albireo PRO (patientenberichtet)

Das Mindestalter für die Nutzung des Albireo PRO Instruments lag bei 8 Jahren. Insgesamt erfüllten 10 Patienten in der Studie PEDFIC 1 zu Baseline diese Mindestvoraussetzung (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 3 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5 Patienten; Placebo: 2 Patienten) und hatten den Albireo PRO zu Baseline vollständig ausgefüllt. Die Anzahl der Patienten war für eine belastbare statistische Analyse nicht ausreichend, da auch nicht für alle Patienten zu jedem Messzeitpunkt vollständige Daten zur Verfügung standen.

Nach 24-wöchiger Behandlung war die mittlere Veränderung (Standardabweichung [Standard Deviation, SD]) der Prurituswerte gegenüber Baseline in beiden Odevixibat-Gruppen mit -1,18 (Nb) bzw. -0,20 (1,464) für 40 µg bzw. 120 µg Odevixibat/kg/Tag numerisch größer als in der Placebo-Gruppe, in der die mittlere Veränderung (SD) -0,04 (0,404) betrug. Für Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafschwierigkeiten sowie den Prozentsatz der Tage mit nächtlichem Aufwachen zeigte sich eine Verbesserung bezüglich der Mittelwertveränderungen zu den Wochen 21 – 24 gegenüber Baseline in beiden Odevixibat-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Hinsichtlich der Bewertung der morgendlichen und abendlichen Müdigkeit wurden zu den Wochen 21 – 24 vergleichbare Ergebnisse zwischen der Placebo- und der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag beobachtet. In der Odevixibat-Gruppe 40 µg/kg/Tag zeigte sich für die Mittelwertveränderungen gegenüber Baseline für beide Parameter im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine Verbesserung.

Studie PEDFIC 2

Die in der Studie PEDFIC 1 beobachteten positiven Einflüsse auf Pruritus, Kratzen und Schlafparameter zeigen sich auch unter der Langzeitbehandlung in der Studie PEDFIC 2: Hinsichtlich des Pruritus tritt bei den bereits in der Studie PEDFIC 1 mit Odevixibat behandelten Patienten eine weitere Verringerung des Schweregrades des Pruritus auf. Behandlungsnaive Patienten zeigen eine rasche Verbesserung des Pruritus.

Auch die für Kratzen und die Schlafparameter beobachteten Ergebnisse zeigen einen anhaltenden Behandlungseffekt bei den mit Odevixibat vorbehandelten Patienten sowie eine rasche Verbesserung beider Parameter bei den behandlungsnaiven Patienten. Eine gepoolte Analyse von allen mit Odevixibat behandelten Patienten über insgesamt 48 Wochen (24 Wochen in der Studie PEDFIC 1 + 24 Wochen in der Studie PEDFIC 2) im Vergleich zum Placebo-Arm der Studie PEDFIC 1 zeigt deutliche und anhaltende Verringerungen des Kratzschweregrads, d. h. eine Verbesserung des Pruritus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

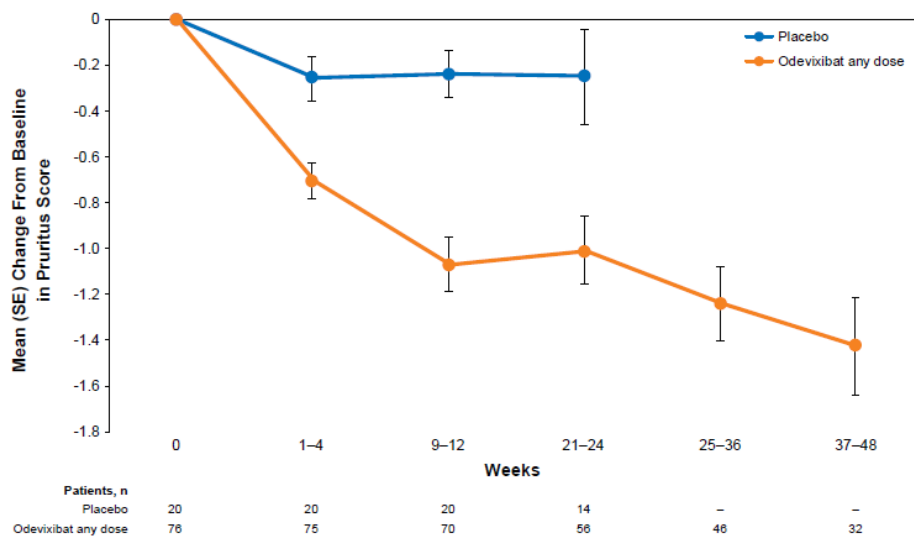


Abbildung 1-1: Mittlere Veränderung des Kratzschweregrads von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

Die vergleichbare Analyse zu den Schlafparametern über insgesamt 48 Wochen zeigt deutlich den positiven Einfluss von Odevixibat, insbesondere in Bezug auf den Prozentsatz der Tage, an denen Hilfe beim Einschlafen benötigt wurde, den Prozentsatz der Tage mit Notwendigkeit der Beruhigung in der Nacht, sowie den Prozentsatz der Tage, an denen eine Betreuungsperson beim Kind schlafen muss.

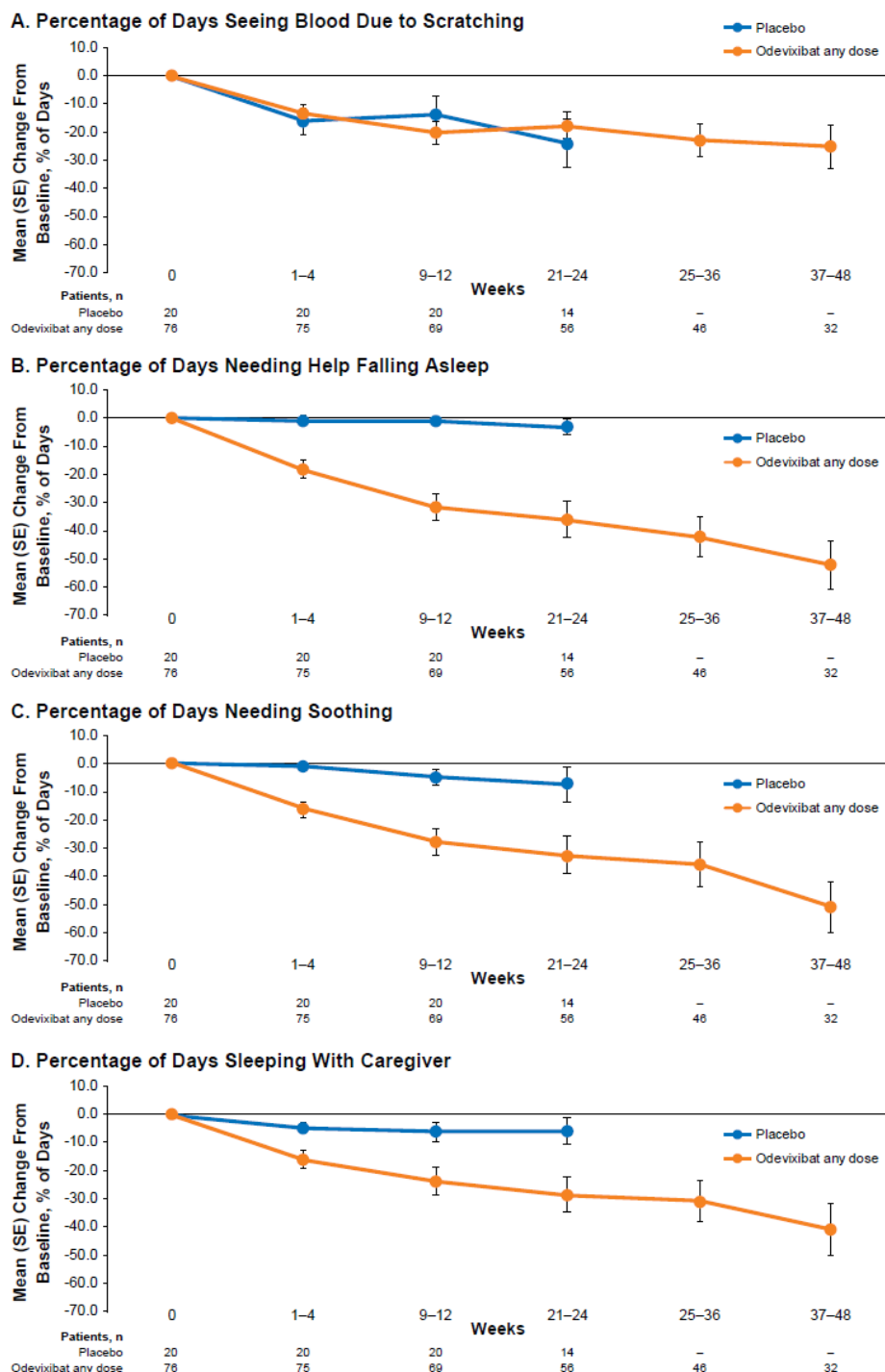


Abbildung 1-2: Mittlere Veränderung der Schlafparameter von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2
Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da in die Studie PEDFIC 2 auch einige zusätzliche Patienten eingeschlossen wurden, die das Mindestalter für das Ausfüllen des Albireo PRO von 8 Jahren erfüllten, waren für die patientenberichteten Ergebnisse weitere Daten verfügbar, welche die mittels des ObsRO beobachteten Ergebnisse bestätigten.

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen für Odevixibat ableiten.

Leberparameter*Biochemische Leberparameter*

Nach 24-wöchiger Behandlung wurde unter Odevixibat eine deutliche Verringerung der Serum-Konzentrationen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und nur minimale Veränderungen in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -14,81 (95 %-KI: [-48,27; 18,65]; $p = 0,1888$) und das Hedges' g lag mit -0,99 (95 %-KI: [-1,80; -0,19]) außerhalb des Irrelevanzbereichs. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei -14,87 (95 %-KI: [-49,61; 19,88]; $p = 0,1967$) und das Hedges' g betrug -0,97 (95 %-KI: [-1,79; -0,14]).

Für das Gesamtbilirubin war die Mittelwertdifferenz der Veränderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant und das Hedges' g wies ebenfalls darauf hin, dass es sich nicht um einen relevanten Unterschied handelt.

Die Ergebnisse für die Serum-Konzentration der Aspartat-Aminotransferase (AST) waren denen für die Serum-ALT-Konzentration ähnlich. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -20,55 (95 %-KI: [-59,48; 18,38]; $p = 0,2906$) und das Hedges' g von -1,32 (95 %-KI: [-2,16; -0,49]) lag außerhalb des Irrelevanzbereichs. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei -17,16 (95 %-KI: [-57,93; 23,60]; $p = 0,3975$) und auch hier lag das Hedges' g mit -1,06 (95 %-KI: [-1,89; -0,23]) außerhalb des Irrelevanzbereichs.

Auch für die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)-Konzentration wurde bei Patienten unter Odevixibat ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -4,88 (95 %-KI: [-8,12; -1,65]; $p = 0,0039$) und wies ein Hedges' g von -4,01 (95 %-KI: [-5,31; -2,72]) auf, womit der Unterschied sowohl statistisch signifikant als auch relevant war. Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei -2,51 (95 %-KI: [-5,85; 0,83]; $p = 0,1373$) und das Hedges' g lag mit -1,99 (95 %-KI: [-2,94; -1,04]) außerhalb des Irrelevanzbereichs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Setzt man diese Daten in Relation zu den bereits erwähnten Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf aus NAPPED, stellt man insbesondere im Hinblick auf das Gesamtbilirubin und die AST-Konzentration fest, dass die Studienpopulation in PEDFIC 1 und die Populationen aus den NAPPED-Auswertungen hier nahezu identisch sind. Hinsichtlich des Alters und der untersuchten PFIC-Typen überlappen sich die Studien ebenfalls. Dies legt eine gewisse Vergleichbarkeit der Populationen hinsichtlich des Gesundheitszustandes der Leber nahe, so dass die Daten aus NAPPED geeignet sind für die darin beobachteten Ereignisse wie Tod oder chirurgische Eingriffe zum Zweck der Kontextualisierung für die Studie PEDFIC 1 herangezogen zu werden.

Leberpathologie

Die Ergebnisse zu folgenden Parametern werden unter diesem Endpunkt zusammengefasst:

- Pediatric End-stage Liver Disease (PELD) für Patienten bis 12 Jahre/Model for End-stage Liver Disease (MELD) für Patienten ab 13 Jahren
- AST/Thrombozyten-Ratio-Index (AST to Platelet Ratio Index, APRI) und Fibrose-4 (FIB-4)-Score
- Fibroscan[®] (Parameter der Leberfibrose), sofern möglich

Die PELD/MELD-Scores wurden verwendet, um den relativen Schweregrad der Lebererkrankung und die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, abzuschätzen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die für die Verbesserungen der biochemischen Leberparameter beobachtet wurden, führte die Behandlung mit Odevixibat über 24 Wochen zu einer Verbesserung der PELD/MELD-Scores, während es in der Placebo-Gruppe nur zu minimalen Veränderungen kam. Die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 24 betrugen -2,434 bzw. -1,102 unter Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag im Vergleich zu -0,656 unter Placebo.

Insgesamt waren sowohl für den APRI-Score als auch für den FIB-4 die mittleren Änderungen in allen Behandlungsgruppen von Baseline bis Woche 24 gering. Für die Analyse der Änderung der mittels Fibroscan[®] gemessenen Parameter der Leberfibrose standen aufgrund der Nichtverfügbarkeit der erforderlichen Ausrüstung an vielen Studienzentren nur begrenzte Daten zur Verfügung. Auf eine statistische Analyse dieser Parameter wurde daher verzichtet.

Studie PEDFIC 2

Im Allgemeinen zeigten auch die biochemischen Leberparameter im Einklang mit der Reduktion des s-BA-Spiegels Verbesserungen oder stabilisierten sich im Verlauf der Langzeitbehandlung mit Odevixibat. Dies konnte sowohl bei den behandlungsnaiven Patienten als auch bei den bereits mit Odevixibat in der Studie PEDFIC 1 vorbehandelten Patienten beobachtet werden. Über alle Kohorten hinweg zeigt sich eine gewisse Variabilität der mittleren Veränderungen über die Zeit. Diese ist auf individuelle Patienten mit vorübergehenden Erhöhungen dieser Parameter, welche normalerweise innerhalb der nächsten 1 oder

2 Studienvisiten zurückgingen. Bei Betrachtung der individuellen Patientendaten zu PELD/MELD zeigte sich, dass diese im Verlauf der Zeit unter der Behandlung mit Odevixibat stabil waren mit nur geringer Variabilität. Insgesamt lagen sowohl die PELD- als auch die MELD-Scores zu Baseline und unter der Behandlung mit Odevixibat jeweils in einer ähnlichen Größenordnung. Bezüglich des APRI- und des FIB-4-Scores waren die mittleren Veränderungen von Baseline über den Verlauf der Behandlung mit Odevixibat gering und für den Fibroscan® liegen nur wenige Daten vor, so dass hier keine relevanten Aussagen ableitbar sind. Die bisher in der Studie PEDFIC 2 beobachteten Ergebnisse unterstützen zusammengefasst diejenigen der Studie PEDFIC 1.

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt ein geringer Zusatznutzen für Odevixibat ableiten.

Wachstumsparameter

Die Betrachtung der Z-Scores zu Studienbeginn über die Behandlungsgruppen hinweg zeigt, dass Patienten in der Placebo- und der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag im Vergleich zu Patienten in der 40 µg/kg/Tag-Gruppe ein stärker beeinträchtigtes Wachstum hatten, einschließlich Größe und Gewicht. Die Auswirkungen hiervon auf das nachfolgende Wachstum sind nicht bekannt.

Für das Größendefizit (Z-Score) zeigte sich für beide Odevixibat-Dosierungen im Vergleich zu Placebo ein Effekt zugunsten von Odevixibat. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich von Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo betrug 0,32 (95 %-KI: [0,00; 0,65]; $p = 0,0255$) und erreichte knapp keine statistische Signifikanz. Das Hedges' g lag aber vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (2,43; 95 %-KI: [1,46; 3,39]). Für den Vergleich von Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo erreichte die Mittelwertdifferenz keine statistische Signifikanz (0,15; 95 %-KI: [-0,18; 0,48]; $p = 0,1804$), das Hedges' g lag jedoch auch hier vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und zeigt somit einen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen an (1,09; 95 %-KI: [0,28; 1,90]).

Hinsichtlich des Gewichtsdefizits (Z-Score) wiesen beide Odevixibat-Behandlungsgruppen ebenfalls einen positiven Trend im Vergleich zu Placebo auf, welcher im Fall von Odevixibat 40 µg/kg/Tag klinisch relevant ausfiel: Die Mittelwertdifferenz betrug hier 0,28 (95 %-KI: [-0,01; 0,57]; $p = 0,0277$) und das Hedges' g lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (2,54; 95 %-KI: [1,57; 3,51]). Für die Dosierung von 120 µg/kg/Tag lag die Mittelwertdifferenz bei 0,08 (95 %-KI: [-0,22; 0,37]; $p = 0,3037$); das Hedges' g zeigte an, dass es sich nicht um eine relevante Veränderung handelt (0,66; 95 %-KI: [-0,12; 1,44]).

Bezüglich des Defizits des Body-Mass-Index (BMI) (Z-Score) war das Bild zwischen den Behandlungsgruppen gemischt und es lässt sich für keine der Odevixibat-Dosierungen eine eindeutige Aussage im Vergleich zu Placebo ableiten.

Ergänzende Daten aus der Studie PEDFIC 2 zeigen weitere Verbesserungen hinsichtlich der Größe und des Gewichts in allen Patientengruppen. Eine gepoolte Analyse von allen mit Odevixibat behandelten Patienten über insgesamt 48 Wochen (24 Wochen in der Studie PEDFIC 1 + 24 Wochen in der Studie PEDFIC 2) im Vergleich zum Placebo-Arm der Studie PEDFIC 1 zeigt deutliche und anhaltende Verbesserungen in Bezug auf Größe und Gewicht, für letzteres wird sogar der Wert 0 erreicht, was der 50. Perzentile auf der Gewichtskurve und somit dem Normalbereich entspricht.

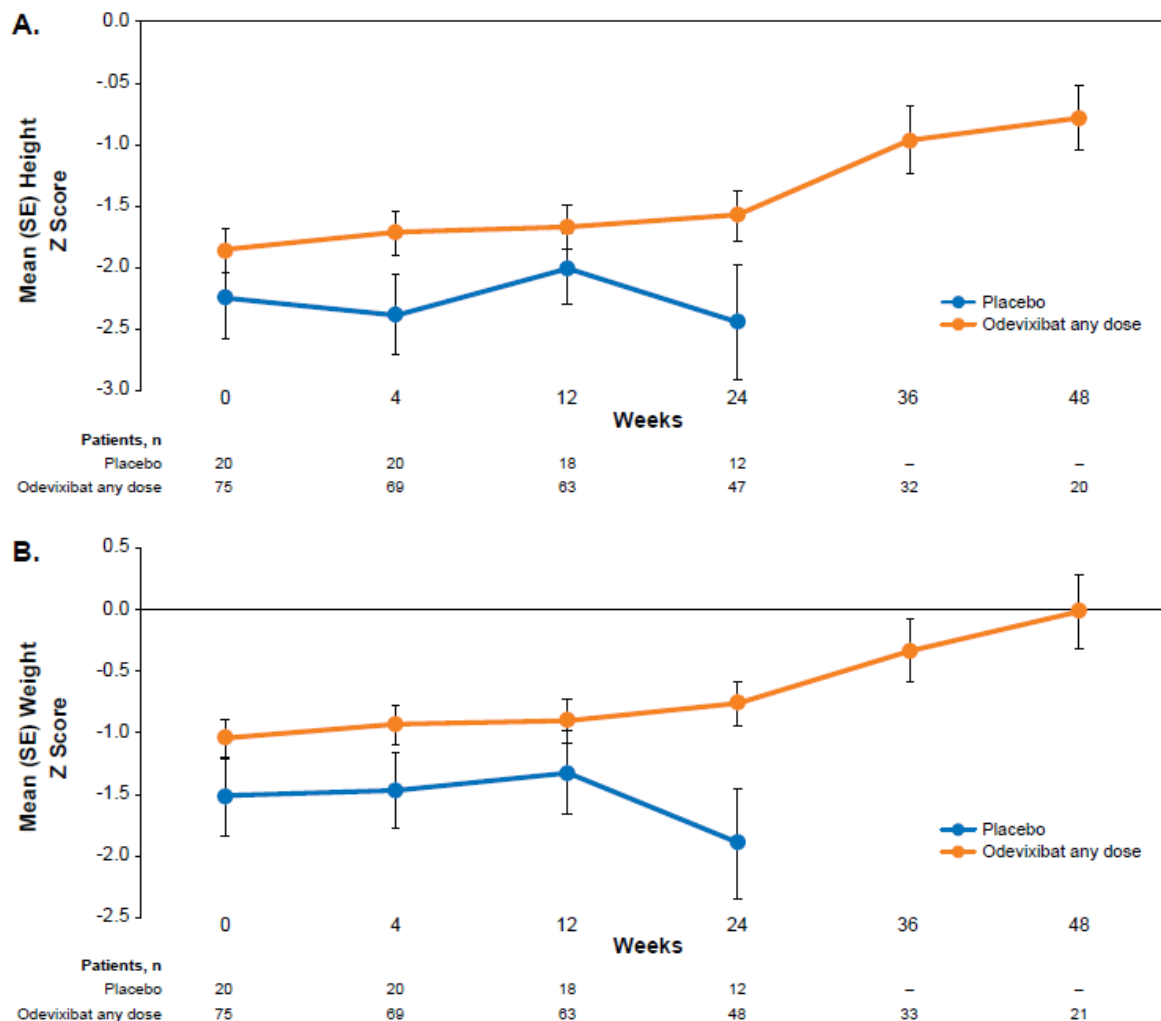


Abbildung 1-3: Mittlere Veränderung der Z-Scores für Größe und Gewicht von Baseline im zeitlichen Verlauf, gepoolte Analyse aus den Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Abkürzungen: SE: Standard Error (Standardfehler)

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt ein geringer Zusatznutzen für Odevixibat ableiten.

Chirurgische Eingriffe

Da im Rahmen der Studie PEDFIC 1 keine chirurgische Gallendiversion oder Lebertransplantation durchgeführt wurde, kann hier kein Zusatznutzen für Odevixibat abgeleitet werden.

In der Studie PEDFIC 2 unterzogen sich bisher 2 Patienten (2,5 % der gesamten Studienpopulation der Studie PEDFIC 2) chirurgischen Eingriffen aufgrund eines Ausbleibens der Verbesserung des Pruritus. Hierbei handelt es sich um einen Patienten mit PFIC2, welcher in der Studie PEDFIC 1 Placebo erhalten hatte. Dieser unterzog sich einer chirurgischen Gallendiversion in Woche 37 und zeigte vor der Operation keine Verbesserung des s-BA-Spiegels. Der zweite Patient litt ebenfalls an PFIC2 und erhielt Placebo in der Studie PEDFIC 1: Er unterzog sich einer freiwilligen Lebertransplantation in Woche 19 und hatte zuvor eine Reduktion des s-BA-Spiegels um 25 % (Woche 12) erreicht.

Setzt man diese Daten im Kontext zu den im Rahmen von NAPPED beobachteten Ereignissen, so ist diese Rate äußerst niedrig. In der Population der PFIC-Patienten vom Typ 1 oder Typ 2 kommt es regelhaft schon sehr rasch zu einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation. So erhielten 48 % (Typ 1; medianes Alter: 5,9 Jahre) bzw. 24 % (Typ 2; medianes Alter: 2,3 Jahre) der Patienten bereits eine chirurgische Gallendiversion. Der Anteil an Lebertransplantationen war mit 29 % (Typ 1) bzw. 46 % (Typ 2) der Patienten ebenfalls hoch [6; 7].

Gesamteindruck von Symptomen und Veränderungen (GIS/GIC)

Pruritus- und Schlafsymptome erfasst mittels GIS/GIC basierend auf der Beurteilung durch die Patienten

Für die Erhebung wurden die Skalen Patient Global Impression of Symptoms (PGIS) und Patient Global Impression of Change (PGIC) verwendet.

Das Mindestalter für die Nutzung des PGIC/PGIS lag bei 8 Jahren. Insgesamt erfüllten 10 Patienten in der Studie PEDFIC 1 zu Baseline diese Mindestvoraussetzung (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 3 Patienten; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 5 Patienten; Placebo: 2 Patienten) und kamen für die Erhebung von PGIC/PGIS in Frage, so dass insgesamt keine hinreichende Anzahl an Patienten für eine belastbare statistische Analyse vorlag. Aufgrund der limitierten Daten zu den dargestellten Zeitpunkten kann keine abschließende Aussage zum PGIC/PGIS getroffen werden.

Kratz- und Schlafsymptome erfasst mittels GIS/GIC basierend auf der Beurteilung durch die Betreuungspersonen

Für die Erhebung wurden die Skalen Caregiver Global Impression of Symptoms (CaGIS) und Caregiver Global Impression of Change (CaGIC) verwendet.

Hinsichtlich der Kratzsymptome zeigten die für die CaGIC und CaGIS berichteten Ergebnisse im Laufe der Zeit Verbesserungen unter der Behandlung mit Odevixibat bei Kratzanfällen und stimmen mit den berichteten Änderungen der Kratz-Scores basierend auf dem Albireo ObsRO gegenüber Baseline überein. Für den CaGIS zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 68,8 %; 120 µg/kg/Tag: 61,5 %) verglichen mit Placebo (Responder: 53,8 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,28 (95 %-KI: [0,698; 2,337]; $p = 0,2133$) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,14 (95 %-KI: [0,602; 2,171]; $p = 0,3417$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen. Für den CaGIC zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 100,0 %; 120 µg/kg/Tag: 92,3 %) verglichen mit Placebo (Responder: 69,2 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIC betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,44 (95 %-KI: [1,005; 2,071]; $p = 0,0234$) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,33 (95 %-KI: [0,894; 1,989]; $p = 0,0794$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war für die Dosierung 40 µg Odevixibat/kg/Tag statistisch signifikant, für die Dosierung 120 µg Odevixibat/kg/Tag zeigte sich ein numerischer Vorteil für Odevixibat.

Bezüglich des Schlafes wurde für den CaGIS zu Woche 24 in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 87,5 %; 120 µg/kg/Tag: 84,6 %) verglichen mit Placebo (Responder: 61,5 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,42 (95 %-KI: [0,890; 2,268]; $p = 0,0704$) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,38 (95 %-KI: [0,842; 2,244]; $p = 0,1014$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen. Für den CaGIC zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 93,8 %; 120 µg/kg/Tag: 92,3 %) verglichen mit Placebo (Responder: 76,9 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CaGIC betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,22 (95 %-KI: [0,884; 1,683]; $p = 0,1133$) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,20 (95 %-KI: [0,859; 1,677]; $p = 0,1429$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Kratz- und Schlafsymptome erfasst mittels GIS/GIC basierend auf der Beurteilung durch die Prüffärzte*

Für die Erhebung wurden die Skalen Clinician Global Impression of Symptoms (CGIS) und Clinician Global Impression of Change (CGIC) verwendet.

Die Beurteilung der Kratzsymptome durch die Prüffärzte zeigte folgende Ergebnisse: Für den CGIS zu Woche 24 wurde in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 83,3 %; 120 µg/kg/Tag: 80,0 %) verglichen mit Placebo (Responder: 53,3 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,56 (95 %-KI: [0,943; 2,589]; p = 0,0416) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,50 (95 %-KI: [0,864; 2,604]; p = 0,0748). Für beide Dosierungen zeigte sich ein numerischer Vorteil für Odevixibat. Der Anteil der Responder war für den CGIC zu Woche 24 in allen Behandlungsarmen identisch, so dass keine statistische Analyse möglich war.

Für den Schlaf wurde hinsichtlich der CGIS zu Woche 24 in den beiden Odevixibat-Gruppen (Responder: 40 µg/kg/Tag: 88,9 %; 120 µg/kg/Tag: 80,0 %) verglichen mit Placebo (Responder: 66,7 %) ein höherer Anteil an Respondern beobachtet. Das relative Risiko zu Woche 24 für den CGIS betrug für Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,33 (95 %-KI: [0,901; 1,972]; p = 0,0749) und für Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo 1,20 (95 %-KI: [0,769; 1,874]; p = 0,2112). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, es zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für Odevixibat in beiden Dosierungen. Für den CGIC zu Woche 24 war der Anteil der Responder in allen Behandlungsarmen identisch, so dass keine statistische Analyse möglich war.

Für die Studie PEDFIC 2 liegen ebenfalls Daten zum GIC/GIS vor, welche dieselbe Effektrichtung aufweisen wie diejenigen der Studie PEDIFC 1.

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt ein geringer Zusatznutzen für Odevixibat ableiten.

Endpunktkategorie Lebensqualität

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt primär auf Basis der Ergebnisse zum Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). In der Gesamtschau sind für diese Endpunktkategorie jedoch auch die Ergebnisse der unter der Kategorie „Morbidität“ dargestellten Ergebnisse des Albireo PRO/ObsRO Instruments zu berücksichtigen, da die Linderung der Symptome langfristig auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.

Auswertung des Gesamtscores des PedsQL (Kinderberichte ≥ 5 Jahre und Elternberichte) und des PedsQL Family Modules

Für die Kinderberichte der Patienten ≥ 5 Jahre liegen aufgrund der geringen Rücklaufquote bei einer ohnehin niedrigen Patientenzahl in dieser Altersgruppe zu wenige Daten für eine aussagekräftige statistische Auswertung der Daten vor. Die Elternberichte der Patienten ≥ 5 Jahre zum Gesamtscore des PedsQL zeigen zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität in den beiden Odevixibat-Gruppen (40 µg/kg/Tag: 2,36; 120 µg/kg/Tag: 4,89). In der Placebo-Gruppe zeigte sich eine Verschlechterung der Lebensqualität um im Mittel -6,79 Punkte. Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei -0,43 (95 %-KI: [-26,90; 26,03]; $p = 0,5144$) mit einem Hedges' g von -0,04 (95 %-KI: [-1,31; 1,22]). Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei 1,05 ([95 %-KI: -26,90; 28,99]; $p = 0,4672$) mit einem Hedges' g von 0,12 (95 %-KI: [-1,15; 1,38]). Für beide Dosierungen von Odevixibat war der Unterschied im Vergleich zu Placebo nicht statistisch signifikant und das Hedges' g lag innerhalb des Irrelevanzbereichs.

Änderung des Gesamtscores und der Domänenscores des PedsQL Family Impact Module von Baseline zu Woche 24

Für den Gesamtscore sowie die Domänen „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“, „soziale Funktion“, „kognitive Funktion“, „Kommunikation“, „Sorgen“ und „tägliche Aktivitäten“ zeigte sich auf Ebene der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g zeigte sich kein statistisch signifikanter relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Domäne „Familienverhältnis“ zeigte sich in allen Behandlungsgruppen eine Verbesserung zu Woche 24 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 5,79; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 18,46; Placebo-Gruppe: 2,06). Die Mittelwertdifferenz für den Vergleich Odevixibat 40 µg/kg/Tag vs. Placebo lag bei 1,56 (95 %-KI: [-13,65; 16,78]; $p = 0,4183$) mit einem Hedges' g von 0,20 (95 %-KI: [-0,4; 0,86]). Für den Vergleich Odevixibat 120 µg/kg/Tag vs. Placebo lag die Mittelwertdifferenz bei 8,83 (95 %-KI: [-8,23; 25,89]; $p = 0,1511$). Mit einem vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegenden Hedges' g von 1,15 (95 %-KI: [0,37; 1,93]) ist dieser Unterschied relevant.

Die aus der Studie PEDFIC 2 vorliegenden Daten zum PedsQL weisen dieselbe Effektrichtung auf wie diejenigen der Studie PEDFIC 1 und unterstützen diese dementsprechend.

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt kein Zusatznutzen für Odevixibat ableiten.

Endpunktkategorie Sicherheit

Studie PEDFIC 1

Insgesamt zeigte Odevixibat in beiden untersuchten Dosierungen ein gut verträgliches Sicherheitsprofil. Keiner der untersuchten Endpunkte wies eine statistische Signifikanz für den Vergleich zwischen Odevixibat und Placebo auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat insgesamt bei 83 % der Patienten unter Odevixibat und bei 85 % der Patienten unter Placebo auf. Die Gesamtinzidenz der UE war in den Behandlungsgruppen mit Odevixibat 40 bzw. 120 µg/kg/Tag vergleichbar (83 % bzw. 84 %). Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 0,97 (95 %-KI: [0,747; 1,264]; $p = 0,4157$) bzw. 0,99 (95 %-KI: [0,758; 1,295]; $p = 0,4728$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag und war nicht statistisch signifikant.

Die Inzidenz von mit im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden UE war in den Odevixibat-Gruppen höher, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (40 µg/kg/Tag: 30,4 %; 120 µg/kg/Tag: 36,8 %; Placebo: 15 %). Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 2,03 (95 %-KI: [0,604; 6,821]; $p = 0,8736$) bzw. 2,46 (95 %-KI: [0,741; 8,138]; $p = 0,9292$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag.

Die meisten UE waren von milder bis moderater Intensität. Ereignisse von schwerer Intensität wurden bei 3 Patienten (7 %) berichtet, die Odevixibat erhielten, davon 1 Patient (4 %) in der Gruppe mit 40 µg Odevixibat/kg/Tag und 2 Patienten (11 %) in der Gruppe mit 120 µg Odevixibat/kg/Tag. Von den Patienten der Placebo-Gruppe berichteten insgesamt 2 Patienten (10 %) von schweren UE. Das relative Risiko der schweren UE unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 0,43 (95 %-KI: [0,043; 4,444]; $p = 0,2412$) bzw. 1,05 (95 %-KI: [0,164; 6,739]; $p = 0,5216$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Somit bestand kein statistisch signifikanter Unterschied für das Auftreten schwerer UE zwischen Odevixibat und Placebo.

Unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) auf, unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag wurde dies bei 3 Patienten (15,8 %) und unter Placebo bei 5 Patienten (25 %) berichtet, so dass die Inzidenz von SUE unter Placebo höher war als unter Odevixibat jeglicher Dosis. Für Odevixibat 40 µg/kg/Tag war das relative Risiko nicht berechenbar, da in dieser Behandlungsgruppe keine Ereignisse aufgetreten sind. Das relative Risiko betrug für Odevixibat 120 µg/kg/Tag 0,63 (95 %-KI: [0,175; 2,286]; $p = 0,2419$) und war nicht statistisch signifikant. Keines der SUE wurde als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend bewertet.

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von UE wurden bei Patienten, die Odevixibat 120 µg/kg/Tag (31,6 %) erhielten, häufiger berichtet als bei Patienten, die Odevixibat 40 µg/kg/Tag (13 %) oder Placebo (5 %) erhielten. Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 2,61 (95 %-KI: [0,294; 23,133]; $p = 0,8054$) bzw. 6,32 (95 %-KI: [0,836; 47,694]; $p = 0,9630$) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Bei beiden Dosierungen bestand kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE im Vergleich zu Placebo. Ein Patient in der Odevixibat-Gruppe 120 µg/kg/Tag brach die Behandlung aufgrund von Diarrhö ab. In der Studie PEDFIC 1 traten keine Todesfälle auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt erlebten 11 (Odevixibat 40 µg/kg/Tag: 21,7 %; Odevixibat 120 µg/kg/Tag: 31,6 %) der 42 Patienten, die Odevixibat erhielten, mindestens ein leberbezogenes UE, ebenso wie 4 (20,0 %) der 20 Patienten, die Placebo erhielten. Das relative Risiko unter Odevixibat 40 µg/kg/Tag betrug 1,09 (95 %-KI: [0,337; 3,503]; p = 0,5555) bzw. 1,58 (95 %-KI: [0,526; 4,736]; p = 0,7925) unter Odevixibat 120 µg/kg/Tag. Es bestand kein statistisch signifikantes Risiko für das Auftreten leberbezogener UE unter Odevixibat. Es wurden bei keinem der 62 Patienten Leberdekompressionsereignisse oder Ereignisse der Standardized MedDRA Query (SMQ) „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ berichtet.

Auf Ebene der Auswertungen der UE jeglichen Grades nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich weder auf für die SOC noch für die PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen Odevixibat und Placebo. Gleiches gilt für die Betrachtung auf Ebene der SOC und PT für die Auswertung der UE basierend auf dem Schweregrad sowie für die Auswertung der SUE.

Gepoolte Analyse der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2

Bezüglich der Sicherheit liegt eine gepoolte Analyse aller mit Odevixibat behandelten Patienten der Studien PEDFIC 1 und PEDFIC 2 vor. Die Art und Häufigkeit der aufgetretenen UE und SUE war konsistent über alle Studien der Phase 3 hinweg. Es wurden weder Todesfälle beobachtet noch traten neue UE von besonderem Interesse (wie klinisch relevante Diarrhöe oder Defizienz fettlöslicher Vitamine, die auf entsprechende Supplementation nicht anspricht) oder Leberdekompressionsereignisse oder schwere Arzneimittel-bedingte Hepatoxizitäts-Ereignisse (gemäß SMQ) auf. Beobachtete hepatische Ereignisse standen nach Beurteilung des Data Safety Monitoring Boards nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation und ihre Häufigkeit veränderte sich im Verlauf der Studien nicht. In der Studie PEDFIC 2 traten keine neuen Sicherheitssignale auf, insgesamt waren die beobachteten Daten zwischen beiden Studien konsistent.

Insgesamt traten UE bei 85 % der Patienten auf. Die Häufigkeit von mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden UE betrug 42 %. Die meisten UE waren leicht oder moderat hinsichtlich ihres Schweregrades, über schwer UE berichteten 8 Patienten (10 %). Todesfälle traten nicht auf und SUE wurden von 9 Patienten (11 %) berichtet, die alle als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurden. Therapieabbrüche aufgrund von UE erfolgten bei 5 Patienten (6 %).

Die am häufigsten berichteten UE (bei ≥ 10 % der Patienten) waren Fieber (27 %), Infektionen der oberen Atemwege (24 %), Diarrhöe (20 %), Bilirubin im Blut erhöht (18 %), Alaninaminotransferase erhöht (16 %), Erbrechen (13 %), International Normalized Ratio (INR) erhöht, Nasopharyngitis und Pruritus (jeweils 11 %).

Insgesamt lässt sich basierend auf diesem Endpunkt kein Zusatznutzen für Odevixibat ableiten. Da hier jedoch eine pharmakologisch wirksame Intervention mit Placebo verglichen wird, ist das Nicht-Vorhandensein signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen als positiv für Odevixibat zu werten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei Odevixibat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Odevixibat hat am 17. Juli 2012 eine Orphan Drug Designation von der EMA erhalten. Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das COMP am 21.05.2021 bestätigt. Die Studie PEDFIC 1 bildet die Grundlage dieses Dossiers, in dem das Ausmaß des Zusatznutzens von Odevixibat dargestellt wird. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III-Studie. Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Odevixibat bei Patienten mit PFIC ab einem Alter von 6 Monaten basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie PEDFIC 1 bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit in der ITT-Population bzw. der Sicherheitspopulation. Supportiv werden Daten der supportiven offenen Extensionsstudie PEDFIC 2 herangezogen.

Bei PFIC handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche genetische Störung bei Kleinkindern, für die es derzeit keine zugelassene medikamentöse Behandlung gibt. Die therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich auf eine unspezifische Therapie der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzeichen und Symptome der Krankheit wie z. B. die Unterstützung der Ernährung, die Vorbeugung von Vitaminmangel und die Behandlung extrahepatischer Merkmale. Zu den medizinischen Behandlungsansätzen gehören die Anwendung nicht für die Behandlung von PFIC zugelassener Wirkstoffe wie z. B. Ursodesoxycholsäure (ursodeoxycholic acid, UDCA), Rifampicin, Antihistaminika und Naltrexon. Eine Minderheit der Patienten spricht auf diese Medikamente und dies nur vorübergehend an, so dass diese keine Option für eine dauerhafte pharmakologische Therapie darstellen. Langfristig ist bislang bei allen Patienten eine chirurgische Intervention in Form einer partiellen externen Gallendiversion, einer partiellen internen Gallendiversion, eines ilealen Bypass oder ultimativ einer Lebertransplantation erforderlich. Es besteht insbesondere ein medizinischer Bedarf für eine medikamentöse Therapie, welche derart in den Krankheitsverlauf eingreifen kann, dass eine chirurgische Intervention möglichst lange hinausgezögert bzw. im Idealfall dauerhaft verhindert werden kann. Odevixibat ist ein neuer, innovativer Wirkstoff mit einem großen Potential aufgrund seiner zielgerichteten Wirkungsweise und ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von PFIC. Odevixibat zeigt in den therapeutischen Dosisbereichen eine minimale systemische Exposition. Dies ist neben der sehr selektiven Bindung an den ilealen Gallensäuretransporter (ileal bile acid transporter, IBAT) die Ursache für die in den bisherigen klinischen Studien beobachtete gute Verträglichkeit von Odevixibat. In klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Odevixibat bei Patienten mit PFIC die erhöhten Serumgallensäure-Spiegel senkt und den Pruritus lindert. Aufgrund der Assoziation der Serumgallensäuren mit der Pathogenese der Erkrankung hat Odevixibat das Potenzial, die Zeit bis zum Leberversagen und zur Lebertransplantation zu verlängern.

Zusammengefasst stellt Albireo für Odevixibat einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Diese Einschätzung begründet sich auf:

- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit PFIC (siehe Modul 3),
- der Verringerung des s-BA-Spiegels und der Verbesserung der Pruritusbewertungen,
- der Verbesserung der Schlafparameter für Patienten basierend auf den Ergebnissen des Albireo ObsRO-Instruments,
- den Verbesserungen der Symptome in Bezug auf die Verringerung der Pruritus-Schwere und Verbesserungen der Schlafparameter erfasst mittels GIC,
- den Verbesserungen der Leber- und Wachstumsparameter sowie
- der guten Verträglichkeit von Odevixibat, wobei die meisten UE leicht bis mittelschwer und nicht dosislimitierend waren.

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

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

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

Bei einer Cholestase (Gallestauung) handelt es sich um einen Rückstau von Gallenflüssigkeit und damit von Bilirubin, Gallensäuren und anderen Gallenbestandteilen aufgrund eines verminderten oder fehlenden Abflusses von Galle in den Darm. Es gibt verschiedene Entstehungsmechanismen einer Cholestase. Bei der hier bewertungsrelevanten PFIC handelt es sich um eine heterogene Gruppe von meist autosomal rezessiv vererbten cholestatischen Lebererkrankungen des Kindesalters. Die geschätzte Inzidenz beträgt 1 je 50 000 bis 100 000 Lebendgeburten. Das Auftreten von PFIC kann weltweit beobachtet werden und beide Geschlechter scheinen gleichermaßen betroffen zu sein. Derzeit wird PFIC basierend auf den zugrundeliegenden genetischen Defekten in sechs Typen (PFIC1 bis PFIC6) eingeteilt, jedoch ist noch nicht für alle cholestatischen und mit Pruritus assoziierten Erkrankungen deren Mechanismus aufgeklärt, so dass hier zukünftig ggf. noch weitere Typen identifiziert werden könnten. Allen bisher beobachteten Typen gemein ist die zugrundeliegende Cholestase, welche aus einer Störung des Gallentransports durch die Leber resultiert, mit ihren nachfolgend beschriebenen phänotypischen Ausprägungen.

Zu Beginn von PFIC auftretende Anzeichen und Symptome umfassen z. B. Gelbsucht, Hepatomegalie, Pruritus, hellen oder verfärbten Stuhl, Splenomegalie, Diarrhöe und Gedeihstörungen aufgrund einer Fettmalabsorption. Erste Anzeichen und Symptome treten oftmals bereits in der neonatalen Periode oder dem frühen Kindesalter mit schwerem und unkontrollierbarem Juckreiz (Pruritus) als Leitsymptom sowie laborchemisch mit erhöhten Serumgallensäure-Spiegeln auf. In der weiteren Krankheitsentwicklung können neben einer Verstärkung der vorgenannten Anzeichen und Symptome außerdem Wachstumsverzögerungen, schwere Cholestase, portale Hypertonie, Zirrhose und Leberversagen hinzukommen. Weitere Symptome können Gallensteine und Fettmalabsorption mit damit assoziiertem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, D, E und K) sein. Aufgrund des Mangels an Vitamin K kann es zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Unbehandelt schreitet die Erkrankung rasch fort und die Patienten versterben aufgrund von Leberversagen üblicherweise im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter; PFIC stellt eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der schwersten cholestatischen Erkrankungen der Kindheit dar und die Symptome beginnen typischerweise im Säuglings- oder frühen Kindesalter.

Das vorherrschende und die Patienten am meisten beeinträchtigende Symptom ist der bereits erwähnte Pruritus. Die Auslöser für den mit einer Cholestase einhergehenden Pruritus sind nicht eindeutig identifiziert. Für Kinder und deren Eltern stellt der Pruritus ein äußerst belastendes, schwer zu behandelndes und als quälend beschriebenes Krankheitssymptom von PFIC dar. Eine Linderung des Pruritus zu erreichen ist in bisheriger Ermangelung einer ursächlichen Therapie oft das Ziel der initialen Therapie. Signifikanter unkontrollierbarer Pruritus führt zu Selbstverstümmelung der Haut durch Kratzen bis hin zu Blutungen, Schlafmangel, Gereiztheit, Aufmerksamkeitsstörungen und eingeschränkter Leistungsfähigkeit. Diese Ausprägungen führen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und belasten neben den Patienten gleichsam auch deren Familien. Bei einigen Patienten führt der Pruritus bis hin zu suizidalen Gedanken.

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

Bereits vorhandene Behandlungsmöglichkeiten

Bei den derzeit eingesetzten medikamentösen Optionen UDCA, Phenobarbital, Colestyramin und Rifampicin handelt es sich ausschließlich um Arzneimittel ohne Zulassung in der Indikation PFIC. Sie stellen lediglich den Versuch einer symptomatischen Behandlung der PFIC dar und sind häufig nicht wirksam und es wurden bisher auch keine kontrollierten klinischen Studien bei PFIC-Patienten durchgeführt; es handelt sich weder um ursächliche Behandlungen noch haben sie einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Sie sind als ineffektiv einzustufen und der überwiegende Großteil der Patienten benötigt zur Vorbeugung einer weiteren Progression der Erkrankung zur Leberzirrhose bzw. zum Leberversagen bereits vor dem 18. Lebensjahr eine Lebertransplantation. Dennoch wird in der klinischen Praxis zunächst zu medikamentösen Optionen gegriffen, bevor eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen wird. Ergänzend wird zu supportiven Maßnahmen wie Nahrungsergänzung in Form von mittelkettigen Triglyceriden und fettlöslichen Vitaminen aufgrund der Fettmalabsorption und des Mangels an fettlöslichen Vitaminen gegriffen. Außerdem wird den Patienten hochkalorische Nahrung zugeführt. Zur Linderung des Pruritus wird unter bisheriger Ermangelung einer effektiven medikamentösen Therapie die Anwendung von kalten Bädern, lokalen Steroiden sowie Feuchtigkeitscremes/-lotionen versucht; Antihistaminika und andere Sedativa als Phenobarbital werden ebenfalls eingesetzt. Hierdurch entsteht jedoch allenfalls eine vorübergehende Linderung. Bei Auftreten einer portalen Hypertonie ist außerdem die Gabe von Betablockern angezeigt. Treten Ösophagus- und gastrointestinale Varizen auf, so werden diese sofern möglich endoskopisch behandelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chirurgische Interventionen sind dann indiziert, wenn der Pruritus trotz medikamentöser Behandlung anhält und/oder Wachstumsverzögerung und Mangelzustände eine chirurgische Intervention unerlässlich machen. Insbesondere die Schwere des Pruritus spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Langfristig ist bislang bei allen Patienten eine chirurgische Intervention in Form einer partiellen externen Gallendiversion (partial external biliary diversion, PEBD), einer partiellen internen Gallendiversion (partial internal biliary diversion, PIBD), eines ilealen Bypass oder ultimativ einer Lebertransplantation erforderlich.

Insbesondere einige Patienten mit PFIC1 und PFIC2 können von der PEBD profitieren. Eine Lebertransplantation ist jedoch nach wie vor die ultimative Therapie. Die häufigste Komplikation im Rahmen einer PEBD stellt ein Prolaps des Stomas dar, wodurch eine erneute Operation zur Revision des Stomas notwendig werden kann. Eine postoperative Cholangitis sowie Flüssigkeits- und Elektrolytverlust sind weitere Komplikationen der PEBD. Außerdem bleibt das extern sichtbare Stoma lebenslang bestehen, was die Lebensqualität der Patienten substanziell vermindert. Die PIBD stellt eine neuere Technik dar zu der es bisher nur wenige Daten hinsichtlich ihrer Langzeitwirksamkeit gibt. Es kann nach der Operation zunächst zu rektalen Blutungen kommen, vermutlich durch die Irritation des Darms durch die Gallensäuren. Es ist bisher nicht bekannt, inwiefern hierdurch ggf. das Risiko für das Entstehen von Darmkrebs erhöht wird. Aufgrund der hohen Konzentration an Gallensalzen im Darm kommt es zu periodischen Durchfällen. Ähnlich wie die PEBD und die PIBD unterbricht auch der ileale Bypass die enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren partiell. Es kommt bei einem ilealen Bypass jedoch zu einer Gewöhnung des Ileums, so dass die Symptome bei der Mehrheit der Patienten innerhalb des 1. Jahres nach der Operation erneut auftreten.

Der Anteil von PFIC an den Gründen für eine Lebertransplantation bei Kindern beträgt 10 bis 15 %. Sie gehört somit bei Kindern zu den fünf häufigsten zugrundeliegenden Erkrankungen für einen derartigen Eingriff. Eine Lebertransplantation stellt im Gegensatz zu den bisher beschriebenen chirurgischen Optionen einen endgültigen Eingriff dar mit einem Risiko für schwerwiegende Morbidität und Mortalität. Sie ist jedoch bei einem anhaltenden Pruritus oder Leberversagen die einzige verbliebene mögliche Intervention. Bei Patienten mit PFIC1 kann eine Lebertransplantation eine Option darstellen, da aber bei PFIC1 auch eine extrahepatische Symptomatik vorliegt, ist eine Lebertransplantation hier keine potenziell kurative Option und es kann u. a. zu einer Verschlechterung der Diarrhöe sowie der Entwicklung einer Steatohepatitis kommen. Bei den meisten Patienten mit PFIC2 ist eine Lebertransplantation im späten Kindes- oder frühen Jugendalter notwendig. Für Patienten mit PFIC2 stellt eine Lebertransplantation die ultimative Therapie dar, welche in Fällen einer ausgeprägten Leberzirrhose, Versagen auf medikamentöse und andere chirurgische Optionen, Vorliegen eines Leberzellkarzinoms oder eines anhaltenden Pruritus indiziert ist. Allerdings wurde bei bis zu 8 % der Patienten ein Wiederauftreten der PFIC aufgrund der Entwicklung von Autoantikörpern der Gallensalz-Exportpumpe (bile salt export pump, BSEP) beobachtet. Auch für PFIC3 stellt eine Lebertransplantation nach Leberversagen eine relevante Behandlungsoption dar, es liegen jedoch insgesamt nur wenig Daten vor. Häufige Folgekomplikationen einer Lebertransplantation im Allgemeinen gelten auch für Patienten mit PFIC: Hierbei handelt es sich z. B. um Infektionen, Transplantatabstoßung oder eine Steatose

des Transplantats. Ebenso ist die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva zur Verhinderung der Transplantatabstoßung mit den damit assoziierten Nebenwirkungen wie z. B. einem dauerhaft geschwächten Immunsystem mit vermehrter Infektneigung als Nachteil einer Lebertransplantation anzuführen. Da PFIC-Patienten zum Großteil bereits vor dem 18. Lebensjahr eine Lebertransplantation erhalten, ist hier auch das besonders erhöhte Risiko für das Auftreten von Post-Transplantations-Malignitäten bei Patienten im Alter von 0 bis 19 Jahren zu beachten.

Odevixibat und seine Rolle bezüglich des medizinischen Bedarfs bei Patienten mit PFIC

Es besteht insbesondere ein medizinischer Bedarf für eine medikamentöse Therapie, welche derart in den Krankheitsverlauf eingreifen kann, dass eine chirurgische Intervention möglichst lange hinausgezögert bzw. im Idealfall dauerhaft verhindert werden kann. Bei Odevixibat handelt es sich um die erste für die Behandlung von PFIC zugelassene medikamentöse Therapie. Odevixibat ist ein „small molecule“ und wird oral angewendet. Es inhibiert selektiv den IBAT, welcher ein Schlüsselement im enterohepatischen Kreislauf der Gallensäure darstellt, da über ihn der Prozess der Gallensäurerückresorption gesteuert wird. Insgesamt werden über den IBAT mehr als 95 % der Gallensäuren rückresorbiert, so dass die Hemmung dieses Transporters zu einer Ausscheidung überschüssiger Gallensäuren aus dem Körper führt. Odevixibat wirkt nach oraler Verabreichung lokal im Darm, wo es reversibel an den IBAT bindet und damit die Wiederaufnahme von Gallensäuren in die Leber verringert. Die nachfolgende Abbildung 1-4 verdeutlicht den Wirkmechanismus von Odevixibat als IBAT-Inhibitor.

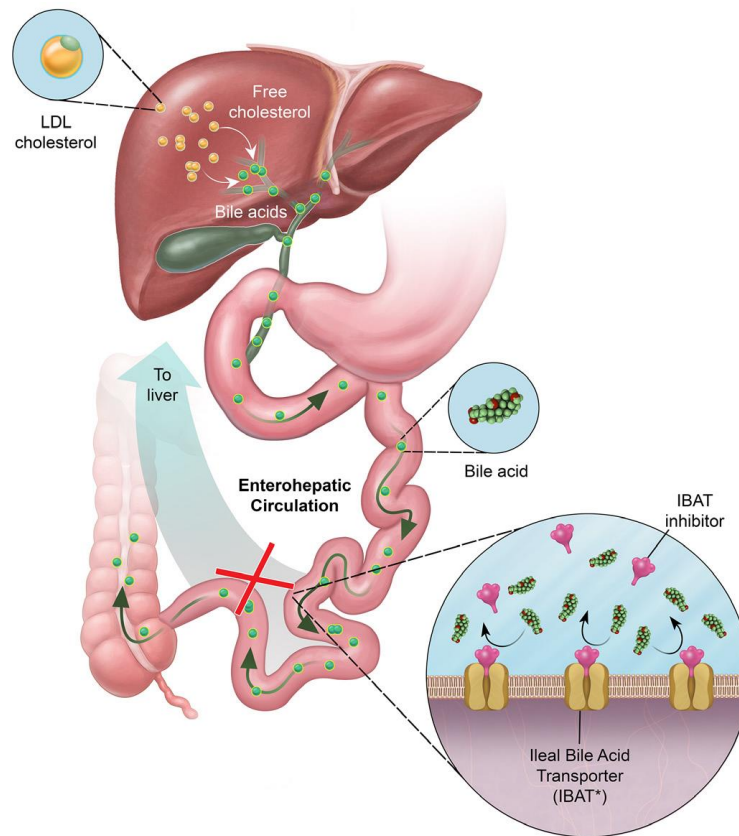


Abbildung 1-4: Wirkmechanismus von IBAT-Inhibitoren

Odevixibat zeigt in den therapeutischen Dosisbereichen eine minimale systemische Exposition. Dies erklärt neben der hochselektiven Bindung an IBAT die in den klinischen Studien beobachtete gute Verträglichkeit von Odevixibat. Da es sich bei Odevixibat um eine dauerhaft anzuwendende Therapie handelt, ist eine gute Verträglichkeit von größter Wichtigkeit. Durch die Hemmung des IBAT mit hoher Selektivität und die daraus resultierende Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren hat Odevixibat bei Patienten mit PFIC durch die resultierende Senkung des Serumgallensäure-Spiegels das Potenzial, die Cholestase zu lindern und die Leberfunktion zu verbessern. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Odevixibat bei Patienten mit PFIC die erhöhten Serumgallensäure-Spiegel senkt und den Pruritus lindert. Aufgrund der Assoziation der Serumgallensäuren mit der Pathogenese der Erkrankung hat Odevixibat das Potenzial, die Zeit bis zum Leberversagen und zur Lebertransplantation zu verlängern. Dieses krankheitsmodifizierende Potenzial wurde durch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt. Es handelt sich bei Odevixibat um das erste für die Behandlung von PFIC zugelassene Arzneimittel.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten	75 (Spanne: 38 – 112)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Erheblich	75 (Spanne: 38 – 112)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten	Alle Patienten im Anwendungsgebiet: 40 µg/kg: 52.747,37 – 628.908,14 € 120 µg/kg: 156.888,80 – 1.878.606,82 € Gesamtspanne: 52.747,37 – 1.878.606,82 € Studienpopulation^b: 40 µg/kg: 158.242,10 € 120 µg/kg: 470.666,41 € Gesamtspanne: 158.242,10 – 470.666,41 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zur orientierenden Einschätzung des tatsächlichen Verbrauchs der PFIC-Population wird ergänzend der Verbrauch herangezogen, der gemäß der SmPC und der Baseline-Charakteristika der Studie PEDFIC 1 entstehen würde. Das Durchschnittsgewicht aller Patienten der Studie PEDFIC 1 beträgt 15,8 kg und das mediane Gewicht 12,5 kg (jeweils n = 62). PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) bei Patienten im Alter ab 6 Monaten	Nicht zutreffend.	---	---
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Odevixibat gelten folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der PFIC haben. Die empfohlene Dosis von Odevixibat beträgt 40 µg/kg und wird einmal täglich morgens oral verabreicht. Odevixibat kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. In der SmPC sind detaillierte Übersichten zu der Anzahl der für die jeweilige Dosierung einzunehmenden Anzahl an Kapseln enthalten.

Bei einigen Patienten kann nach Beginn der Behandlung mit Odevixibat allmählich eine Linderung des Pruritus und eine Senkung des s-BA-Spiegels auftreten. Wenn nach 3-monatiger kontinuierlicher Therapie kein angemessenes klinisches Ansprechen erreicht wird, kann die Dosis auf 120 µg/kg/Tag erhöht werden. Eine alternative Behandlung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die nach 6-monatiger kontinuierlicher täglicher Behandlung mit Odevixibat kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann.

Es sind keine Dosisanpassungen notwendig für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung. Klinische Daten für die Anwendung von Odevixibat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sowie mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht vor. Bei letzteren kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein und regelmäßige Leberfunktionstests sollten in Betracht gezogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odevixibat bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es stehen insgesamt vier Wirkstärken (200 µg, 400 µg, 600 µg und 1 200 µg) zur Umsetzung der gewichtsbierten Dosierung zur Verfügung. Die größeren Kapseln mit 200 µg und 600 µg sind dazu bestimmt, geöffnet und auf Lebensmittel gestreut zu werden, können aber auch im Ganzen geschluckt werden. Die kleineren Kapseln mit 400 µg und 1 200 µg sind dazu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestimmt, im Ganzen geschluckt zu werden, können aber auch geöffnet und auf Lebensmittel gestreut werden. Die SmPC enthält genaue Anweisungen zur Öffnung und Anwendung der Kapseln mit Lebensmitteln.

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Zustände, Medikamente oder chirurgische Eingriffe, die entweder die gastrointestinale Motilität oder den enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren beeinträchtigen, einschließlich des Transports der Gallensalze in die Gallenkanälchen, können die Wirksamkeit von Odevixibat reduzieren. Aus diesem Grund werden z. B. Patienten mit PFIC2, die ein vollständiges Fehlen oder eine mangelnde Funktion des BSEP-Proteins aufweisen, nicht auf Odevixibat ansprechen. Zu Odevixibat bei anderen PFIC-Subtypen als 1 und 2 liegen begrenzte bzw. keine klinischen Daten vor.

Diarrhö wurde als häufige Nebenwirkung bei der Einnahme von Odevixibat gemeldet und kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, um eine ausreichende Hydratation während Diarrhö-Episoden sicherzustellen.

Vor Beginn der Einnahme wird bei allen Patienten eine Beurteilung der Leberfunktionswerte (ALT, AST, GGT, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin) empfohlen; die Überwachung sollte entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen. Bei Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden. Vor Beginn der Einnahme wird bei allen Patienten die Beurteilung der Spiegel fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, D, E) und der INR empfohlen; die Überwachung sollte entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen.

Die Behandlung mit Odevixibat kann die Resorption fettlöslicher Arzneimittel, einschließlich lipophiler oraler Kontrazeptiva, beeinflussen.

Odevixibat ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (P-gp). Es wurden keine weiteren potenziell relevanten Transporter-vermittelten Wechselwirkungen *in vitro* festgestellt. *In vitro* induzierte Odevixibat keine Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme und erwies sich *in vitro* als Inhibitor von CYP3A4/5.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit UDCA und Rifampicin durchgeführt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen hormonellen Kontrazeptiva oder anderen lipophilen Arzneimitteln durchgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Odevixibat beeinflusst wird.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Odevixibat behandelt werden. Da die Aufnahme von lipophilen oralen Kontrazeptiva durch Odevixibat beeinträchtigt werden kann, sollte eine Barriereverhütungsmethode angewendet werden. Die Anwendung von Odevixibat während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei stillenden Frauen muss eine Entscheidung

darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Odevixibat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Odevixibat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei mit Odevixibat behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 11 % auf. Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Diarrhö (bei 7 % der Patienten).