

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Odevixibat (Bylvay®)*

Albireo AB

### **Modul 3 A**

*Behandlung von progressiver familiärer  
intrahepatischer Cholestase (PFIC)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 13.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	72

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Genotypische Ausprägungen von PFIC.....	11
Tabelle 3-2: Geschätzte Inzidenz PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr .....	25
Tabelle 3-3: Geschätzte Inzidenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr .....	26
Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland .....	28
Tabelle 3-5: Entwicklung der geschätzten Prävalenz der zulassungskonformen PFIC-Patienten in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre .....	29
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis erforderlichen Odevixibat-Hartkapseln.....	41
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	46
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	46
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	47
Tabelle 3-18: Sicherheitsbedenken .....	59
Tabelle 3-19: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/ -Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan.....	59
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	64
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	71

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Vergleich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber nach Gallendiversion für Serumgallensäure-Spiegel < 65 µmol/l vs. ≥ 65 µmol/l [14].....	21
Abbildung 3-2: Vergleich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber nach Gallendiversion; (A) Patienten mit einem Serumgallensäure-Spiegel < 102 µmol/l vs. ≥ 102 µmol/l; (B) Patienten mit einer relativen Reduktion des Serumgallensäure-Spiegels um < 75 % bzw. ≥ 75 % [16] .....	22
Abbildung 3-3: Wirkmechanismus von IBAT-Inhibitoren [12] .....	24

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASBT	Apical sodium bile acid transporter (apikaler Natriumgallensäuretransporter)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BSEP	Bile salt export pump (Gallensalz-Exportpumpe)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CYP	Cytochrom P450
DDI	Drug-Drug-Interaction (Arzneimittelwechselwirkung)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End-Stage Renal Disease (terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
FIC1	Familial intrahepatic cholestasis 1
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
GABA	Gamma aminobutyric acid (Gamma-Aminobuttersäure)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRP	Gastrin-releasing peptide
HCC	Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
IBAT	Ileal bile acid transporter (ilealer Gallensäuretransporter)
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
MDR3	Multidrug resistance protein 3
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MYO5B	Myosin-Vb
NAPPED	Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion
n. z.	Nicht zutreffend

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PEBD	Partial external biliary diversion (partielle externe Gallendiversion)
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
P-gp	P-Glycoprotein
PIBD	Partial internal biliary diversion (partielle interne Gallendiversion)
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
s-BA	Serum bile acid (Serumgallensäure)
SBD	Surgical bile diversion (chirurgische Gallendiversion)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJP2	Tight junction protein 2
UDCA	Ursodeoxycholic acid (Ursodesoxycholsäure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Odevixibat hat am 17.07.2012 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten [1]. Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) am 21.05.2021 bestätigt [2]. 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 [3].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 09.04.2020 (Vorgangsnummer 2020-B-024) stattgefunden [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT nach gesetzlicher Bestimmung nicht relevant.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA und die Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie die Orphan Drug Designation bzw. deren Bestätigung im Rahmen des Zulassungsverfahrens der EMA als Quellen verwendet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2012. Public summary of opinion on orphan designation (2S)-2-[[[2R)-2-[[[3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]butanoic acid for the treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Orphan Maintenance Assessment report: Bylvay (Odevixibat) - Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis - EU/3/12/1028.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-024.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Einleitung

Einer Cholestase (Gallestauung) können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Bei der hier bewertungsrelevanten pädiatrischen familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC) handelt es sich um eine seltene vererbte cholestatische Lebererkrankung des Kindesalters. Die Symptome der PFIC manifestieren sich oftmals bereits in der neonatalen Periode oder dem ersten Lebensjahr mit schwerem und unkontrollierbarem Juckreiz (Pruritus) als Leitsymptom sowie laborchemisch mit erhöhten Serumgallensäure-Spiegeln [1-3]. Der Pruritus ist sowohl für die betroffenen Kinder als auch deren Eltern das belastendste, auch als „quälend“ beschriebene Krankheitssymptom von PFIC [4; 5]. Weitere Anzeichen und Symptome sind z. B. Gelbsucht, Hepatomegalie, Wachstumsverzögerungen, portale Hypertonie und Leberzirrhose bis hin zu Leberversagen [6]. Die Erkrankung progressiert rasch, so dass die Patienten unbehandelt üblicherweise im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter aufgrund von Leberversagen als Spätfolge der Cholestase versterben [1; 3; 6; 7]. So sind im Alter von 10 Jahren beispielsweise nur 50 % der Patienten ohne chirurgische Interventionen noch am Leben, im Alter von 20 Jahren beträgt dieser Anteil lediglich noch weniger als 10 % [8]. 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 [1-3]. Allen bisher beobachteten Typen gemein ist die zugrundeliegende Cholestase mit ihren zuvor beschriebenen phänotypischen Ausprägungen.

#### Ätiologie und klinisches Bild der Erkrankung

Unter PFIC versteht man eine heterogene Gruppe von meist autosomal rezessiv vererbten seltenen Lebererkrankungen des Kindesalters. Die geschätzte Inzidenz beträgt 1 je 50 000 bis 100 000 Lebendgeburten [1; 3]. Ihr Anteil an den Ursachen für eine Gallestauung (Cholestase) bei Kindern liegt bei 10 bis 15 % [1; 2]. Das Auftreten von PFIC kann weltweit beobachtet werden und beide Geschlechter scheinen gleichermaßen betroffen zu sein [1; 3].

Bei einer Cholestase 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. Im Fall von PFIC hat sie ihren Ursprung in den Leberzellen (Hepatozyten) [1; 3]. Bei allen PFIC-Typen ist der Gallentransport durch die Leber gestört [9]. Die Leber kann die in der Gallenflüssigkeit enthaltenen Substanzen nicht mehr eliminieren, wodurch diese sich in den Leberzellen stauen und von dort in den Blutkreislauf gelangen [3]. Die Gallenflüssigkeit stellt eine komplexe Mischung von Gallensäuren, organischen Anionen, Phospholipiden, Cholesterin und weiteren Ionen dar [2]. Für jede dieser Einzelkomponenten gibt es einen spezifischen hepatozellulären Transportmechanismus. Durch Mutationen unterschiedlicher Gene verursachte Funktionseinschränkungen dieser Transportmechanismen bilden die Grundlage verschiedener genetisch bedingter Lebererkrankungen [2; 9].

### *Genetische Grundlage der PFIC*

Die Unterscheidung in die verschiedenen genotypischen Ausprägungen von PFIC beruht darauf, dass bei jedem der bisher bekannten sechs Typen (PFIC1 bis PFIC6) ein jeweils anderes Protein von dem genetischen Defekt betroffen ist (siehe Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Genotypische Ausprägungen von PFIC

<b>PFIC-Typ</b>	<b>Vom genetischen Defekt betroffenes Protein</b>	<b>Für das betroffene Protein kodierende Gen</b>
1	FIC1	<i>ATP8B1</i>
2	BSEP	<i>ABCB11</i>
3	MDR3	<i>ABCB4</i>
4	TJP2	<i>TJP2</i>
5	FXR	<i>NR1H4</i>
6	MYO5B	<i>Myo5B</i>

BSEP: bile salt export pump; FIC1: familial intrahepatic cholestasis 1; FXR: Farnesoid-X-Rezeptor; MDR3: multidrug resistance protein 3; MYO5B: Myosin-Vb; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; TJP2: tight junction protein 2  
Quellen: [1-3]

Detaillierte Informationen hinsichtlich der physiologischen Bedeutung der jeweils bei den einzelnen bereits identifizierten PFIC-Typen betroffenen Proteine werden in Modul 2 dieses Nutzenbewertungsdossiers dargestellt. Die unterschiedlichen genetischen Defekte der PFIC-Typen verursachen ein grundlegend homogenes klinisches Erscheinungsbild, das die nachfolgend beschriebene typische Symptomatik umfasst.

### *Anzeichen und Symptome der PFIC*

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 [1; 3]. In der weiteren Krankheitsentwicklung können neben einer Verstärkung der vorgenannten Anzeichen und Symptome außerdem Wachstumsverzögerungen, schwere Cholestase, portale Hypertonie, Zirrhose und Leberversagen hinzukommen [6]. Weitere Symptome können Gallensteine und Fettmalabsorption mit damit assoziiertem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, D, E und K) sein [2; 3; 6]. Aufgrund des Mangels an Vitamin K kann es zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen [2; 6].

Unbehandelt schreitet die Erkrankung rasch fort und die Patienten versterben aufgrund von Leberversagen üblicherweise im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter; PFIC stellt eine der schwersten cholestatischen Erkrankungen der Kindheit dar und die Symptome beginnen typischerweise im Säuglings- oder frühen Kindesalter [1; 3; 6; 7].

Das vorherrschende und die Patienten am meisten beeinträchtigende Symptom ist der bereits erwähnte Pruritus [3]. Die Auslöser für den mit einer Cholestase einhergehenden Pruritus sind nicht eindeutig identifiziert. Es wird eine Beteiligung u. a. von Gallensalzen, endogenen Opioiden, Serotonin, Steroiden bzw. Steroidmetaboliten, Histamin, GRP (gastrin-releasing peptide), Endovanilloiden, Endocannabinoiden, Gamma-Aminobuttersäure (gamma aminobutyric acid, GABA) und Lysophosphatidsäure diskutiert [10; 11]. Für Kinder und deren Eltern stellt der Pruritus ein äußerst belastendes, schwer zu behandelndes und als quälend beschriebenes Krankheitssymptom von PFIC dar [4; 5]. Eine Linderung des Pruritus zu erreichen ist in bisheriger Ermangelung einer ursächlichen Therapie oft das Ziel der initialen Therapie [4]. 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 [4-6; 12]. Bei einigen Patienten führt der Pruritus bis hin zu suizidalen Gedanken [11].

### *PFIC1*

Bei PFIC1 ist eine Funktionsstörung des Proteins FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) die zugrundeliegende Ursache [1; 2; 6]. Hinsichtlich der pathophysiologischen Relevanz von FIC1 für die Entstehung von PFIC1 werden verschiedene Mechanismen (u. a. ein indirekte Störung der Sekretion von Gallensäuren) diskutiert, welche vermutlich in ihrer Gesamtheit zu einer Überladung der Hepatozyten mit Gallensäure führen [1]. Dieses Protein wird neben den Hepatozyten auch von anderen Geweben wie z. B. dem Darm, der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) oder den Haarzellen des Schneckengangs des Ohres (Cochlea) exprimiert [2; 6; 13]. Dementsprechend werden bei Patienten mit PFIC1 auch extrahepatische bzw. nicht mit der

Cholestase im Zusammenhang stehende Symptome wie Pankreatitis oder Hörverlust beobachtet [1; 2; 6; 13]. Neben den bereits beschriebenen erhöhten Serumgallensäure-Spiegeln weisen die Patienten laborchemisch einen normalen Spiegel an Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) auf [1; 2; 6]. Die ersten Symptome treten typischerweise innerhalb der ersten drei Lebensmonate auf [3; 6]. Die Patienten zeigen oftmals bereits innerhalb des ersten Lebensjahres einen intensiven Pruritus [2; 3]. Einige Patienten weisen auch respiratorische Symptome auf [2]. Gedeihstörungen und chronische Diarrhöe treten häufig und bereits in jungem Alter auf [2; 3]. Wird bei diesen Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt, kann sich die Diarrhöe verstärken – dies könnte aufgrund des Mangels an FIC1 im Darmepithel verursacht werden [2]. Andere Symptome umfassen die bereits erwähnten extrahepatischen Symptome Pankreatitis und Hörverlust sowie Nasenbluten, Cholezystitis, verzögerte sexuelle Entwicklung sowie Amenorrhöe [1; 2]. Unbehandelt versterben die Patienten typischerweise in der 2. Lebensdekade an den Folgen einer Lebererkrankung im Endstadium [2]. Daher benötigen mehr als 50 % der Patienten mit PFIC1 bereits vor dem 18. Lebensjahr eine Lebertransplantation [14]. Das mediane Alter hierfür liegt bei 5,8 Jahren (Spanne: 3,0 bis 12,1 Jahre) [15].

### *PFIC2*

Patienten mit PFIC2 weisen eine Funktionsstörung des Proteins BSEP (bile salt export pump) auf, welches vorwiegend in der Leber exprimiert wird [1; 2; 6]. Bei BSEP handelt es sich um den wichtigsten Export-Mechanismus der Gallensäuren aus dem Inneren der Hepatozyten in den Blutkreislauf, so dass bei einer Funktionsstörung entsprechend Gallensäure und -salze in der Leber akkumulieren und diese schädigen [1]. Die ersten Symptome manifestieren sich typischerweise innerhalb der ersten drei Lebensmonate [6]. Charakteristische Symptome umfassen Gelbsucht, Pruritus, Gedeihstörungen, Hepato- und Splenomegalie [1; 2]. Außerdem liegt ein erhöhtes Risiko für Leberkarzinome (hepatocellular carcinoma, HCC) vor, welche sehr früh wie z. B. vor dem 1. Geburtstag oder bei der initialen Diagnose auftreten kann [1-3; 6]. Der Pruritus ist sehr intensiv und setzt schon im Säuglingsalter ein [1; 2]. Laborchemisch lassen sich normale GGT-Spiegel, erhöhte Serumgallensäure-Spiegel sowie verringerte Konzentrationen an Gallensalzen nachweisen [2; 6]. Das Ansprechen von Patienten mit PFIC2 auf die bisher in Ermangelung anderer Alternativen verwendeten pharmakologischen Behandlungsoptionen ist refraktär. Lediglich chirurgische Interventionen können derzeit bis zu einem bestimmten Grad den Krankheitsverlauf verändern bzw. verlangsamen [14]. Eine Leberzirrhose kann bereits in der neonatalen Periode auftreten und mit weiterer Verschlechterung der Leberfunktion und der Leberzirrhose ist eine Lebertransplantation bereits bei sehr jungen Patienten erforderlich: Im Median sind die Patienten bei der Lebertransplantation 3,1 Jahre alt (Spanne: 1,9 bis 5,8 Jahre) und insgesamt erhalten zwei Drittel der Patienten diese noch vor dem 18. Lebensjahr [1-3; 15; 16].

### *PFIC3*

Das im Fall von PFIC3 von der genetischen Mutation betroffene Protein ist MDR3 (multidrug resistance protein 3), welches primär innerhalb der Hepatozyten exprimiert wird [1; 2; 6]. Durch die Funktionsstörung dieses Proteins kommt es durch eine geringere Konzentration an Phospholipiden zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Phospholipiden zu Gallensalzen bzw. Cholesterin in der Gallenflüssigkeit, deren veränderte Zusammensetzung für die Leber auf Dauer toxisch ist [2]. Die häufigsten Anzeichen und Symptome umfassen Gelbsucht, hellen Stuhl, Pruritus, Hepatomegalie sowie Splenomegalie als Folge der portalen Hypertonie [2]. Der Pruritus kann bereits innerhalb der ersten Lebensmonate auftreten, häufiger wird dieser jedoch erst im Alter von 2 bis 3 Jahren beobachtet und ist im Regelfall weniger massiv als bei Patienten mit PFIC1 oder PFIC2 [1; 2; 6]. Insgesamt manifestieren sich die klinischen Anzeichen der Cholestase bei etwa einem Drittel der Patienten im 1. Lebensjahr, bei zwei Drittel der Patienten später in der Kindheit [1; 3]. Laboruntersuchungen zeigen erhöhte Spiegel von GGT und Serumgallensäuren [1; 2; 6]. Die Erkrankung kann über Leberzirrhose und portaler Hypertonie bis hin zum Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation fortschreiten; etwa die Hälfte aller Patienten benötigt im Mittel im Alter von 7,5 Jahren eine Lebertransplantation [1; 2].

Gemeinsames Leitsymptom aller PFIC-Typen ist der schwere und unkontrollierbare Pruritus als von den Patienten und ihren Familien/Betreuungspersonen direkt spür- und wahrnehmbares Anzeichen der Erkrankung. Laborchemisch geht die PFIC mit einer Erhöhung des Serumgallensäuren-Spiegels einher. Weitere gemeinsame Symptome umfassen Gedeihstörungen aufgrund einer Fettmalabsorption und damit assoziierte Mangelzustände hinsichtlich fettlöslicher Vitamine. Die aus der Cholestase resultierende immer weiter fortschreitende Schädigung der Leber mit den oben genannten Symptomen, deren Schwere während der Progression der Erkrankung fortlaufend zunimmt, mündet bei allen PFIC-Typen schließlich in einem Leberversagen. Die beobachteten Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung von PFIC1, PFIC2 und PFIC3 ändern daher nichts am letztendlichen Ausgang der Erkrankung, zum Großteil liegen lediglich Variationen des Zeitpunktes des Auftretens der Symptome vor. Unterschiede in der Symptomatik lassen sich u. a. darauf zurückführen, welche weiteren physiologischen Aufgaben das jeweils von der Funktionsstörung betroffene Protein aufweist bzw. wo dieses außerhalb der Leber ggf. noch lokalisiert ist. So kann es bei PFIC1 aufgrund der Expression von FIC1 in weiteren Geweben wie z. B. dem Pankreas als extrahepatisches Symptom zu einer Pankreatitis kommen. Patienten mit PFIC2 weisen im Unterschied zu den anderen PFIC-Typen ein erhöhtes HCC-Risiko auf. Ein erhöhter GGT-Spiegel tritt ausschließlich bei PFIC3 auf. Neben PFIC1, PFIC2 und PFIC3 wurden bereits auch die Typen 4 bis 6 beschrieben, welche dasselbe klinische Bild mit der identen Leitsymptomatik aufweisen. Weitere Mutationen wie USP53, die ebenfalls zu PFIC führen, aber noch nicht typisiert wurden, zeigen das gleiche klinische Bild [17].

## Diagnose der PFIC

Grundpfeiler der Diagnose der PFIC ist die Kombination aus klinischen und laborchemischen Parametern einschließlich einer detaillierten Anamnese und einer körperlichen Untersuchung sowie radiologischen und histologischen Auswertungen [3; 4; 6; 9]. Ergänzend wird außerdem zusätzlich auch die genetische Testung als Add-On zur Bestätigung der Diagnose eingesetzt [1; 6]. Prinzipiell sollte das Vorliegen von PFIC bei Kindern mit einer Cholestase unbekanntem Ursprungs in der Anamnese nach Ausschluss anderer Hauptursachen für eine Cholestase wie z. B. Gallengangsatresie oder zystische Fibrose vermutet werden [1; 3; 9].

Die Durchführung einer gründlichen Anamnese ist Grundvoraussetzung für die Diagnose – dies umfasst u. a. das Alter bei Beginn der Gelbsucht, Alter bei Auftreten abnormaler Leberfunktionstests, jegliche Infektionen, Medikation, Ess-/Fütterungsverhalten sowie Körperausscheidungen (einschließlich Farbe von Stuhl und Urin) [3]. Eine Cholestase sollte dann vermutet werden, wenn ein Säugling bzw. Kind sich reizbar zeigt, Pruritus, selbst zugefügte Hautverletzungen, Kratzen, Gelbsucht, wässrige Diarrhöe, Steatorrhöe oder Gedeihstörungen aufweist [3]. Leberfunktionstests, eine Messung der Serumgallensäuren und radiologische Untersuchungen helfen dabei, andere Lebererkrankungen als Ursache auszuschließen [3; 4]. Der prognostische Wert der Serumgallensäure-Spiegel hinsichtlich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber wurde für Patienten mit PFIC1 und PFIC2 bereits in einer Analyse zum natürlichen Krankheitsverlauf untersucht und bestätigt [14; 16].

Zur Differenzialdiagnose nach dem Verdacht auf das Vorliegen einer Cholestase wird nach Ausschluss anderer Ursachen wie beispielsweise Infektionen eine umfangreiche laborchemische Untersuchung (z. B. Bestimmung von Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] und GGT) durchgeführt [5]. Ein weiterer Bestandteil der ersten diagnostischen Maßnahmen umfasst auch eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens einschließlich der Leber, um eine Erkrankung der Gallengänge auszuschließen [1; 3; 5]. Diese ist typischerweise unauffällig, aber kann eine vergrößerte Gallenblase oder teilweise auch Gallensteine zeigen [1]. Eine histologische Untersuchung der Leber ist wichtig für die Diagnose und ermöglicht auch die Durchführung einer immunhistochemischen Analyse beispielsweise zum Nachweis eines Mangels oder Fehlen von MDR3- bzw. BSEP-Protein [1]. Führt man eine Lipidanalyse der Gallenflüssigkeit durch, zeigen sich deutlich verringerte Konzentrationen an Gallensalzen bei Patienten mit PFIC2 und nur leicht verringerte Konzentrationen bei PFIC1 [1; 3]. Bei Patienten mit PFIC3 liegen dagegen normale Konzentrationen an Gallensalzen vor, was diese Patienten von denjenigen mit PFIC1 und PFIC2 abgrenzt [1]. Dafür sind bei Patienten mit PFIC3 die Phospholipid-Spiegel der Gallenflüssigkeit deutlich verringert [1]. Die Genotypisierung dient als Add-On für die Bestätigung der Diagnose [1; 3].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Bisherige Behandlungsoptionen**

##### *Medikamentöse Optionen*

Bei den nachfolgend aufgeführten medikamentösen Optionen 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 [3; 6; 18]. 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 [1; 2; 14; 16; 19]. Dennoch wird in der klinischen Praxis zunächst zu medikamentösen Optionen gegriffen, bevor eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen wird [3].

##### Ursodesoxycholsäure

Bei Ursodesoxycholsäure (ursodeoxycholic acid, UDCA) handelt es sich um eine hydrophile Gallensäure, welche bisher üblicherweise als initiale Therapie für Patienten jeglichen PFIC-Typs eingesetzt wird [1; 2; 18]. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, es wird vermutet, dass UDCA im Körper endogene potenziell hepatotoxische Gallensäuren, welche aufgrund der Cholestase akkumulieren, partiell verdrängt und so deren hepatotoxisches Potenzial reduziert [2; 3; 18]. Es wird weiterhin diskutiert, ob UDCA die Exkretion endogener Gallensäuren durch die Hepatozyten und damit den Gallenfluss erhöht [2; 18]. Als häufige Nebenwirkung tritt Diarrhöe auf [18]. Insgesamt ist das Ansprechen der Patienten auf eine Behandlung mit UDCA sehr variabel und viele Patienten verspüren keine positiven Auswirkungen der Behandlung [2; 3; 16]. Am ehesten scheinen Patienten mit leichteren Verlaufsformen von PFIC von einer Anwendung von UDCA zu profitieren [4]. Ultimativ schreitet die Erkrankung aber bei allen Patienten fort, da die Wirkung von UDCA nur vorübergehend ist [2].

### Phenobarbital

Durch Phenobarbital kann der bei Patienten mit PFIC erhöhte Spiegel an zirkulierenden Gallensäuren durch Stimulation des Gallenflusses, Verbesserung der Gallensäuresynthese und Induktion mikrosomaler hepatischer Enzyme gesenkt werden [18]. Jedoch limitieren sein sedierender Effekt und das für Barbiturate bekannte Abhängigkeitspotenzial sowie die Beeinflussung des Verhaltens der Patienten seinen Einsatz [18]. Bei Patienten mit PFIC führt die Anwendung von Phenobarbital typischerweise nicht zu einer anhaltenden klinischen Verbesserung [2].

### Colestyramin

Colestyramin bindet Gallensäuren und Cholesterin im Darm und verhindert so die Rückresorption der Gallensäuren sowie die Gallensäuresynthese aus Cholesterin [3; 4; 18]. Es weist jedoch Nebenwirkungen wie z. B. metabolische Azidose, Fettstuhl und Verstopfung auf [18]. Auch die Anwendung von Colestyramin führt nicht zu einer anhaltenden klinischen Verbesserung und bietet allenfalls vorübergehende Linderung [2].

### Rifampicin

Rifampicin wird eingesetzt, um den Pruritus zu lindern [6]. Es inhibiert die Aufnahme von Gallensäuren durch die Hepatozyten und induziert hepatische mikrosomale Enzyme über einen Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)-abhängigen Mechanismus [3; 18]. Rifampicin erhöht die Ausscheidung von Gallensalzen über den Urin, indem es indirekt deren Metabolisierung induziert [3; 4]. Aufgrund des Risikos einer Hepatotoxizität muss die Leberfunktion engmaschig überwacht werden [18]. Hinsichtlich der Anwendung von Rifampicin liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit PFIC vor. Bisher konnte lediglich bei einigen Patienten eine vorübergehende Verminderung des Pruritus und der Cholestase beobachtet werden [2].

### *Chirurgische Interventionen*

Bevor eine der nachfolgend beschriebenen chirurgischen Interventionen durchgeführt wird, kann gegebenenfalls zur temporären Gallendiversion eine nasobiliäre Drainage eingesetzt werden, die jedoch mit einem Risiko für das Entstehen einer Pankreatitis assoziiert ist [3]. Die nachfolgenden chirurgischen 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 [3].

### Partielle externe Gallendiversion

Mittels der partiellen externen Gallendiversion (partial external biliary diversion, PEBD) wird die enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren zum Teil unterbrochen [2]. Im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs wird ein kurzes Stück des Jejunums (Leerdarm; oberer Teil des Dünndarms) an die Oberseite der Gallenblase angeschlossen und über die Bauchdecke mit einem Stoma verbunden [2; 3]. Etwa 30 bis 50 % der sekretierten Gallenflüssigkeit wird hierüber nach außen in den Stomabeutel abgeleitet [2]. Insbesondere einige Patienten mit PFIC1 und PFIC2 können von der PEBD profitieren [1; 3; 4]. Es konnte gezeigt werden, dass die PEBD bei Patienten mit PFIC1 mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einer klinischen und biochemischen Verbesserung führt, wenn diese früh im Krankheitsverlauf (d. h. vor der Entwicklung einer Leberzirrhose) erfolgt [2]. Bei einigen Patienten mit PFIC2 zeigte sich durch die PEBD eine Linderung der Erkrankung, insbesondere bei weniger schwerwiegenden Verläufen. Eine Lebertransplantation stellt hier jedoch nach wie vor die ultimative Therapie dar [2; 16]. Für Patienten mit PFIC2 ist eine PEBD dann indiziert, wenn medikamentöse Behandlungen nicht erfolgreich waren und noch keine Anzeichen einer Leberzirrhose vorliegen [20]. Eine PEBD kann bei Patienten mit PFIC2 dabei helfen, die Leberfunktion, das Wachstum sowie die Leberhistologie zu verbessern, die Progression der Fibrose zu reduzieren und die Zeit bis zur Lebertransplantation zu verlängern [3]. Die häufigste Komplikation im Rahmen einer PEBD stellt ein Prolaps des Stomas dar, wodurch eine erneute Operation zur Revision des Stomas notwendig werden kann [3; 12; 21]. Eine postoperative Cholangitis sowie Flüssigkeits- und Elektrolytverlust sind weitere Komplikationen der PEBD [3; 12; 21]. Außerdem bleibt das extern sichtbare Stoma lebenslang bestehen, was die Lebensqualität der Patienten substanziiell vermindert [12].

### Partielle interne Gallendiversion

Bei der partiellen internen Gallendiversion (partial internal biliary diversion, PIBD) handelt es sich um eine neuere Technik zu der es bisher nur wenige Daten hinsichtlich ihrer Langzeitwirksamkeit gibt [3; 4]. Bisher konnte bei Patienten eine deutliche Abnahme des Pruritus beobachtet werden [3; 21]. Während der Operation wird ein Teil des Jejunums entfernt und auf der einen Seite eine Verbindung mit der Gallenblase, auf der anderen Seite eine Verbindung mit dem transversalen Dickdarm hergestellt [21]. Die Durchführung einer PIBD wird auch empfohlen während oder nach einer Lebertransplantation, um eine Steatose des Transplantats zu verhindern [21]. Es kann nach der Operation zunächst zu rektalen Blutungen kommen, vermutlich durch die Irritation des Darms durch die Gallensäuren [3]. Es ist bisher nicht bekannt, inwiefern hierdurch ggf. das Risiko für das Entstehen von Darmkrebs erhöht wird [3]. Aufgrund der hohen Konzentration an Gallensalzen im Darm kommt es zu periodischen Durchfällen [12].

### Ilealer Bypass

Ähnlich wie die PEBD und die PIBD unterbricht auch der ileale Bypass die enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren partiell [2]. Der ileale Bypass verläuft wie die PIBD vollständig innerhalb des Körpers. Hierbei wird eine Verbindung zwischen dem proximalen Ileum und dem Blinddarm hergestellt, wodurch das terminale Ileum und die Ileozäkklappe (der funktionelle Verschluss zwischen Dick- und Dünndarm) umgangen werden [2]. Als Folge wird die Rückresorption der Gallensäure um ca. 15 % gesenkt [2; 3]. Auch bei einem ilealen Bypass sind die erreichten Ergebnisse besser, wenn die Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs noch keine Leberzirrhose entwickelt haben [3]. 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 [3; 21].

### Lebertransplantation

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 [1; 3; 4]. 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 [1-3; 6]. Bei Patienten mit PFIC1 kann eine Lebertransplantation eine Option darstellen, insbesondere bei Kindern mit Anzeichen einer Leberzirrhose und portaler Hypertonie, da die übrigen chirurgischen Interventionen hier problematisch sein können [2]. 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 [1-4; 14]. Dies verdeutlicht ein Vergleich der Ergebnisse von Lebertransplantationen bei Kindern mit PFIC1 bzw. PFIC2: Während kein Patient mit PFIC2 während des Follow-Ups verstarb, war dies bei 13 % der Patienten mit PFIC1 der Fall. Von einer hepatischen Steatose sowie von Diarrhöe sind weniger als 10 % der PFIC2-Patienten betroffen, bei PFIC1-Patienten weist dagegen der überwiegende Großteil diese Komplikationen auf (90 bzw. 81 %) [15]. Bei einigen der PFIC1-Patienten mit Lebertransplantation wird daher später eine PEBD durchgeführt bzw. könnte bereits im Rahmen der Lebertransplantation gleichzeitig eine PIBD vorgenommen werden, um die extrahepatische Symptomatik zu minimieren [3]. Bei den meisten Patienten mit PFIC2 ist eine Lebertransplantation im späten Kindes- oder frühen Jugendalter notwendig, wobei sie auch bei einigen Patienten bereits im 1. Lebensjahr erforderlich ist [2; 4]. 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 HCC oder eines anhaltenden Pruritus indiziert ist [2; 20]. Allerdings wurde bei bis zu 8 % der Patienten ein Wiederauftreten der PFIC aufgrund der Entwicklung von BSEP-Autoantikörpern beobachtet [3; 4]. Auch für PFIC3 stellt eine Lebertransplantation nach Leberversagen eine relevante Behandlungsoption dar, es liegen jedoch insgesamt nur wenig Daten vor [2; 4]. 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 [3; 4]. 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 [3]. 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 [22].

#### *Weitere Maßnahmen*

Aufgrund der Fettmalabsorption und des Mangels an fettlöslichen Vitaminen werden mittelkettige Triglyceride und fettlösliche Vitamine als Nahrungsergänzung gegeben [2-4; 18]. Außerdem wird den Patienten hochkalorische Nahrung zugeführt [18]. 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 [2; 3]. Hierdurch entsteht jedoch allenfalls eine vorübergehende Linderung. Bei Auftreten einer portalen Hypertonie ist außerdem die Gabe von Betablockern angezeigt [4]. Treten Ösophagus- und gastrointestinale Varizen auf, so werden diese sofern möglich endoskopisch behandelt [4].

#### *Informationen zum Krankheitsverlauf bei PFIC1 und PFIC2*

Im Rahmen des NAPPED-Konsortiums (Natural course and Prognosis of PFIC and Effect of biliary Diversion) wurden Daten zu klinischen, genetischen und therapeutischen Parametern bei Patienten mit PFIC1 und PFIC2 gesammelt mit dem Ziel, den natürlichen Verlauf dieser Erkrankungen zu charakterisieren [14; 16]. Mit Stand 01.05.2020 nehmen insgesamt 68 Zentren in Europa, Nord- und Südamerika, Afrika, Asien und Australien an der Datenerhebung teil [14].

Für Patienten mit PFIC1 standen zum Zeitpunkt der Datenextraktion Daten für insgesamt 130 Patienten mit den für die Entstehung von PFIC1 verantwortlichen Mutationen des *ATP8B1*-Gens zur Verfügung [14]. Das mediane Follow-Up betrug 4,2 Jahre (Spanne: 2,2 bis 9,8 Jahre), 62 Patienten (48 %) hatten eine Gallendiversion (medianes Alter: 5,9 Jahre) und bei 38 Patienten (29 %) wurde bereits eine Lebertransplantation durchgeführt [14]. Insgesamt waren 8 Patienten (6 %) vor der Lebertransplantation verstorben, wobei nur bei einem Patienten kein Zusammenhang mit der Lebererkrankung bestand; zwei Patienten erhielten als Erwachsene eine Lebertransplantation [14].

Eine Überlebenszeitanalyse konnte zeigen, dass im Alter von 18 Jahren weniger als die Hälfte der lebenden Patienten noch ihre native Leber hatten, aber dreiviertel dieser Patienten hatten sich bereits einer Gallendiversion unterzogen [14]. Der Anteil an Patienten, die im Alter von 10 Jahren mit ihrer nativen Leber am Leben waren, war bei Patienten ohne Gallendiversion niedriger als bei Patienten mit Gallendiversion [14]. Von den 62 Patienten mit Gallendiversion wurde bei 15 Patienten (24 %) eine Lebertransplantation im Median 2,5 Jahre (Spanne: 0,7 bis

6,2 Jahre) nach der Gallendiversion durchgeführt [14]. Eine zeitabhängige Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass eine Gallendiversion mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben mit der nativen Leber assoziiert zu sein scheint (Hazard Ratio: 0,55; 95 % Konfidenzintervall: [0,28; 1,03];  $p = 0,06$ ) [14].

Betrachtet man die Serumgallensäure-Spiegel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, so zeigt sich für Patienten mit einem Wert von  $< 194 \mu\text{mol/l}$  eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit mit 15 Jahren noch mit ihrer nativen Leber am Leben zu sein als für Patienten mit einem Wert von  $\geq 194 \mu\text{mol/l}$  (49 % vs. 15 %;  $p = 0,03$ ) [14]. Es wurde ebenfalls der Einfluss der Serumgallensäure-Spiegel nach erfolgter Gallendiversion auf das Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber untersucht. Ein Serumgallensäure-Spiegel von  $< 65 \mu\text{mol/l}$  war mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber assoziiert (siehe Abbildung 3-1) [14].

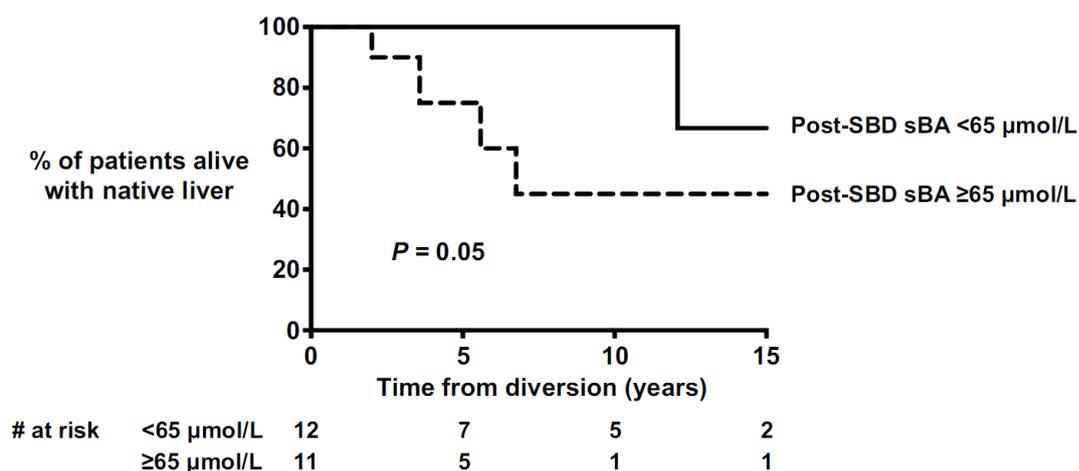


Abbildung 3-1: Vergleich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber nach Gallendiversion für Serumgallensäure-Spiegel  $< 65 \mu\text{mol/l}$  vs.  $\geq 65 \mu\text{mol/l}$  [14]

s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure); SBD: surgical bile diversion (chirurgische Gallendiversion)

Die Analysen der Serumgallensäure-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie hinsichtlich ihrer Entwicklung nach erfolgter Gallendiversion unterstreichen den prognostischen Wert des Serumgallensäure-Spiegels und den Einfluss einer ausgeprägten Senkung desselben hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs [14].

Auch für Patienten mit PFIC2 liegen Daten aus NAPPED vor: Basis für die Analyse der Patienten mit PFIC2 bilden die zum Zeitpunkt der Datenextraktion in der Datenbank enthaltenen 264 Patienten mit einem Nachweis der für PFIC2 ursächlichen Mutation des *ABCB11*-Gens und einem medianen Follow-Up von 4,1 Jahren (Spanne: 1,5 bis 12,3 Jahre) [16]. Insgesamt verstarben 16 Patienten, bevor eine Lebertransplantation durchgeführt werden konnte (medianes Alter: 1,6 Jahre [Spanne: 1,1 bis 3,5 Jahre]). Alle Todesfälle waren auf die Krankheitsprogression der PFIC zurückzuführen [16]. Im Alter von 18 Jahren besaß nur ein

Drittel der überlebenden Patienten noch die native Leber und fünf weitere Patienten unterzogen sich als Erwachsene einer Lebertransplantation [16].

Eine Gallendiversion wurde bei insgesamt 61 Patienten durchgeführt (medianes Alter: 2,3 Jahre [Spanne: 1,2 bis 4,7 Jahre]) mit einem medianen Follow-Up nach der Gallendiversion von 8,4 Jahren (Spanne: 1,6 bis 12,0 Jahre) [16]. Im Alter von 5, 10 bzw. 18 Jahren hatten 29 %, 37 % bzw. 47 % der Patienten eine Gallendiversion erhalten [16]. Von den 61 Patienten mit einer Gallendiversion wurde bei 18 Patienten (30 %) im Median 2,4 Jahre (Spanne: 1,3 bis 10,0 Jahre) nach der Gallendiversion eine Lebertransplantation durchgeführt [16].

Eine zeitabhängige Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass Patienten mit einer Gallendiversion ein statistisch signifikant höheres Überleben mit ihrer nativen Leber aufweisen als Patienten ohne eine derartige Intervention (Hazard Ratio: 0,51; 95 % Konfidenzintervall: [0,29; 0,91];  $p = 0,02$ ) [16]. Weniger als die Hälfte der Patienten mit PFIC2 hatte bei Erreichen des Erwachsenenalters noch die native Leber [16].

Analog zur Analyse der Daten zu Patienten mit PFIC1 erfolgte auch für Patienten mit PFIC2 eine Betrachtung des Einflusses des Serumgallensäure-Spiegels: Patienten mit einem Serumgallensäure-Spiegel  $< 102 \mu\text{mol/l}$  bzw. einer relativen Reduktion des Serumgallensäure-Spiegels um  $\geq 75 \%$  nach der Gallendiversion zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Überleben mit ihrer nativen Leber (beide Analysen:  $p < 0,0001$ ) (siehe Abbildung 3-2) [16].

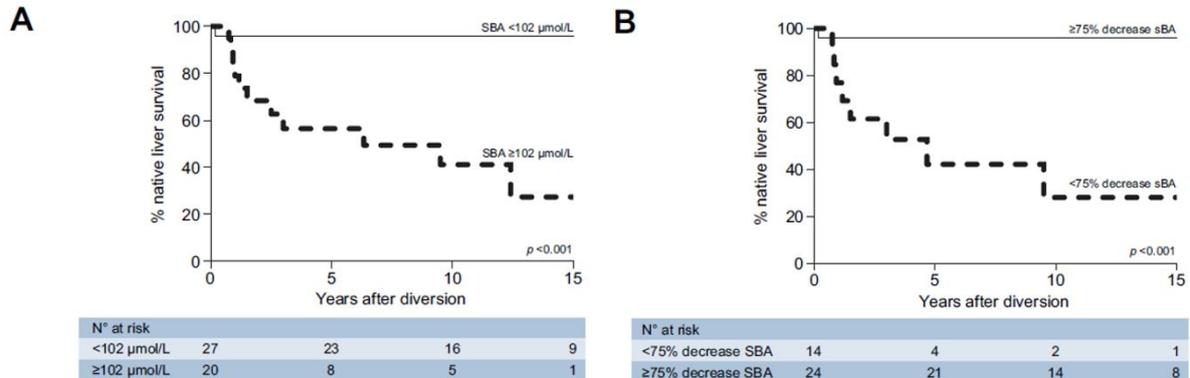


Abbildung 3-2: Vergleich des Überlebens der Patienten mit ihrer nativen Leber nach Gallendiversion; (A) Patienten mit einem Serumgallensäure-Spiegel  $< 102 \mu\text{mol/l}$  vs.  $\geq 102 \mu\text{mol/l}$ ; (B) Patienten mit einer relativen Reduktion des Serumgallensäure-Spiegels um  $< 75 \%$  bzw.  $\geq 75 \%$  [16]

s-BA: serum bile acid (Serumgallensäure)

Die Ergebnisse zeigen, dass die Serumgallensäure-Spiegel nach der Gallendiversion einen hohen prädiktiven Wert für das Überleben der Patienten mit ihrer nativen Leber haben [16]. Gleichzeitig könnten die Serumgallensäure-Spiegel auch einen Marker für die Messung der Langzeitergebnisse einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren darstellen [14]. In der bewertungsrelevanten Zulassungsstudie PEDFIC 1 zu Odevixibat ist die Veränderung des Serumgallensäure-Spiegels der primäre Studienendpunkt gewesen.

### *Zusammenfassung*

Die bisher eingesetzten, nicht zugelassenen medikamentösen Optionen haben keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und führen allenfalls zu einer vorübergehenden, geringgradigen Linderung der Symptome. Sie haben keinen Einfluss auf wichtige Langzeitfolgen von PFIC wie beispielsweise Wachstumsstörungen. Langfristig ist bislang bei allen Patienten eine chirurgische Intervention in Form einer PEBD, einer PIBD, 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. Um hier für Odevixibat in Bezug auf die mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung weitere Langzeitdaten zu sammeln, werden derzeit im Rahmen der Extensionsstudie PEDFIC 2 weitere Daten hinsichtlich klinischer Outcomes erhoben. Zusätzlich werden im Rahmen des von der EMA verauflagten Registers weitere Langzeitdaten erfasst, welche den Einfluss von Odevixibat auf die Langzeitfolgen bzw. auf die Progression von PFIC wie z. B. die Erfordernis chirurgischer Interventionen zeigen sollen. Betrachtet man die im Rahmen der bewertungsrelevanten Zulassungsstudie PEDFIC 1 beobachteten Veränderungen des Serumgallensäure-Spiegels im Kontext mit den im Rahmen des NAPPED-Konsortiums gewonnenen Daten, so legt dies nahe, dass sich hieraus bereits Aussagen hinsichtlich der Wirkung von Odevixibat auf die Langzeitfolgen ableiten lassen. Die unter Odevixibat erzielten Reduktionen des Serumgallensäure-Spiegels sind mit denjenigen der Gallendiversion vergleichbar, die im Rahmen der publizierten Auswertungen mit deutlich verbesserten Outcomes hinsichtlich des Überlebens mit der nativen Leber assoziiert waren.

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

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 ilealen Gallensäuretransporter (ileal bile acid transporter, IBAT), auch als apikaler Natriumgallensäuretransporter (apical sodium bile acid transporter, ASBT) bekannt. Der IBAT stellt ein Schlüsselement im enterohepatischen Kreislauf der Gallensäure dar, 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 [12]. 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 3-3 verdeutlicht den Wirkmechanismus von Odevixibat als IBAT-Inhibitor.

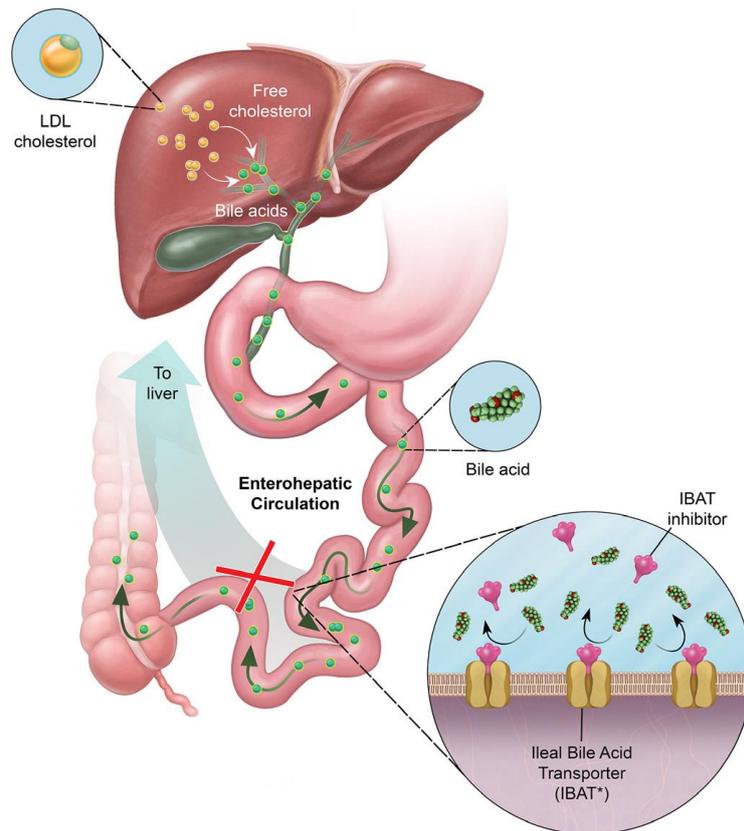


Abbildung 3-3: Wirkmechanismus von IBAT-Inhibitoren [12]

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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

In Deutschland erfolgt bisher keine systematische Erfassung von Daten zur Prävalenz und Inzidenz von PFIC – dementsprechend liegen keine spezifischen Daten vor. Über eine in der Datenbank MEDLINE (PubMed) per Handsuche durchgeführte Literaturrecherche wurde nach geeigneten Quellen zur Prävalenz und Inzidenz gesucht und es wurden lediglich Quellen zur geschätzten Inzidenz von PFIC1 bis PFIC3 in Relation zu den Lebendgeburten identifiziert. In verschiedenen Quellen wird eine geschätzte Inzidenz von 1 : 50 000 bis 1 : 100 000 Lebendgeburten berichtet [1; 6; 23; 24]. Diese wird als Basis für die Berechnung der inzidenten PFIC-Patienten pro Jahr in Deutschland anhand der für das Jahr 2019 bereits final vorliegende Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland verwendet (siehe Tabelle 3-2) [25].

Tabelle 3-2: Geschätzte Inzidenz PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr

<b>Parameter</b>	<b>Untere Spanne</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Obere Spanne</b>
Geschätzte Inzidenz in Relation zu den Lebendgeburten [1; 6; 23; 24]	1 : 50 000	1 : 75 000	1 : 100 000
Lebendgeburten in Deutschland in 2019 [25]	778 090		
Resultierende geschätzte Inzidenz PFIC-Patienten in Deutschland	8	12	16
Hinweis: Die Berechnung der Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase			

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Odevixibat ist in Abschnitt 4.4 der Hinweis enthalten, dass PFIC2-Patienten mit vollständigem Fehlen von BSEP bzw. bei Expression von ausschließlich funktionsunfähigem BSEP (auch bezeichnet als BSEP3-Subtyp der PFIC2) nicht auf die Behandlung mit Odevixibat ansprechen [27]. Daher werden in einem nächsten Schritt die Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp von der geschätzten Inzidenz der PFIC-Patienten in Deutschland abgezogen, um die Inzidenz der PFIC-Patienten gemäß SmPC zu erhalten (siehe Tabelle 3-3).

Für die Ableitung des Anteils an Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp wird folgende Herangehensweise gewählt: Hinsichtlich der Verteilung auf die Typen PFIC1 bis PFIC3 wird in der Literatur von einem Anteil von 67 % für PFIC1 und PFIC2 sowie einem Anteil von 33 % für PFIC3 ausgegangen [1; 6]. Die wenigen verfügbaren Angaben hinsichtlich der Aufteilung auf PFIC1 und PFIC2 legen nahe, dass das Verhältnis hier etwa 1 : 3 beträgt [6]. Somit teilen sich die 67 % folgendermaßen auf: 16,75 % PFIC1 und 50,25 % PFIC2. Gemäß den Daten des NAPPED-Konsortiums beträgt der Anteil des BSEP3-Subtyps an PFIC2 21,1 %, so dass sich insgesamt über alle PFIC-Patienten hinweg ein Anteil von 11,13 % ergibt [16]. Um auszugleichen, dass sich die berichtete geschätzte Inzidenz nur auf Patienten mit PFIC1 bis PFIC3 bezieht, wird in einem letzten Schritt eine Unsicherheitsspanne von +/- 10 % verwendet.

Tabelle 3-3: Geschätzte Inzidenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland pro Jahr

<b>Parameter</b>	<b>Untere Spanne</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Obere Spanne</b>
Resultierende geschätzte Inzidenz PFIC-Patienten in Deutschland (aus Tabelle 3-2)	8	12	16
Anteil der Patienten mit PFIC2 und BSEP3-Subtyp [1; 6; 16]	11,13 %		
Resultierende geschätzte Inzidenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland	7	11	14
Resultierende geschätzte Inzidenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland inkl. einer Unsicherheitsspanne von +/- 10 %	7	11	16
Hinweis: Die Berechnung der Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. BSEP: bile salt export pump; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase			

Somit ergibt sich im Mittel eine Inzidenz von 11 Patienten pro Jahr in Deutschland (Spanne: 7 bis 16 Patienten).

Wie eingangs erläutert, liegen keine relevanten Quellen für die Prävalenz von PFIC in Deutschland vor. Auch weitere Quellen aus anderen europäischen Ländern oder den USA liefern hier keine belastbaren Daten. Daher wird die Prävalenz basierend auf der geschätzten Inzidenz der zulassungskonformen PFIC-Patienten in Deutschland hergeleitet (Tabelle 3-3). Zu diesem Zweck wird die Zahl der geschätzten inzidenten zulassungskonformen PFIC-Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von 30 Jahren multipliziert. Da keine belastbaren Daten zur Lebenserwartung von PFIC-Patienten vorliegen, stellt dies eine Annäherung dar. So wurde beispielsweise in der Analyse der NAPPED-Daten über einen PFIC2-Patienten berichtet, der im Alter von 27,5 Jahren eine Lebertransplantation erhielt, andererseits verstarben insgesamt 16 Patienten (6 %) bevor eine Lebertransplantation durchgeführt werden konnte bereits im medianen Alter von 1,6 Jahren (Spanne: 1,1 bis 3,5 Jahre) [16]. Die Spanne bereits in dieser Kohorte von 264 Patienten sehr breit, so dass die geschätzte Lebenserwartung von 30 Jahren hier eine konservative Schätzung darstellt.

Da bisher keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Odevixibat bei Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation vorliegen, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten zunächst in der klinischen Praxis nicht mit Odevixibat behandelt werden bis insgesamt mehr Erfahrungen aus der klinischen Praxis in der Behandlung von PFIC-Patienten mit Odevixibat vorliegen. Angaben zu den Anteilen von Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation wurden mittels Handsuche und mit Hilfe des Reviews von Baker *et al.* [6] identifiziert. Aus den vorliegenden Quellen ergibt sich für die Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion ein mittlerer Anteil von 32,24 % und für die Patienten mit einer Lebertransplantation (bereinigt um die Patienten, die zuvor bereits eine chirurgische Gallendiversion erhalten hatten) ein mittlerer Anteil von 42,42 % [14-16; 28-31]. Um die in der Berechnung verwendeten Annahmen auszugleichen, wird in einem letzten Schritt eine Unsicherheitsspanne von +/- 10 % verwendet.

Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland

<b>Parameter</b>	<b>Untere Spanne</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Obere Spanne</b>
Resultierende geschätzte Inzidenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland inkl. einer Unsicherheitsspanne von +/- 10 % (aus Tabelle 3-3)	7	11	16
Anteil der Patienten mit chirurgischer Gallendiversion [14-16; 28-31]	32,24 %		
Anteil der Patienten mit Lebertransplantation [14-16; 28-31]	42,42 %		
Resultierende geschätzte Prävalenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland	48	82	116
Resultierende geschätzte Prävalenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland inkl. einer Unsicherheitsspanne von +/- 10 %	43	85	128
Hinweis: Die Berechnung der Prävalenz erfolgte mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase			

Somit ergibt sich im Mittel eine Prävalenz von 85 Patienten in Deutschland (Spanne: 43 bis 128 Patienten).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Hinsichtlich der Entwicklung der Inzidenz können keine Angaben zu möglichen Änderungen gemacht werden, da noch nicht für alle cholestatischen und mit Pruritus assoziierten Erkrankungen deren Mechanismus aufgeklärt ist, so dass hier zukünftig ggf. noch weitere Typen identifiziert werden könnten [1-3]. Dies würde sich dementsprechend auch auf die Angaben zur Inzidenz auswirken.

Bezüglich der Prävalenz wird dennoch eine näherungsweise Schätzung der Entwicklung über die nächsten 5 Jahre vorgenommen, um der zunehmenden Erfahrung mit Odevixibat in der klinischen Praxis und der dann ggf. erfolgenden Anwendung bei Patienten mit einer chirurgischen Gallendiversion oder Lebertransplantation Rechnung zu tragen. Ausgangspunkt für die Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz über die nächsten 5 Jahre bildet wiederum die geschätzte Inzidenz von zulassungskonformen PFIC-Patienten in Deutschland, bei welcher angenommen wird, dass etwa 70 % der inzidenten Patienten im Laufe eines Jahres für die Behandlung mit Odevixibat basierend auf ihrem Alter ( $\geq 6$  Monate gemäß SmPC) in Frage kommen (Tabelle 3-3). Zu diesen Patienten wird noch ein gewisser Anteil der bereits prävalenten Patienten mit chirurgischer Gallendiversion oder Lebertransplantation addiert. Dieser Anteil steigt in den ersten drei Jahren nach der Markteinführung von Odevixibat zunächst an und sinkt danach wieder, da davon ausgegangen wird, dass sie aufgrund der Behandlung mit Odevixibat weniger Patienten einer chirurgischen Intervention unterziehen müssen. Sowohl bei diesem Anteil als auch bei dem Anteil der inzidenten Patienten, die für eine Behandlung mit Odevixibat in Frage kommen, handelt es sich um Schätzungen handelt, so dass ergänzend noch eine Unsicherheitsspanne von +/- 10 % verwendet.

Tabelle 3-5: Entwicklung der geschätzten Prävalenz der zulassungskonformen PFIC-Patienten in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

<b>Parameter</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Resultierende geschätzte Prävalenz PFIC-Patienten in Deutschland inkl. einer Unsicherheitsspanne von +/- 10 %	105 (Spanne: 48 bis 161)	108 (Spanne: 50 bis 165)	115 (Spanne: 53 bis 115)	108 (Spanne: 50 bis 165)	105 (Spanne: 48 bis 161)
Hinweis: Die Berechnung der Prävalenz erfolgte mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Odevixibat (Bylvay®)	85 (Spanne: 43 – 128)	75 (Spanne: 38 – 112)
Hinweis: Die Berechnungen erfolgten mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Ausgangsbasis für die Herleitung der Anzahl der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten bildet die in Abschnitt 3.2.3 berechnete geschätzte Prävalenz der zulassungskonformen PFIC-Patienten in Deutschland. Diese wird auf den Anteil der Patienten in der GKV bezogen (87,86 %) [32].

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Parameter</b>	<b>Untere Spanne</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Obere Spanne</b>
Resultierende geschätzte Prävalenz zulassungskonforme PFIC-Patienten in Deutschland inkl. einer Unsicherheitsspanne von +/- 10 % (aus Tabelle 3-4)	43	85	128
Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland [32]	87,86 %		
Resultierende Anzahl prävalenter zulassungskonformer PFIC-Patienten in der GKV in Deutschland	38	75	112
Hinweis: Die Berechnungen erfolgten mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase			

Insgesamt gibt in Deutschland somit 75 (Spanne: 38 – 112) Patienten mit PFIC in der GKV, die für eine Behandlung mit Odevixibat in Frage kommen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Odevixibat (Bylvay®)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Erheblich	75 (Spanne: 75 – 112)
Hinweis: Die Berechnung der Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel [26]. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Informationen zur Herleitung wird entsprechend auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurde eine Handsuche in der Literaturdatenbank MEDLINE über die Sucheroberfläche PubMed mit dem folgenden Suchstring durchgeführt: „epidemiology“[MeSH Terms] OR „epidemiolog\*“[Title/Abstract]) OR „prevalen\*“[Title/Abstract]) OR „inciden\*“[Title/Abstract]) OR „regist\*“[Title/Abstract]) OR „cohort-stud\*“[Title/Abstract]“ AND „Progressive familial intrahepatic cholestasis“. Es wurden entsprechend Daten aus epidemiologischen Studien, Registerdaten und Kohortenstudien, jeweils zur Prävalenz oder Inzidenz der PFIC berücksichtigt. Diese Suche führte zu 36 Treffern (Stand: 08.06.2021).

Potenziell relevante Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden insgesamt 4 Vollpublikationen mit Angaben zur geschätzten Inzidenz eingeschlossen [1; 6; 23; 24]. Es konnte keine Publikation bezüglich der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland identifiziert werden.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Davit-Spraul, A., Gonzales, E., Baussan, C., Jacquemin, E., 2009. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis*, 4.
2. Alissa, F. T., Jaffe, R., Shneider, B. L., 2008. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 46, 241-52.
3. Gunaydin, M., Bozkurter, A. T., 2018. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management and treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 10, 95-104.
4. Mehl, A., Bohorquez, H., Serrano, M. S., Galliano, G., Reichman, T. W., 2016. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant*, 6, 278-90.
5. Lurz, E. & Bufler, P. 2021. Neonatale Cholestase. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 169, 275-89.

6. Baker, A., Kerkar, N., Todorova, L., Kamath, B. M. & Houwen, R. H. J. 2019. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 43, 20-36.
7. Jacquemin, E. 1999. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14, 594-9.
8. Pawlikowska, L., Strautnieks, S., Jankowska, I., Czubkowski, P., Emerick, K., Antoniou, A., Wanty, C., Fischler, B., Jacquemin, E., Wali, S., Blanchard, S., Nielsen, I. M., Bourke, B., McQuaid, S., Lacaille, F., Byrne, J. A., van Eerde, A. M., Kolho, K. L., Klomp, L., Houwen, R., Bacchetti, P., Lobritto, S., Hupertz, V., McClean, P., Mieli-Vergani, G., Shneider, B., Nemeth, A., Sokal, E., Freimer, N. B., Knisely, A. S., Rosenthal, P., Whittington, P. F., Pawlowska, J., Thompson, R. J. & Bull, L. N. 2010. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *Journal of hepatology*, 53, 170-8.
9. Hori, T., Nguyen, J.H., Uemoto, S., 2010. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 9, 570-8.
10. Bassari, R. & Koea, J. B. 2015. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*, 21, 1404-13.
11. Kremer, A. E., Beuers, U., Oude-Elferink, R. P. & Pusch, T. 2008. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*, 68, 2163-82.
12. Slavetinsky, C. & Sturm, E. 2020. Odevixibat and partial external biliary diversion showed equal improvement of cholestasis in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis. *BMJ case reports*, 13.
13. Stapelbroek, J. M., Peters, T. A., van Beurden, D. H. A., Curfs, J. H. A. J., Joosten, A., Beynon, A. J., van Leeuwen, B. M., van der Velden, L. M., Bull, L., Oude Elferink, R. P., van Zanten, B. A., Klomp, L. W. J. & Houwen, R. H. J. 2009. ATP8B1 is essential for maintaining normal hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 9709-14.
14. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Shneider, B. L., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P., Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D., Nebbia, G., Arnell, H., Fischler, B., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikian, C., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsófi, A., Luigi Calvo, P., Krebs-Schmitt, D., Hartleif, S., van der Woerd, W. L., Wang, J. S., Li, L. T., Durmaz, Ö., Kerkar, N., Hørby Jørgensen, M., Fischer, R., Jimenez-Rivera, C., Alam, S., Cananzi, M., Laverdure, N., Ferreira, C. T., Ordonez, F., Wang, H., Sency, V., Kim, K. M., Chen, H. L., Carvalho, E., Fabre, A., Quintero Bernabeu, J., Alonso, E. M., Sokol, R. J., Suchy, F. J., Loomes, K. M., McKiernan, P. J., Rosenthal, P., Turmelle, Y., Rao, G. S., Horslen, S., Kamath, B. M., Rogalidou, M., Karnsakul, W. W., Hansen, B. & Verkade, H. J. 2021. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology (Baltimore, Md.)*.
15. Bull, L. N., Pawlikowska, L., Strautnieks, S., Jankowska, I., Czubkowski, P., Dodge, J. L., Emerick, K., Wanty, C., Wali, S., Blanchard, S., Lacaille, F., Byrne, J. A., van Eerde, A. M., Kolho, K. L., Houwen, R., Lobritto, S., Hupertz, V., McClean, P., Mieli-Vergani, G., Sokal, E., Rosenthal, P., Whittington, P. F., Pawlowska, J. & Thompson, R. J. 2018. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatology communications*, 2, 515-28.
16. van Wessel, D. B. E., Thompson, R. J., Gonzales, E., Jankowska, I., Sokal, E., Grammatikopoulos, T., Kadaristiana, A., Jacquemin, E., Spraul, A., Lipiński, P.,

- Czubkowski, P., Rock, N., Shagrani, M., Broering, D., Algoufi, T., Mazhar, N., Nicastro, E., Kelly, D. A., Nebbia, G., Arnell, H., Björn, F., Hulscher, J. B. F., Serranti, D., Arikan, C., Polat, E., Debray, D., Lacaille, F., Goncalves, C., Hierro, L., Muñoz Bartolo, G., Mozer-Glassberg, Y., Azaz, A., Breclj, J., Dezsöfi, A., Calvo, P. L., Grabhorn, E., Sturm, E., van der Woerd, W. J., Kamath, B. M., Wang, J. S., Li, L., Durmaz, Ö., Onal, Z., Bunt, T. M. G., Hansen, B. E. & Verkade, H. J. 2020. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *Journal of hepatology*, 73, 84-93.
17. Henkel, S. A., Squires, J. H., Ayers, M., Ganoza, A., McKiernan, P. & Squires, J. E. 2019. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol*, 11, 450-63.
  18. Dani, C., Pratesi, S., Raimondi, F. & Romagnoli, C. 2015. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Italian journal of pediatrics*, 41, 69.
  19. Wassman, S., Pfister, E. D., Kuebler, J. F., Ure, B. M., Goldschmidt, I., Dingemann, J., Baumann, U. & Schukfeh, N. 2018. Quality of Life in Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: No Difference Between Post-liver Transplantation and Post-partial External Biliary Diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 67, 643-8.
  20. Arnell, H., Papadogiannakis, N., Zemack, H., Knisely, A. S., Németh, A. & Fischler, B. 2010. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 51, 494-9.
  21. Foroutan, H. R., Bahador, A., Ghanim, S. M., Dehghani, S. M., Anbardar, M. H., Fattahi, M. R., Forooghi, M., Azh, O., Tadayon, A., Sherafat, A., Yaghoobi, A. A. & Ashraf, M. A. 2020. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. *Pediatric Surgery International*, 36, 603-10.
  22. Park, B., Yoon, J., Choi, D., Kim, H. J., Jung, Y. K., Kwon, O. J. & Lee, K. G. 2019. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Scientific reports*, 9, 17202.
  23. Srivastava, A. 2014. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 4, 25-36.
  24. Jacquemin, E. 2012. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 36 Suppl 1, S26-35.
  25. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
  26. Albireo AB 2021. Herleitung Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.
  27. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.
  28. Davit-Spraul, A., Fabre, M., Branchereau, S., Baussan, C., Gonzales, E., Stieger, B., Bernard, O. & Jacquemin, E. 2010. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51, 1645-55.
  29. Englert, C., Grabhorn, E., Richter, A., Rogiers, X., Burdelski, M. & Ganschow, R. 2007. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation*, 84, 1361-3.

30. Wanty, C., Joomye, R., Van Hoorebeek, N., Paul, K., Otte, J. B., Reding, R. & Sokal, E. M. 2004. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 67, 313-9.
31. Jacquemin, E., De Vree, J. M., Cresteil, D., Sokal, E. M., Sturm, E., Dumont, M., Scheffer, G. L., Paul, M., Burdelski, M., Bosma, P. J., Bernard, O., Hadchouel, M. & Elferink, R. P. 2001. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*, 120, 1448-58.
32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Odevixibat (Bylvay®)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kontinuierlich 1 x täglich 40 µg/kg oder 120 µg/kg	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der SmPC entnommen [1]. Odevixibat wird angewendet zur Behandlung der PFIC bei Patienten im Alter ab 6 Monaten. Die empfohlene Dosis beträgt 40 µg/kg einmal täglich morgens oral in Form von Hartkapseln. Bei Patienten, bei denen kein angemessenes Ansprechen erreicht wird, kann die Dosis nach drei Monaten auf 120 µg/kg erhöht werden. Es ist zudem eine Tageshöchstdosis von 7 200 µg zu beachten. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT nach gesetzlicher Bestimmung nicht relevant, weshalb die zVT im gesamten Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Odevixibat (Bylvay®)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kontinuierlich 1 x täglich 40 µg/kg oder 120 µg/kg	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend	---	---	---
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Odevixibat (Bylvay®)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	365	40 µg/kg: 200 – 2 400 µg (1 – 6 <sup>a</sup> Hartkapseln)  120 µg/kg: 600 – 7 200 µg (1 – 6 <sup>a</sup> Hartkapseln)	40 µg/kg: 73 000 – 876 000 µg (365 – 2 190 Hartkapseln)  120 µg/kg: 219 000 – 2 628 000 µg (365 – 2 190 Hartkapseln)
	Studienpopulation <sup>a</sup>	365	40 µg/kg: 600 µg (3 Hartkapseln)  120 µg/kg: 1 800 µg (3 Hartkapseln)	40 µg/kg: 219 000 µg (1 095 Hartkapseln)  120 µg/kg: 657 000 µg (1 095 Hartkapseln)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
<sup>a</sup> Zur orientierenden Einschätzung des tatsächlichen Verbrauchs der PFIC-Population wird ergänzend der Verbrauch herangezogen, der gemäß 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)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Odevixibat wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert und eingenommen. In der untenstehenden Tabelle 3-12 ist die gemäß SmPC erforderliche Anzahl Hartkapseln für die Dosierungen zu 40 µg/kg bzw. 120 µg/kg pro Tag aufgeführt [1].

Tabelle 3-12: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis erforderlichen Odevixibat-Hartkapseln

Körpergewicht (kg)	40 µg/kg		120 µg/kg	
	Anzahl 200 µg-Kapseln	Anzahl 400 µg-Kapseln	Anzahl 600 µg-Kapseln	Anzahl 1 200 µg-Kapseln
4 bis < 7,5	1	n. z.	1	n. z.
7,5 bis < 12,5	2	1	2	1
12,5 bis < 17,5	3	n. z.	3	n. z.
17,5 bis < 25,5	4	2	4	2
25,5 bis < 35,5	6	3	6	3
35,5 bis < 45,5	8	4	8	4
45,5 bis < 55,5	10	5	10	5
≥ 55,5	12	6	12	6

Die durch Fettdruck hervorgehobene Kapselstärke/-anzahl wird basierend auf der prognostizierten Anwenderfreundlichkeit empfohlen.  
n. z.: nicht zutreffend

Die untere Dosierungsgrenze beträgt eine Hartkapsel zu 200 µg (bei Einnahme von 40 µg/kg) oder eine Hartkapsel zu 600 µg (bei Einnahme von 120 µg/kg) für Patienten mit einem Körpergewicht von 4 kg bis unter 7,5 kg. Die resultierende Untergrenze des Jahresverbrauchs pro Patient beträgt 73 000 µg bei 40 µg/kg, was 365 Hartkapseln zu 200 µg entspricht, und 219 000 µg bei 120 µg/kg, was 365 Hartkapseln zu 600 µg entspricht. Insbesondere in den höheren Gewichtsklassen wird zur Anwenderfreundlichkeit die Einnahme von Hartkapseln der höheren Wirkstärke empfohlen. Die Obergrenze wird bei Patienten ab 55,5 kg Körpergewicht erreicht. Für diese beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 876 000 bei 40 µg/kg und 2 628 000 µg bei 120 µg/kg, was jeweils  $6 \times 365$  Hartkapseln, insgesamt somit 2 190 Hartkapseln, zu 400 bzw. 1 200 µg entspricht. Die Dosierung mit halber Wirkstärke und doppelter Anzahl Hartkapseln wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt, da es sich nicht um die wirtschaftlichste Einnahmemöglichkeit handelt.

Zur orientierenden Einschätzung des tatsächlichen Verbrauchs der PFIC-Population wird ergänzend der Verbrauch herangezogen, der gemäß SmPC und den Baseline-Charakteristika der Studie PEDFIC 1 entstehen würde. Dies dient dazu, eine realistische Einschätzung hinsichtlich der tatsächlich für die GKV anfallenden Kosten zu treffen. Angaben auf Basis systematischer Bevölkerungsstatistiken eignen sich hierfür aufgrund der speziellen Eigenschaften wie deutliches Untergewicht und früher eintretender Tod nicht als Grundlage für die Berechnungen. Das Durchschnittsgewicht aller Patienten der PEDFIC 1 beträgt 15,8 kg und das mediane Gewicht 12,5 kg (jeweils  $n = 62$ ) [2]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt in dieser Gewichtsklasse 219 000 µg bei 40 µg/kg, was 1 095 Hartkapseln zu 200 µg entspricht, und 657 000 µg bei 120 µg/kg, was 1 095 Hartkapseln zu 600 µg entspricht.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Odevixibat (Bylvay®) 200 µg, 30 Hartkapseln PZN: 17383100	4.596,39 €	4.335,40 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 259,22 € <sup>b</sup> ]
Odevixibat (Bylvay®) 400 µg, 30 Hartkapseln PZN: 17383117	9.135,40 €	8.615,18 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 518,45 € <sup>b</sup> ]
Odevixibat (Bylvay®) 600 µg, 30 Hartkapseln PZN: 17383123	13.674,41 €	12.894,97 € [11,77 € <sup>a</sup> ; 777,67 € <sup>b</sup> ]
Odevixibat (Bylvay®) 1 200 µg, 30 Hartkapseln PZN: 17383146	27.291,45 €	25.734,34 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 1.555,34 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend	---	---
<sup>a</sup> Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V <sup>b</sup> Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie der Apothekenabgabepreise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2021) entnommen [3]. Dargestellt wurden alle verfügbaren Packungen, da alle Wirkstärken gemäß Angaben der SmPC erforderlich sein können.

Die Angaben der Kosten pro Packung in Tabelle 3-13 entsprechen dem jeweiligen Apothekenabgabepreis. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer

### **Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Odevixibat (Bylvay®)**

#### *200 µg, 30 Hartkapseln*

Der Apothekenabgabepreis von Odevixibat mit einer Wirkstärke von 200 µg je Hartkapsel und einer Packungsgröße von 30 Stück beträgt 4.596,39 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (259,22 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 4.335,40 € pro Packung an.

#### *400 µg, 30 Hartkapseln*

Der Apothekenabgabepreis von Odevixibat mit einer Wirkstärke von 400 µg je Hartkapsel und einer Packungsgröße von 30 Stück beträgt 9.135,40 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (518,45 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 8.615,18 € pro Packung an.

#### *600 µg, 30 Hartkapseln*

Der Apothekenabgabepreis von Odevixibat mit einer Wirkstärke von 600 µg je Hartkapsel und einer Packungsgröße von 30 Stück beträgt 13.674,41 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (777,67 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 12.894,97 € pro Packung an.

*1 200 µg, 30 Hartkapseln*

Der Apothekenabgabepreis von Odevixibat mit einer Wirkstärke von 1 200 µg je Hartkapsel und einer Packungsgröße von 30 Stück beträgt 27.291,45 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (1.555,34 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 25.734,34 € pro Packung an.

**3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Odevixibat	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In der SmPC von Odevixibat sind im Abschnitt 4.4 zwei Leistungskomplexe beschrieben, die potenziell als zusätzlich notwendige GKV-Leistung infrage kommen könnten [1].

Zum einen ist eine Beurteilung der Leberfunktionswerte (ALT, AST, GGT, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin) vor Einleitung der Behandlung und eine regelmäßige Überwachung im Therapieverlauf empfohlen. Hierbei handelt es sich um Routineuntersuchungen, die in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des G-BA nicht separat als zusätzlich notwendige GKV-Leistung heranzuziehen sind.

Zum anderen wird vor Beginn der Einnahme von Odevixibat die Auswertung der Spiegel fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, D, E und K) sowie die Bestimmung der International Normalized Ratio (INR) und eine regelmäßige Überwachung im Therapieverlauf empfohlen. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 bereits beschriebenen Fettmalabsorption und des Mangels an fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, D, E und K) werden mittelkettige Triglyceride und fettlösliche Vitamine als Nahrungsergänzung gegeben. Es handelt sich daher um eine krankheitsspezifische Komplikation und damit einhergehend ist ebenfalls davon auszugehen, dass die initiale Überprüfung sowie die regelmäßige Überwachung des Vitaminspiegels und der INR unabhängig vom Einsatz von Odevixibat bereits im normalen Therapieverlauf standardmäßig durchgeführt wird. Es wird somit davon ausgegangen, dass diese Leistung nicht unmittelbar in Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels steht und die Kosten nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden müssen.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen nicht an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie unter Tabelle 3-14 beschrieben worden ist, sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Odevixibat	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend	---	---	---
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Odevixibat	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 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	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 <sup>a</sup>	40 µg/kg: 158.242,10 €  120 µg/kg: 470.666,41 €  Gesamtspanne: 158.242,10 – 470.666,41 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	40 µg/kg: 158.242,10 €  120 µg/kg: 470.666,41 €  Gesamtspanne: 158.242,10 – 470.666,41 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
<p><sup>a</sup>Zur orientierenden Einschätzung des tatsächlichen Verbrauchs der PFIC-Population wird ergänzend der Verbrauch herangezogen, der gemäß 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).</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)</p>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben zum Verbrauch aus Tabelle 3-11 und den nachfolgenden Ausführungen sowie aus den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro aus Tabelle 3-13 miteinander multipliziert, um die Jahrestherapiekosten pro Patient zu berechnen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen oder sonstige GKV-Kosten fallen nicht an. Die Berechnungen sind ebenfalls der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [4].

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Behandlung mit Odevixibat erfolgt als kontinuierliche Dauertherapie mit täglicher Einnahmefrequenz. Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteil erläutert.

#### Kontraindikationen

Gemäß der SmPC ist Odevixibat bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert [1].

## Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können beispielsweise eine unzureichende Wirksamkeit oder nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. Gemäß den auch in Modul 4A dargestellten Daten der Studie PEDFIC 1 brach ein Patient von 19 (5,3 %) im Behandlungsarm 120 µg/kg die Studie aufgrund eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses die Studie ab. In den beiden weiteren Studienarmen (40 µg/kg und Placebo) kam es zu keinen derartigen Studienabbrüchen. Die Rate an Therapieabbrüchen ist aufgrund dieses Einzelereignisses nicht abschließend beurteilbar und weist zudem keine statistische Signifikanz auf.

## Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

Aufgrund des ausgeglichenen Sicherheitsprofils von Odevixibat ist eine hohe Therapieadhärenz und Behandlungszufriedenheit zu erwarten. Zudem bestehen für die Patienten zwei Dosierungsstärken, die es ermöglichen den Patienten individuell zu behandeln. Die Sicherheit und Verträglichkeit liegt bei Odevixibat überwiegend auf Placeboniveau.

## Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Bei PFIC handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die regelhaft ambulant betreut wird. Odevixibat wird demzufolge überwiegend im ambulanten Bereich angewendet werden. Der Anteil im stationären Bereich kann als vernachlässigbar angesehen werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nicht abschließend geschätzt werden. Der Anteil behandelter Patienten in der GKV gemessen an Prävalenz und Inzidenz ist ex-ante nicht mit ausreichender Sicherheit zu beziffern. Maßgebliche Änderungen der Jahrestherapiekosten pro Patient sind hingegen nicht zu erwarten, da es sich um eine Dauertherapie handelt.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum*

*der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch sind der SmPC entnommen [1]. Das Gewicht der Studienpopulation ist dem Studienbericht der Studie PEDFIC 1 entnommen [2]. Die Preise des zu bewertenden Arzneimittels sind aus der Lauer-Taxe, Stand 01.09.2021, entnommen [3]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [4].

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.
2. Albireo AB 2020. Clinical Study Report A4250-005 (PEDFIC 1).
3. Lauer-Fischer GmbH 2021. LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 01.09.2021.
4. Albireo AB 2021. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der SmPC von Odevixibat entnommen [1].

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der PFIC haben.

#### Dosierung

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.

Tabelle 1 zeigt die Stärke und Anzahl der Kapseln, die täglich entsprechend dem Körpergewicht verabreicht werden sollten, um eine Dosierung von ca. 40 µg/kg/Tag zu erreichen.

<b>Tabelle 1: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis von 40 µg/kg/Tag erforderlichen Bylvay-Kapseln</b>			
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Anzahl an 200-µg-Kapseln</b>		<b>Anzahl an 400-µg-Kapseln</b>
4 bis < 7,5	<b>1</b>	oder	nicht zutreffend
7,5 bis < 12,5	<b>2</b>	oder	1
12,5 bis < 17,5	<b>3</b>	oder	nicht zutreffend
17,5 bis < 25,5	<b>4</b>	oder	2
25,5 bis < 35,5	6	oder	<b>3</b>
35,5 bis < 45,5	8	oder	<b>4</b>
45,5 bis < 55,5	10	oder	<b>5</b>
≥ 55,5	12	oder	<b>6</b>

Die durch **Fettdruck** hervorgehobene Kapselstärke/-anzahl wird basierend auf der prognostizierten Anwenderfreundlichkeit empfohlen.

*Dosiseskalation*

Bei einigen Patienten kann nach Beginn der Behandlung mit Odevixibat allmählich eine Linderung des Pruritus und eine Senkung des Gallensäurespiegels im Serum auftreten. Wenn nach 3-monatiger kontinuierlicher Therapie kein angemessenes klinisches Ansprechen erreicht wird, kann die Dosis auf 120 µg/kg/Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 zeigt die Stärke und Anzahl der Kapseln, die basierend auf dem Körpergewicht täglich verabreicht werden sollten, um eine Dosierung von ungefähr 120 µg/kg/Tag zu erreichen, wobei die Tageshöchstdosis von 7 200 µg/Tag nicht überschritten werden darf.

<b>Tabelle 2: Anzahl der zum Erreichen der Nominaldosis von 120 µg/kg/Tag erforderlichen Bylvay-Kapseln</b>			
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Anzahl an 600-µg-Kapseln</b>		<b>Anzahl an 1 200-µg-Kapseln</b>
4 bis < 7,5	<b>1</b>	oder	nicht zutreffend
7,5 bis < 12,5	<b>2</b>	oder	1
12,5 bis < 17,5	<b>3</b>	oder	nicht zutreffend
17,5 bis < 25,5	<b>4</b>	oder	2
25,5 bis < 35,5	6	oder	<b>3</b>
35,5 bis < 45,5	8	oder	<b>4</b>
45,5 bis < 55,5	10	oder	<b>5</b>
≥ 55,5	12	oder	<b>6</b>

Die durch **Fettdruck** hervorgehobene Kapselstärke/-anzahl wird basierend auf der prognostizierten Anwenderfreundlichkeit empfohlen.

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.

*Versäumte Dosen*

Wenn eine Dosis Odevixibat versäumt wird, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich einnehmen, ohne die Menge von einer Dosis pro Tag zu überschreiten.

*Besondere Patientengruppen**Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Odevixibat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (ESRD) vor (siehe Abschnitt 5.2).

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Für PFIC-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor. Bei diesen Patienten kann eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen gerechtfertigt sein, wenn Odevixibat angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odevixibat bei Kindern im Alter von weniger als 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Bylvay ist zum Einnehmen. Das Arzneimittel ist morgens mit oder ohne Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

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 bestimmt, im Ganzen geschluckt zu werden, können aber auch geöffnet und auf Lebensmittel gestreut werden.

Wird die Kapsel im Ganzen geschluckt, sollte der Patient angewiesen werden, sie morgens mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Beim Öffnen der Kapseln sollte der Patient angewiesen werden, wie folgt vorzugehen:

- eine kleine Menge (30 ml/2 Esslöffel) weicher Nahrung (Joghurt, Apfelmus, Haferbrei, Bananenpüree, Karottenpüree, Schokoladenpudding oder Milchreis) in eine Schüssel geben. Die Temperatur der Nahrung sollte der Raumtemperatur entsprechen oder darunter liegen;
- die Kapsel horizontal an beiden Enden anfassen, in entgegengesetzte Richtung drehen und auseinanderziehen, sodass die Pellets in die Schüssel mit der weichen Nahrung fallen. Die Kapsel sollte vorsichtig angetippt werden, damit alle Pellets herausfallen;
- den letzten Schritt wiederholen, wenn die Dosis mehr als eine Kapsel erfordert;
- die Pellets vorsichtig mit einem Löffel in die weiche Nahrung einrühren;
- die gesamte Dosis unmittelbar nach dem Einrühren einnehmen. Das Gemisch nicht zum späteren Verzehr aufbewahren;
- nach Einnahme der Dosis ein Glas Wasser trinken;
- alle leeren Kapselhüllen entsorgen.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der Wirkmechanismus von Odevixibat setzt voraus, dass der enterohepatische Kreislauf von Gallensäuren und der Gallensalztransport in die Gallenkanälchen erhalten bleibt. 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.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Betracht gezogen werden.

Diarrhö wurde als häufige Nebenwirkung bei der Einnahme von Odevixibat gemeldet. Diarrhö kann zu Dehydratation führen. Die Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, um eine ausreichende Hydratation während Diarrhö-Episoden sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien wurden bei einigen Patienten, die Odevixibat erhielten, erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet. Vor Beginn der Einnahme von Bylvay wird bei allen Patienten eine Beurteilung der Leberfunktionswerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, 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 von Bylvay wird bei allen Patienten die Beurteilung der Spiegel fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, D, E) und der International Normalised Ratio (INR) empfohlen; die Überwachung sollte entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen.

Die Behandlung mit Odevixibat kann die Resorption fettlöslicher Arzneimittel, einschließlich lipophiler oraler Kontrazeptiva, beeinflussen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

Odevixibat ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (P-gp). Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern erhöhte die gleichzeitige Anwendung des starken P-gp-Inhibitors Itraconazol die Plasmaexposition einer Einzeldosis Odevixibat 7 200 µg um etwa

50 – 60 %. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant angesehen. Es wurden keine weiteren potenziell relevanten Transporter-vermittelten Wechselwirkungen *in vitro* festgestellt (siehe Abschnitt 5.2).

#### Cytochrom-P450-vermittelte Wechselwirkungen

*In vitro* induzierte Odevixibat keine CYP-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2).

In *In-vitro*-Studien erwies sich Odevixibat als CYP3A4/5-Inhibitor (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern verringerte die gleichzeitige Anwendung von Odevixibat die Fläche unter der Kurve (AUC) von oralem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) um 30 % und die 1-OH-Midazolam-Exposition um weniger als 20 %, was nicht als klinisch relevant angesehen wird.

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.

In klinischen Studien wurden bei einigen Patienten, die Odevixibat erhielten, reduzierte Spiegel fettlöslicher Vitamine beobachtet. Die Spiegel fettlöslicher Vitamine sollten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Es sind keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen zu erwarten.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Bylvay behandelt werden. Da die Aufnahme von lipophilen oralen Kontrazeptiva durch Odevixibat beeinträchtigt werden kann, sollte eine Barriereverhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Odevixibat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt

(siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Bylvay während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Odevixibat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Odevixibat beim Tier in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bylvay verzichtet werden soll/die Behandlung mit Bylvay zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bylvay hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung war Diarrhö (bei 7 % der Patienten).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien an Patienten mit PFIC im Alter von 4 Monaten bis 25 Jahren (Median: 3 Jahre 7 Monate) identifiziert wurden.

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen eingeteilt und wie folgt klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	Diarrhö, Abdominalschmerz <sup>a</sup> , hämorrhagische Diarrhö, weicher Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie

<sup>a</sup> Einschließlich Schmerzen im Oberbauch

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Gastrointestinale Nebenwirkungen*

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei mit Bylvay behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 11 % auf. Die Nebenwirkungen Diarrhö, Abdominalschmerz und weicher Stuhl waren von kurzer Dauer, wobei die meisten Ereignisse  $\leq 5$  Tage dauerten; der Median für den Zeitpunkt des ersten Auftretens lag bei 16 Tagen. Alle gemeldeten Ereignisse waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und nicht schwerwiegend. Zwei Patienten hatten klinisch signifikante Diarrhö als Nebenwirkung. Diese wird definiert als Diarrhö, die ohne sonstige Ätiologie 21 oder mehr Tage andauerte und schwer war, stationäre Behandlung erforderte oder als wichtiges medizinisches Ereignis angesehen wurde, oder die mit einer Dehydratation einherging, die eine Behandlung mit oraler oder intravenöser Flüssigkeitstherapie und/oder andere Behandlungsmaßnahmen erforderte (siehe Abschnitt 4.4). Bei 4 % der Patienten wurde von Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Diarrhö berichtet, und bei 1 % der Patienten wurde ein Abbruch der Anwendung von Bylvay aufgrund von Diarrhö berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu Symptomen führen, die durch ein übermäßig starkes Auftreten der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen des Arzneimittels bedingt sind. Diese sind vor allem Diarrhö und gastrointestinale Wirkungen.

Die maximale Dosis, die gesunden Studienteilnehmern in klinischen Studien gegeben wurde, war Odevixibat 10 000 µg als Einzeldosis ohne unerwünschte Folgen.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln, und unterstützende Maßnahmen sind nach Bedarf einzuleiten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Der EPAR enthält im Abschnitt 2.7 außerdem noch folgende Angaben hinsichtlich der Sicherheitsbedenken und des Pharmakovigilanzplans [3]:

#### *Sicherheitsbedenken*

Tabelle 3-18: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante oder schwere Diarrhö, die zu Dehydration und Elektrolytungleichgewicht führt</li> </ul>
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Embryofetale Toxizität</li> <li>• Wechselwirkungen mit fettlöslichen Medikamenten</li> </ul>
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeitanwendung</li> <li>• Anwendung während der Schwangerschaft und Anwendung bei stillenden Frauen</li> </ul>

#### *Pharmakovigilanzplan*

Tabelle 3-19: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<b>Kategorie 1</b> - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
Keine				
<b>Kategorie 2</b> - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Keine				
<b>Kategorie 3</b> - Notwendige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
<p>Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Krankheitsverlaufs, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich der Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</p> <p>Vorgeschlagen</p>	<p>Um spezifischere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu sammeln, einschließlich:</p> <p>a. Informationen zur Langzeit-Wirksamkeit zur Bewertung der Auswirkungen von Odevixibat auf die Inzidenz und die Zeit bis zur Gallendiversion, Lebertransplantation und Tod</p> <p>b. Informationen zu UE, SUE und Hospitalisierungen mit besonderem Augenmerk auf folgende Ereignisse:</p> <p>i. Häufigkeit, Schwere und beste Behandlungsoptionen der beobachteten Diarrhö (einschließlich Diarrhö, hämorrhagischer Diarrhö, häufigem Stuhlgang und weichem Stuhl)</p> <p>ii. Angaben zur Hepatotoxizität beim Menschen (u. a. Leberfunktions-tests, Bilirubin,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante oder schwere Diarrhö, die zu Dehydration und Elektrolytungleichgewicht führt</li> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Embryofetale Toxizität</li> <li>• Wechselwirkungen mit fettlöslichen Medikamenten</li> <li>• Langzeitanwendung</li> <li>• Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>	<p>Protokolleinreichung</p> <p>Regelmäßige Updates</p>	<p>Innerhalb von 6 Monaten nach der Entscheidung* der EU-Kommission (* Ein Update muss innerhalb von 3 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission übermittelt werden.)</p> <p>In diesem Register gesammelte Daten werden im Rahmen der Signalerfassung laufend überprüft und mittels PSUR gemeldet.</p>

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	<p>Serumcholsäuren). Eine Analyse, die diese Informationen in Bezug auf ein Therapieversagen untersucht, muss bereitgestellt werden.</p> <p>iii. Langzeit-Sicherheit unter besonderer Berücksichtigung der Auswirkungen auf fettlösliche Nährstoffe und Medikamente</p> <p>c. Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</p>			
<p>A4250-008: Offene Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von A4250 bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase Typ 1 und 2 (PEDFIC2)</p> <p>Laufend</p>	<p>Primäres Ziel (Kohorte 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis der nachhaltigen Wirkung von A4250 auf s-BA und Pruritus bei Kindern mit PFIC-Typ 1 und 2</li> </ul> <p>Primäres Ziel (Kohorte 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirkung von A4250 auf s-BA und Juckreiz bei Patienten mit PFIC, die entweder (1) die Zulassungskriterien für Studie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeitanwendung</li> <li>• Wechselwirkungen mit fettlöslichen Medikamenten</li> <li>• Klinisch signifikante oder schwere Diarrhö, die zu Dehydration und Elektrolytungleichgewicht führt</li> <li>• Hepatotoxizität</li> </ul>	<p>Finaler Studienbericht</p>	<p>31. Juli 2023</p>

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	<p>A4250-005 (PEDFIC1) nicht erfüllen oder (2) die Zulassungskriterien für Studie A4250-005 erfüllen, nachdem die Rekrutierung der Studie A4250-005 abgeschlossen ist.</p> <p>Sekundäre Ziele (Kohorte 1 und 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit von wiederholten täglichen Dosen von A4250</li> <li>• Bewertung der Wirkung von A4250 auf das Wachstum</li> <li>• Bewertung der Wirkung von A4250 auf die Gallendiversion und/oder Lebertransplantation</li> <li>• Bewertung der Wirkung von A4250 auf biochemische Marker von</li> </ul>			

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	Cholestase und Lebererkrankungen			
<p>Prospektive registerbasierte Studie zur Langzeit-Sicherheit von Odevixibat bei Patienten mit PFIC</p> <p>Vorgeschlagen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sammeln von Sicherheitsdaten zu UE, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episoden von Diarrhö, die länger als 3 Tage andauern, blutiger Diarrhö oder Diarrhö, die zu Dehydratation oder Elektrolytungleichgewicht führt, sowie jegliche Behandlung</li> <li>- Episoden von Mangel an fettlöslichen Vitaminen, einschließlich Symptome und Behandlung</li> <li>- Hospitalisierungen einschließlich Diagnosen und Behandlungen</li> </ul> </li> <li>• Sammeln verfügbarer spezifizier-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch signifikante oder schwere Diarrhö, die zu Dehydratation und Elektrolytungleichgewicht führt</li> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Langzeitanwendung</li> <li>• Wechselwirkungen mit fettlöslichen Medikamenten</li> </ul>	<p>Protokolleinreichung</p> <p>Finaler Studienbericht</p>	<p>Innerhalb von 6 Monaten nach der Entscheidung der EU-Kommission</p> <p>31. Dezember 2026</p>

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	ter Labor- daten - ALT, AST, Bilirubin, INR und Spiegel fettlösli- cher Vita- mine • Sammeln von Daten zum Wachstum (Z-Scores für Körper- größe und Gewicht)			
DDI-Studie mit oralen Kontrazeptiva  Vorgeschlagen	Zur Bewertung der Wirkung von Odevixibat auf fettlösliche Medikamente und solche mit einem bekannten enterohepatischen Kreislauf	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wechselwirkungen mit fettlöslichen Medikamenten</li> </ul>	Finaler Studienbericht	31. Dezember 2022
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DDI: Drug-Drug-Interaction (Arzneimittelwechselwirkung); INR: International Normalized Ratio; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PSUR: Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht); s-BA: Serum bile acid (Serumgallensäure); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

### Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Klinisch signifikante oder schwere Diarrhö, die zu Dehydration und Elektrolytungleichgewicht führt	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4</li> <li>Empfehlung zur Überwachung auf Diarrhö-Ereignisse und regelmäßige Überwachung zur Sicherstellung einer</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>angemessenen Flüssigkeitszufuhr während Diarrhö-Episoden in Abschnitt 4.4 der SmPC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anweisung für Patienten, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie während der Einnahme von Bylvay Diarrhö entwickeln, und Empfehlung, bei Patienten mit Diarrhö ausreichend Flüssigkeit zu trinken in der Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A4250-008: Offene Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von A4250 bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase Typ 1 und 2 (PEDFIC2) Finaler Studienbericht: 31. Juli 2023</li> <li>• Prospektive registerbasierte Studie zur Langzeit-Sicherheit von Odevixibat bei Patienten mit PFIC Finaler Studienbericht: 31. Dezember 2026</li> <li>• Vorgeschlagenes Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Krankheit, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</li> </ul> <p>Regelmäßige Aktualisierung: fortlaufend als Teil der Signaldetektion und mittels PSUR gemeldet</p>
Hepatotoxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) vorliegen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden.</li> <li>• Anleitung zur Beurteilung von Leberfunktionstests (ALT, AST, GGT, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin) für alle Patienten vor</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A4250-008: Offene Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von A4250 bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase Typ 1 und 2 (PEDFIC2) Finaler Studienbericht: 31. Juli 2023</li> <li>• Prospektive registerbasierte Studie zur Langzeit-Sicher-</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Beginn der Behandlung mit Bylvay, mit Überwachung gemäß der üblichen klinischen Praxis in Abschnitt 4.4 der SmPC und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen für eine häufigere Überwachung bei Patienten mit Leberfunktions-test-Erhöhungen in Abschnitt 4.4 der SmPC und in Abschnitt 2 der Packungsbeilage.</li> <li>• Anweisung für Patienten, ihren Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von Bylvay zu informieren, wenn bei ihnen ein vollständiges Fehlen oder eine fehlende Funktion des Gallensalzexportpumpe-Proteins diagnostiziert wurde und wenn sie eine stark eingeschränkte Leberfunktion gemäß Packungsbeilage Abschnitt 2 haben.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p>heit von Odevixibat bei Patienten mit PFIC Finaler Studienbericht: 31. Dezember 2026</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschlagenes Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Krankheit, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</li> </ul> <p>Regelmäßige Aktualisierung: fortlaufend als Teil der Signaldetektion und mittels PSUR gemeldet</p>
Embryofetale Toxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.6 und 5.3</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Abschnitt 4.6 der SmPC und Abschnitt 2 der Packungsbeilage weisen darauf hin, dass die Anwendung von Bylvay während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen wird. Die Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung wird empfohlen.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschlagenes Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Krankheit, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	Regelmäßige Aktualisierung: fortlaufend als Teil der Signaldetektion und mittels PSUR gemeldet
Wechselwirkungen mit fettlöslichen Medikamenten	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4</li> <li>• In Abschnitt 4.5 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass keine Wechselwirkungsstudien mit oralen hormonellen Kontrazeptiva oder anderen lipophilen Arzneimitteln durchgeführt wurden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption oraler Kontrazeptiva durch die gleichzeitige Anwendung von Odevixibat beeinträchtigt wird.</li> <li>• Empfehlung zur Überwachung der Spiegel fettlöslicher Vitamine in Abschnitt 4.5 der SmPC</li> <li>• Anleitung zur Beurteilung der Spiegel fettlöslicher Vitamine (Vitamine A, D, E) und INR für alle Patienten vor Beginn der Behandlung mit Bylvay, mit Überwachung gemäß der gängigen klinischen Praxis in Abschnitt 4.4 der SmPC</li> <li>• Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass die Behandlung mit Odevixibat die Resorption von fettlöslichen Arzneimitteln, einschließlich lipophiler oraler Kontrazeptiva, beeinträchtigen kann</li> <li>• Anweisung für Patienten in der Packungsbeilage Abschnitt 2, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Die Behandlung mit Odevixi-</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A4250-008: Offene Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von A4250 bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase Typ 1 und 2 (PEDFIC2) Finaler Studienbericht: 31. Juli 2023</li> <li>• DDI-Studie mit oralen Kontrazeptiva Finaler Studienbericht: 31. Dezember 2022</li> <li>• Vorgeschlagenes Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Krankheit, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</li> </ul> Regelmäßige Aktualisierung: fortlaufend als Teil der Signaldetektion und mittels PSUR gemeldet <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektive registerbasierte Studie zur Langzeit-Sicherheit von Odevixibat bei Patienten mit PFIC Finaler Studienbericht: 31. Dezember 2026</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>bat kann die Aufnahme fettlöslicher Vitamine wie Vitamin A, D und E sowie einiger Arzneimittel, einschließlich oraler Kontrazeptiva, beeinträchtigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	
Langzeitanwendung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A4250-008: Offene Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von A4250 bei Kindern mit progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase Typ 1 und 2 (PEDFIC2) Finaler Studienbericht: 31. Juli 2023</li> <li>• Vorgeschlagenes Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Krankheit, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</li> </ul> <p>Regelmäßige Aktualisierung: fortlaufend als Teil der Signaldetektion und mittels PSUR gemeldet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektive registerbasierte Studie zur Langzeit-Sicherheit von Odevixibat bei Patienten mit PFIC</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Finaler Studienbericht: 31. Dezember 2026
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.6 und 5.3</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Abschnitt 4.6 der SmPC und Abschnitt 2 der Packungsbeilage weisen darauf hin, dass die Anwendung von Bylvay während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen wird. Die Anwendung einer Barrieremethode zur Verhütung wird empfohlen.</li> <li>• Abschnitt 4.6 der SmPC erwähnt, dass die Patientinnen darauf hingewiesen werden, dass der Arzt bei der Entscheidung helfen wird, ob sie das Stillen oder die Behandlung mit Odevixibat abbrechen sollten unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Therapienutzens für die Mutter.</li> <li>• Anleitung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in der die Patientin darauf hingewiesen wird, dass der Arzt bei der Entscheidung helfen wird, ob sie das Stillen abbrechen oder eine Behandlung mit Bylvay vermeiden soll, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Baby und von Bylvay für die Mutter.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschlagenes Krankheitsregister: Nutzung eines Krankheitsregisters zur Dokumentation des natürlichen Verlaufs der Krankheit, der Wirksamkeit der Behandlung, der Sicherheit, einschließlich Langzeitergebnisse, sowie zu Schwangerschaft, Stillzeit und Neugeborenen bei Patienten mit PFIC</li> </ul> <p>Regelmäßige Aktualisierung: fortlaufend als Teil der Signaldetektion und mittels PSUR gemeldet</p>
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DDI: Drug-Drug-Interaction (Arzneimittelwechselwirkung); GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; INR: International Normalized Ratio; PFIC: progressive familiäre intrahepatische Cholestase; PSUR: Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht); SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)</p>		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden der EPAR einschließlich seiner Anhänge sowie die SmPC von Odevixibat verwendet.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assessment report - Anhang II.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assessment report.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Leberfunktionstests	Vor Beginn der Einnahme von Bylvay wird bei allen Patienten eine Beurteilung der Leberfunktionswerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin) <b>empfohlen</b> ; die Überwachung <b>sollte</b> entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen. (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Nein, aber empfohlen
2	Bestimmung Vitaminspiegel	Vor Beginn der Einnahme von Bylvay wird bei allen Patienten die Beurteilung der Spiegel fettlöslicher Vitamine	Nein, aber empfohlen
3	Bestimmung International Normalised Ratio	(Vitamin A, D, E) und der International Normalised Ratio (INR) <b>empfohlen</b> ; die Überwachung <b>sollte</b> entsprechend der klinischen Standardpraxis erfolgen. (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Nein, aber empfohlen

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben entstammen der SmPC mit Stand Juli 2021 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Die erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits vollständig im aktuellen EBM abgebildet [2].

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

2021/03

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bylvay 200 /-400 /-600 /-1 200 µg Hartkapseln. Stand: 07/2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2021.